

Case Report: Mikroimmuntherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Dr. med. Eleni Kavelara Lodge

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 [1, 2]. 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 abhängigen 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) produzieren [1, 2]. 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 [1, 2]. 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 [1, 2]. Das ist zum Beispiel 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 γ zu beobachten [3] (Abb. 1).

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

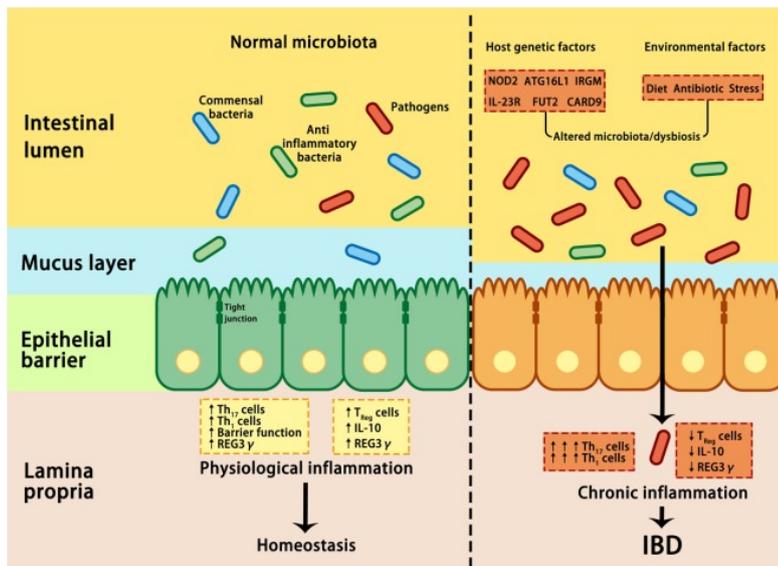


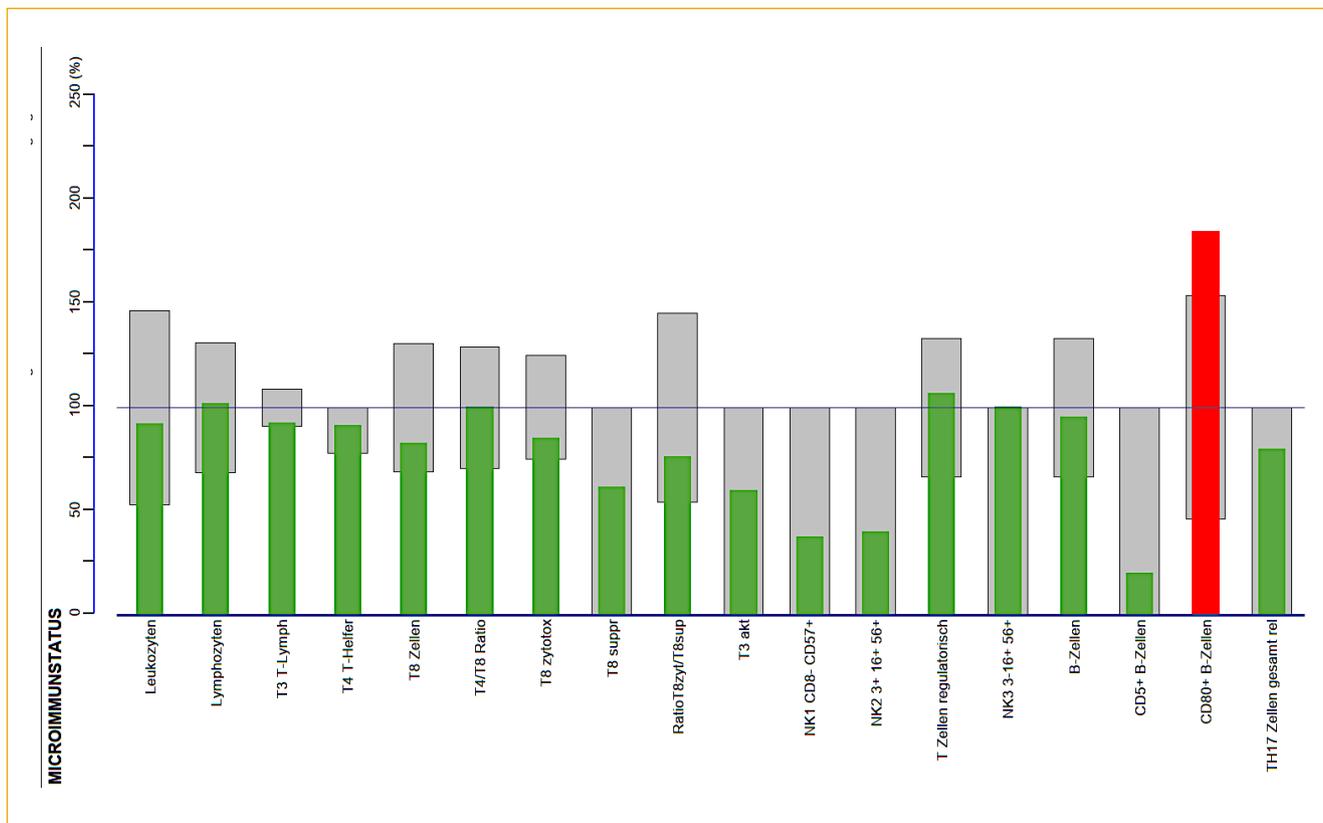
Abb. 1 Wechselwirkungen zwischen Genetik bzw. Umweltfaktoren, Mikrobiota und Immunsystem bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

