

Immunstimulierung im Zeitalter der Metagenome

Amy Proal (Perth, Australien), Paul J. Albert (Medical College; New York), Greg P. Blaney (Vancouver), Inge A. Lindseth (Klinik, Oslo), Chris Benediktsson (Autoimmunity Res. Found.; Thousand Oaks, CA), Trevor G. Marshall (Murdoch Univ.; Perth, Australien)

- Der menschliche Körper ist ein Ökosystem von Mikroben

- Gemeinschaften von Mikroben treiben die Autoimmunkrankheiten an

Immunstimulierung

Heutige Standard-Therapien für chronische Entzündungskrankheiten versuchen, durch Medikamente die Immunantwort zu dämpfen, während der Körper genau das Gegenteil versucht.

Ein voll aktives Immunsystem sollte in der Lage sein, Pathogene aus dem Körper zu eliminieren. Bei Autoimmunkrankheiten kann es das nicht. Grund dafür: Bakterien haben im Laufe der Evolution einen Weg gefunden, ihre Überlebenschancen zu verbessern, indem sie die angeborene Immunabwehr schwächen.

Wichtiger Weg zur Schwächung des angeborenen Immunsystems: Störung des VDR {Vitamin D Rezeptor}.

Der VDR ist zuständig für:

- Expression {Synthese von Protein oder Peptid anhand ihrer Kodierung, die in der DNA des Gens vorliegt} von antimikrobiellen Peptiden (AMPs) wie Cathelicidin und beta-Defensine (werden für Angriff auf intrazelluläre Pathogene gebraucht). Die AMPs wirken auch gegen Viren. Bakterien können gegen AMPs nicht unempfindlich werden.

- Expression von mindestens 913 Genen. Entlang dem menschlichen Genom wurden schon 2776 Bindungsstellen für VDR entdeckt. (Das Binden = Andocken von VDR ist eine notwendige Voraussetzung für eine eventuelle durch VDR bewirkte Expression des entsprechenden Gens, an das es gebunden ist. Bei der Expression wird die im Gen kodierte Information des „Bauplans“ eines Peptids oder Proteins in die Tat umgesetzt, d.h. letztlich wird ein Peptid oder Protein nach diesem Bauplan hergestellt.)

Marshall fand mittels Computersimulation („in silico“), dass das in Biofilmen {Gemeinschaft von Mikroben} gebildete Capnin direkt an VDR andockt und es somit für seine eigentlichen Funktionen blockiert.

Die Expression von VDR wird nachweislich durch z.B. *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia Burgdorfi*, Eppstein-Barr Virus runtergeregelt.

Bedeutende Stoffwechseländerungen in den (infizierten) kernhaltigen Zellen

Durch Fehlregulierung von VDR wird auch u.a. CYP24A1 nicht gebildet. CYP24A1 ist ein Enzym, das überschüssiges 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25-D) in 25-D umwandelt. Mit fehlendem CYP24A1 steigt also der 1,25-D Spiegel an, wie z.B. bei Tuberkulose oder AIDS oder Candidas nachgewiesen, aber auch bei chronischen Autoimmunkrankheiten wie Morbus Crohn, rheumatischer Arthritis.

Hohe 1,25-D Konzentrationen stören Expression {letztlich: Bildung} vieler wichtiger anderer Rezeptoren (Glucocorticoid R., Androgen R., Thyroid R.), indem die natürlichen Bindeligenanden verdrängt werden können. Auch diese Rezeptoren könnten (u.a.) die Expression vieler anderer AMPs bewirken, die nun für einen Angriff auf intrazelluläre Pathogene fehlen.

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

Wurde die Immunabwehr erst von einem Pathogen gestört, können weitere, andere Pathogene leichter in den Körper eindringen und die Immunabwehr noch mehr senken, usw.

Aufeinanderfolgende Infektionen

Wenn mehrere Infektionen (nacheinander beginnend, s.o.) vorliegen, ist das Mikrobiom im Menschen weit entfernt von seinem dynamischen Gleichgewichtszustand und die menschlichen Gene sind hoch- oder runter reguliert. Die infizierten Zellen haben Probleme, die humanen Metabolite {Stoffwechselprodukte} korrekt zu produzieren, z.B. zu wenig Cathelicidin. Ab einem bestimmten Punkt wird es eine „Autoimmun-Diagnose“.