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



(© 2017 Zhang, Sun, Wu, Yang, Tso and Wu. Creative Commons Attribution License - CC BY).

Abb. 2 Lymphozytentypisierung (November 2014)

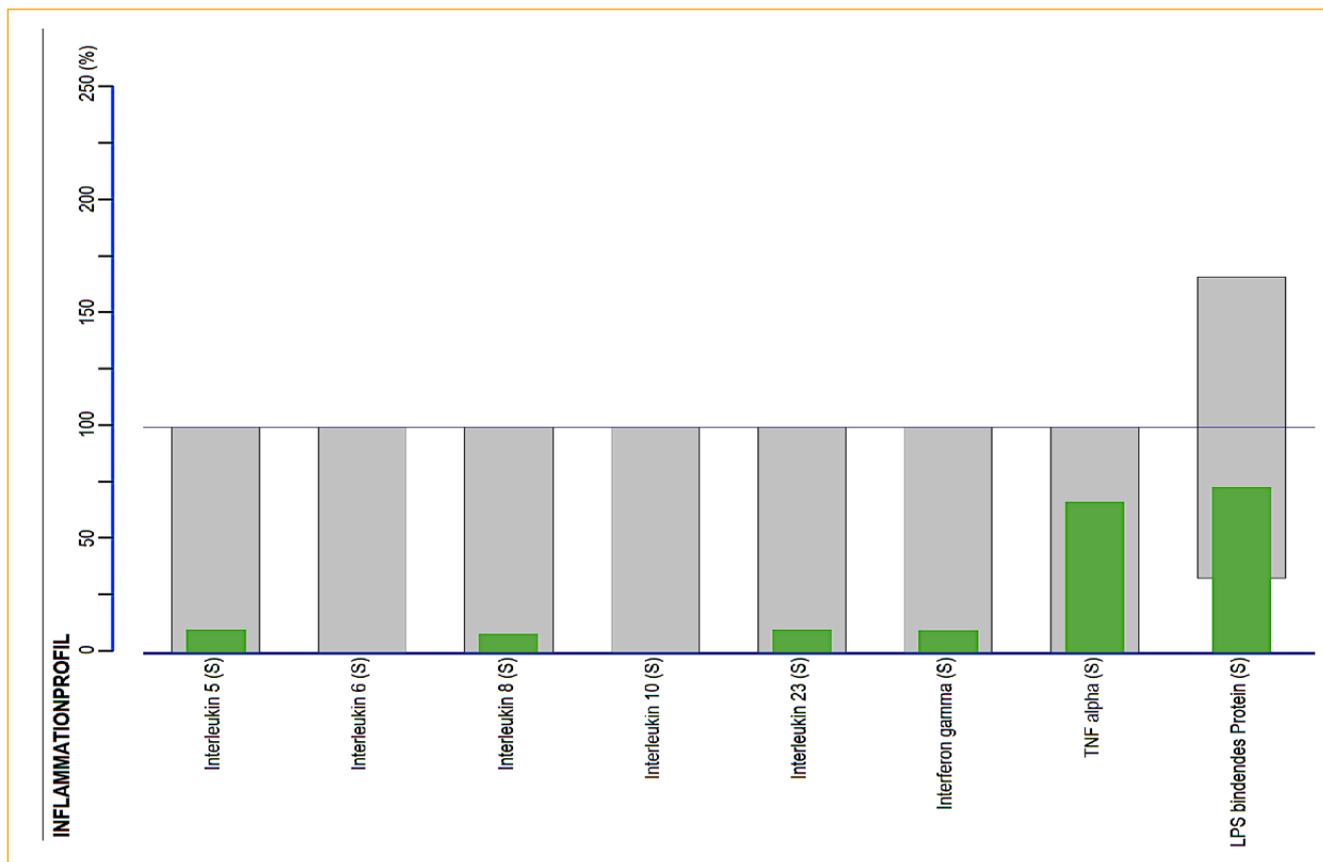


Abb. 3 Inflammationsprofil (November 2014)

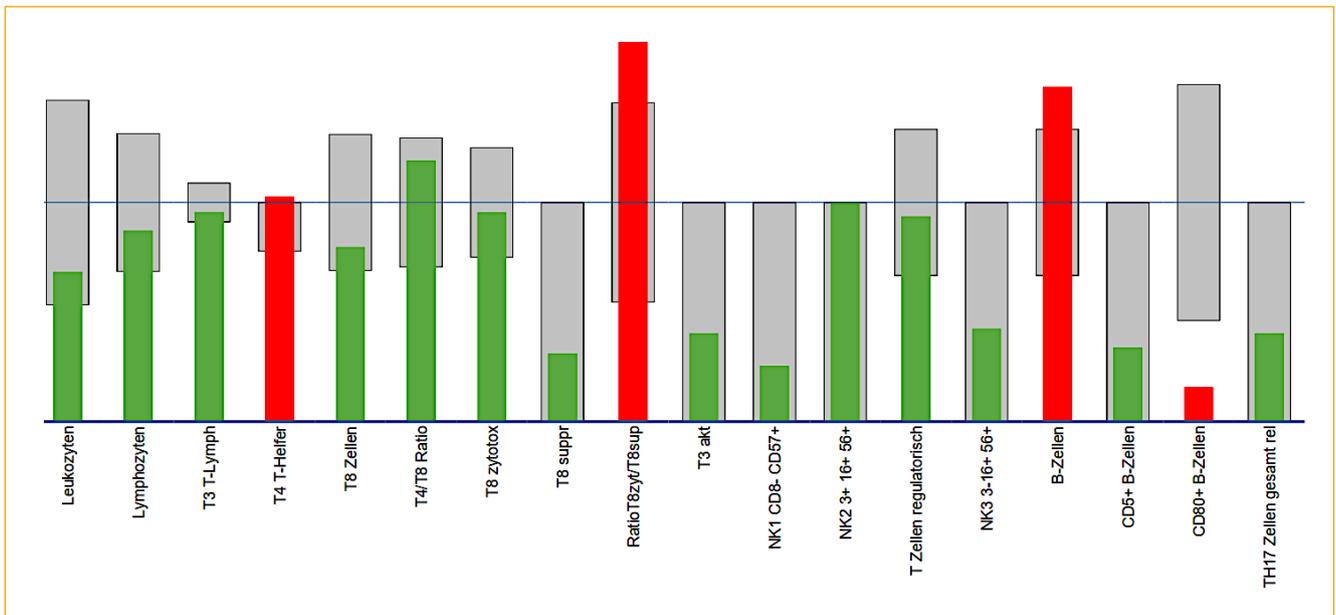


Abb. 4 Lymphozytentypisierung (November 2016)

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

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

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 – Oktober 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 (Bacteriereg, Yersiniareg, Formel CHLA) von mir begleitet.

Im November 2016 wird die Lymphozytentypisierung 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 (Abb. 4).

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. H₂O₂-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.

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 pneumoniae* 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 Coloskopie 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.