Wenn es nur geringere, ständige Probleme sind, handelt es sich um „normales Altern“ (bei Mäusen, die experimentell nicht Cathelicidin bilden können, ist Wundheilung schlecht, wie bei alten Menschen).

Das Gemisch an mikrobiellen Spezies im Körper unterscheidet sich von Mensch zu Mensch sehr stark, auch innerhalb sehr enger Gemeinschaften.

Immunpathologie

Leider ist die Immunstimulierung bei Infektionskrankheiten durch eine Kaskade an Reaktionen, zu denen die Entzündung gehört und die als Teil der Immunreaktion auf den Mikrobentod auftreten, verkompliziert. Die systemische Entzündungsreaktion, die im Einklang mit erhöhter Immunaktivierung steht, wird Immunpathologie (IP) genannt. Die Symptome einer akuten mikrobiellen Krankheit, so wie Grippe, stammen von dem unvermeidlichen Kampf zwischen Mensch und Mikrobe, von dem Freisetzen von Zytokinen und Chemokinen des Wirts (Menschen), um die angreifenden infektiösen Erreger auszumerzen. Außerdem muss der Körper die Trümmer toter Mikroben abtransportieren, was das Immunsystem auch noch belastet.

Folglich können Pathogene, die eine Infektionskrankheit bedingen, nicht getötet werden ohne eine - zumindest kurzzeitige - Erhöhung der Symptome des Patienten oder der Entzündungsmarker oder von beiden. Wenn auch lindernde Medikamente möglich sind, die Entzündung muss ausgehalten werden, wenn das Immunsystem des Menschen die Oberhand behalten soll.

Ein Autoimmunkrankheitsprozess ist der einer fortwährenden Entzündung aufgrund chronischer Pathogene. Folge: ständige Bildung von Zytokinen und Chemokinen, Toxine und Bruchstücke von toten Pathogenen im Blutstrom und im Falle von intrazellulären Pathogenen sind auch Reste der abgestorbenen Wirtszellen im Blut. Alles dies erzeugt IP. Zugleich wird das erworbene Immunsystem zur Bildung von Antikörpern angeregt, die gegen Pathogene bzw. bei intrazellulären gegen deren Bruchstücke und dann auch gegen Bruchstücke der Zelltrümmer gerichtet sind, letztere sind „Autoantikörper“.

Chronisch wird die Infektion, wenn der Körper die vollständige Beseitigung der Erreger nicht schafft (= Pattsituation = dynamisches Gleichgewicht, bei dem mal der menschl. Organismus leichte Vorteile erzielt, es geht ihm vorübergehend besser, mal die Mikroben Vorteile erzielen, dem Menschen geht's schlechter).

Eine Stärkung des Immunsystems in dieser Situation befähigt es zu verstärktem Angriff auf die Pathogene - also zu stärkeren IP!! Typische Symptome dieser (Jarisch-Herxheimer Reaktion) IP sind plötzliches Fieber, Kältegefühl, Myalgien {Muskelschmerz}, Kopfschmerzen, Herzrasen, Hyperventilation, niedriger Blutdruck und andere Krankheits-spezifische Symptome.

IRIS

Ist eine bei HIV/AIDS Patienten beobachtete IP-Form nach Gabe starker antiviraler Mittel.

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

MP Therapie

Starke Aktivierung des Immunsystems mittels Olmesartan Medoxomil (Votum), ein putativer {mutmaßlicher} VDR Agonist (= Unterstützer = Gegenteil von Antagonist, von Gegenspieler), ist Kern der Therapie. Votum reaktiviert VDR, dadurch kommt es (wohl) zur allmählichen Wiederherstellung der Expression der zahlreichen AMPs, TLR und anderer antimikrobieller Stoffe.

Votum zum Blutdrucksenken: einmal (20-40 mg)/Tag

Votum als VDR Agonist: alle 4 bis (höchstens!) 8 Stunden, damit ein Spiegel im Blut erhalten bleibt, denn es wird durch Caspase-3 (u.a.) zerstört, so dass es nach Einmalgabe nur 4-6 Stunden im Blut bleibt.

Votum: ab 20 mg alle 8 Stunden beginnt Immunaktivierung, bei 40 mg alle 6 Stunden ist Sättigung erreicht. Bei noch höherer Dosierung wird von Patienten lindernder Effekt berichtet, dessen exakter Mechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist.

Votum ist sehr sicheres Medikament, die US FDA (Arzneimittelbehörde der USA) hat keine Obergrenze festgelegt.

Patienten haben unter Therapie z.T. sehr schwere Symptome (solche ihrer Krankheit und allgemeine Entzündungssymptome, und auch Anstieg der Entzündungsmarker), die sind aber IP, da gesunde Personen bei gleicher Einnahme keine Probleme haben.

Nach Monaten bis Jahren lassen diese auf- und abschwellenden Symptome (im Rhythmus der Medikamenteneinnahme) nach, allgemeine Symptombesserung setzt schließlich ein, Entzündungsmarker kehren letztlich zu Normalwerten zurück.

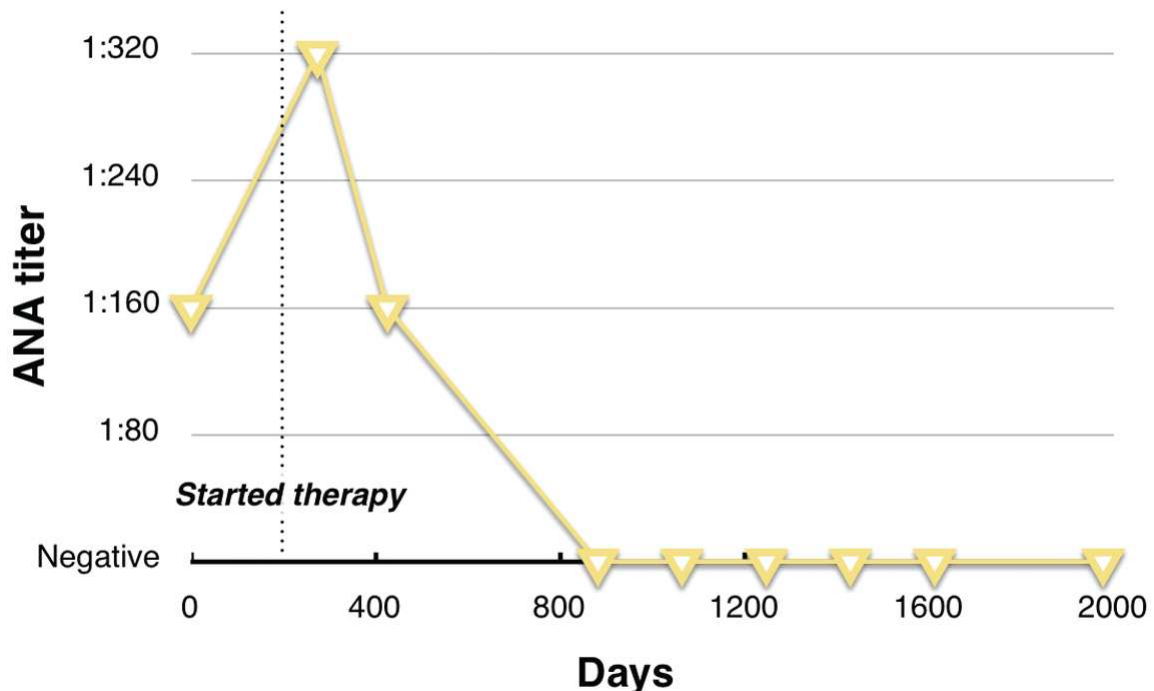


Abb. 1: Antinuklear Antikörper bei einer 58jährigen Frau mit rheumatischer Arthritis

Fall 1: L.Z., 58 Jahre, weibl., 1996 Diagnose: rheumat. Arthritis. Therapie: Hochdosierte Antibiotika, Kortison-Injekt. (Verschlechterung ihres Zustandes), ab 2001 tägl. 2000-5000 IU Vitamin D, DHEA, Armour Thyroid, Hydrokortison, bioident. Hormonergänzung. August