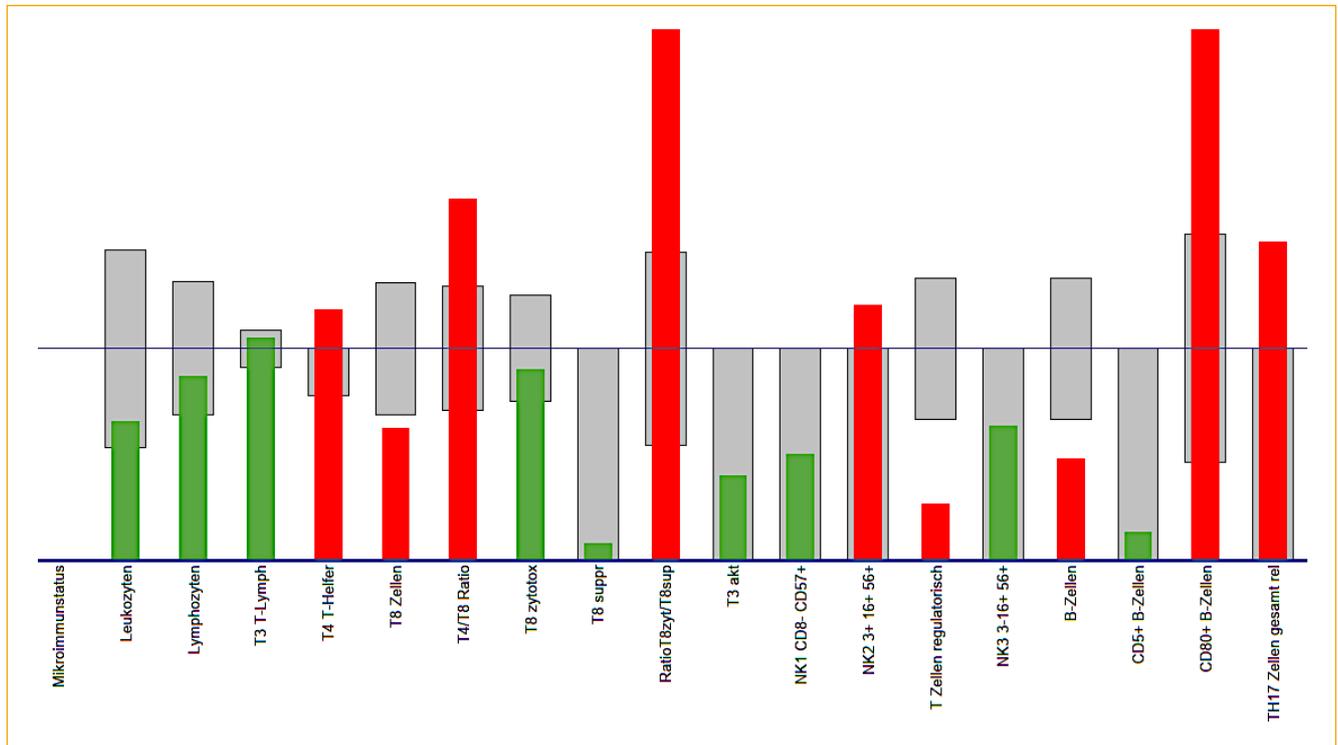


Abb. 5 Lymphozytentypisierung (September 2019)

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 durchgeführt, die ein komplett aus dem Gleichgewicht geratenes Immunsystem und die Entwicklung in Richtung Autoimmunität zeigt. Die Erhöhung der T-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 (Abb. 5).

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.

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 Durchfälle und Muskelschmerzen mehr auf. Die Mikroimmuntherapie-Formel MICI wird weiterhin als Erhaltungs-therapie an 10 Tagen pro Monat eingenommen. In Stresssituationen wird auch die Mikroimmuntherapie-Formel MISEN verabreicht. Das Arbeitspensum wird reduziert 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 Selbstregulation 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. verminderter Toleranz führen, wodurch das Risiko für chronisch-entzündliche sowie auto-

immune Erkrankungen steigt. Umgekehrt können Dysbalancen des Immunsystems ebenfalls eine Dysbiose begünstigen bzw. diese verstärken.

Aufgrund dieser komplexen Wechselwirkungen ist die Anwendung eines multimodalen Therapieansatzes erforderlich, um die Homöostase im intestinalen Milieu wiederherzustellen:

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

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

Dr. med. Eleni Kavelara Lodge

Literatur

- [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.