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

2004: antinuklear Antikörper (ANA) bei 1:160. L.Z. stoppte Vitamin d, begann 40 mg Votum 4x pro Tag. Über mehrere Jahre weiterhin Votum mit wechselnden Mino, Zithro, Clindy. Starke IP: Depression, Gastrointestinale Probleme, Gelenkschmerzen. März 2005: ANA 1:320. Aug. 2005: ANA 1:160. Aug. 2006: L.Z. stoppte Celebrex und alle Hormontherapien. Ab Nov. 2006: ANA negativ (siehe Abb. 1). Aug. 2007: L.Z. kann wandern (mit wenig Schmerz). Dez. 2007: L.Z. stoppt alle Antibiotika, bleibt bei Votum.

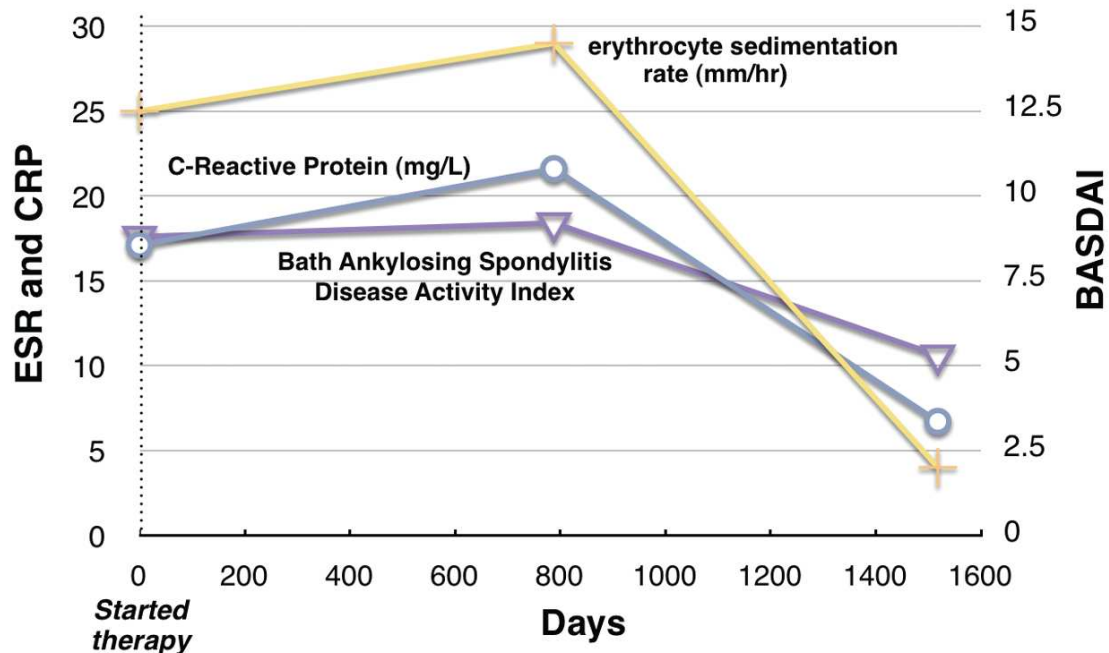


Abb. 2: BASDAI, ESR und CPR bei einem 50jährigen Mann mit Spondylitis ankylosans

Fall 2: J.H., 50 Jahre, männl., 1984 Diagnose: Spondylitis ankylosans (AS) {Morbus Bechterew}, später noch chron. Prostatitis, Reizdarm Syndrom, Depression + Erschöpfung. Ab Feb. 2005 40 mg Votum 4x pro Tag und geringe Dosen Mino, Clindy, Zithro. Seine Erythrozyten Sedimentationsrate (ESR) war 25 mm/h, C-reaktives Protein (CRP) 17,1 mg/L sein BASDAI (AS-Krankheitsindex) war 8,8 (siehe Abb. 2). April 2007 (nach 26 Monaten): Alle Werte waren gestiegen. April 2010 (mehr als 5 Jahre nach Therapiebeginn): ESR 4 mm/h, CPR 6,7 mg/L und BASDAI 5,3. J.H. berichtete nachlassende AS-Symptome, weniger Depressionen.

Die antimikrobiellen Peptide (AMPs), die unter der Therapie wieder gebildet werden, greifen ein sehr breites Spektrum an Pathogenen an, sogar gewisse Antibiotika-resistente Bakterien, da gegen AMPs keine Resistenz gebildet wird.

Olmесartan scheint gepulste, in geringerer als Normaldosierung eingenommene Antibiotika zu potenzieren

In einem Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem können Antibiotika (AB) im Allgemeinen keine Immunpathologie erzeugen. Immunsystem kann hier die Wirkung von AB nicht soweit verstärken, dass es zur Mikroben-Abtötung kommt. Wie es hingegen mit dem Immunstimulanz Olmesartan aussieht, zeigt Fallbeispiel 3:

Fall 3: B.G., 56 Jahre, Diagnose (2002) rheumatische Arthritis (RA); auch Erschöpfung und Depression. Ab Feb. 2004: 200 mg Minocyclin jeden 2. Tag, 200 mg/Tag Celebrex und Advil

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

nach Bedarf. B.G. berichtete innerhalb von Wochen Verbesserung aller Symptome. April 2005: Celebrex gesenkt auf 100 mg/Tag, praktisch keine RA Symptome (auf Skala 1-10 bei 1). Sept. 2005: 40 mg Olmesartan 4x am Tag, Symptome konstant, nach 2 Wochen noch 25 mg jeden 2. Tag Mino, jetzt innerhalb von 48 h war B.G. sehr lichtempfindlich („Tageslicht schmerzt“). Nach mehreren Wochen waren Symptome sehr stark (auf Skala bei 8,5). B.G. setzte nach 5 Wochen Olmesartan ab, blieb aber bei 200 mg Mino jeden 2. Tag: unmittelbares Zurückgehen der Symptome. Später {wann?} nahm B.G. wieder 4x täglich Olmesartan auf plus 25 mg Mino jeden 2. Tag: erneut Symptom-Spitze. Im Verlauf einiger Monate unter dieser Dosierung nahm Immunpathologie langsam ab. B.G. machte MP-Therapie für mehr als 4 Jahre. Sept. 2010: B.G. geht es gut (auf Skala bei 2).

Neurologische Komorbiditäten

Seit der Entwicklung der MP Therapie wurden in zunehmendem Umfang mentale Krankheiten mit Mikroben verknüpft. Eine Harvard-Studie fand 2010, dass Amyloid beta als antimikrobielles Peptid gegen 8 Mikroben wirken kann, z.B. gegen *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria*. Schlussfolgerung: Amyloid beta ist „der Beschützer des Gehirns“. Bei Autismus Patienten wurden Hinweise auf bakterielle und/oder virale Infektionen gefunden. Es scheint also plausibel zu sein, dass Immunstimulierungs-Behandlung neben physischer Immunpathologie auch mentale IP hervorruft.

Beispiel, Fall 4: A.W. 59 Jahre alter Mann, Diagnose 2000: schwere Depression. 2004: Völlige Behinderung wegen schwerer Depression. Komorbidität: Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), das heute als Autoimmunkrankheit gesehen wird. A.W. bekam 2000-2007 Psycho-Med. Celexa und Ritalin mit geringem Erfolg. Jan. 2007 Celexa und Ritalin entwöhnt, Oct. 2007 begonnen mit Olmesartan 4x 40 mg pro Tag. In folgenden Monaten verstärkte CFS-Symptome, später auch verstärkte Depression, nach Hinzunahme von Clinda und Zithro. A.W. machte von Nov. 2009 bis Juni 2010 Behandlungspause. Ab Juni 2010 wieder 4x 40 mg Olmesartan: CFS-Symptome hielten an, aber Depression verbesserte sich. Betreuender Psychologe sagte Jun. 2010: „A.W.‘s Funktionieren und emotionales Gleichgewicht haben sich beträchtlich verbessert“, offensichtlich „zurückzuführen auf die Behandlung des zugrundeliegenden medizinischen Problems“. Sept. 2010: A.W. führt Therapie fort wegen CFS, aber klagt nicht mehr über Depressionen.

Seit Einführung der Therapie 2001 kamen zunehmend Berichte über neuronale Immunpathologie (IP) bei z.B. Depression, Angst, Kognitiver Dysfunktion, Manie u.a.m., analog zu physischer IP.

Subklinische Infektionen

Kliniker kennen schon lange „Minocyclin-induzierter Lupus“, d.h. Patienten entwickelten nach Mino Autoimmun-artige Zustände. Logischere Erklärung wäre: Manche Patienten haben persistierende Bakterien in sich, die subklinischen Lupus machen. Mino tötet davon welche ab, was zu IP führt, die fälschlich für klinischen Lupus gehalten wird. Gleiches gilt für „Mino-induzierte Hepatitis“. All dies zeigt, dass viele unerkannte subklinische Infektionen vorhanden sein können.

Beispiel Fall 5: J.M. ist 54 Jahre alte Frau. Diagnosen: Endometriose (1986), CFS (2000) und andere Komorbiditäten. Jan. 2006: 4x 40 mg Olmesartan pro Tag, April 2006 zusätzlich 25 mg Mino jeden 2. Tag. J.M. berichtete zunehmende Symptome, u.a. Körperschmerzen, Erschöpfung, Leichtsinnigkeit, Schlaflosigkeit, Lichtempfindlichkeit, Angst, Depression.

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

Aug. 2009: Akute Gürtelrose mit Ausbreitung entlang der linken größeren Hinterkopfnervenbahn, dagegen wurde Valtrex oral und äußerlich gegeben. Bis Nov. 2009 blieben Symptome konstant und erträglich, jedoch nach Beginn mit 125 mg Bactrim DS jeden 2. Tag berichtete J.M. über zunehmende Erschöpfung. März 2010 stoppte J.M. alle Antibiotika, aber setzte Olmesartan mit 4x 40 mg/Tag fort. April 2010 berichtete J.M. allgemeine Verbesserung.

Die meisten Symptome von J.M., die sich unter Olmesartan und Antibiotika verschlimmerten, waren von der Art wie vor Beginn der Therapie. Gürtelrose jedoch hatte sie vorher nie, so dass wahrscheinlich eine subklinische Infektion vorlag, die durch das aktivierte Immunsystem demaskiert wurde.

Potentielle Schwere der Immunpathologie

Wir fanden, dass recht häufig sehr starke IP auftritt, besonders bei Patienten, die über Jahrzehnte krank waren und/oder Immun-Unterdrücker über längere Zeit einnahmen. Ärzte müssen sich bewusst sein, dass es eine bedeutende klinische Herausforderung sein kann, schwer kranken Patienten bei der Bewältigung ihrer IP zu helfen.

Beispiel, Fall 6: P.F. ist eine 65jährige Frau. Diagnosen: 1995 Metabolisches Syndrom, 2002 Fibromyalgie, 2004 Osteopenie { Vorstufe der Osteoporose }, und undiagnostizierte gastrointestinale Symptome. Bis 2004 nahm sie 1200 IU Vitamin D pro Tag über mehrere Jahre, die sie bis März 2005 absetzte. Ab März 2005 begann sie mit 4x täglich Olmesartan und ab Juni 2005 noch 50 mg Clindamycin jeden 2. Tag. Im November 2008 bekam P.F. akuten, schweren Durchfall und Dehydratation, so dass sie für mehrere Wochen stationär behandelt wurde. Tests auf akute Infektionen waren negativ, auch auf *Clostridium difficile*. Olmesartan wurde abgesetzt. P.F. wurde schließlich mit Ramipril und Losartan nach 2 Wochen stabilisiert. Nach erneuter Einnahme von 20 mg Olmesartan kam es wieder zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall innerhalb von 2 Stunden.

Diese Patientin war nicht in der Lage, bei unserer immunstimulierenden Behandlung zu bleiben, trotz der Tatsache, dass sie die IP, die mit ihrer Diabetes und CFS stand, zu ertragen. Ihr Arzt musste die Therapie wegen ihrer schweren Verdauungstrakt-IP beenden. P.F. ist das Beispiel eines Patienten, der einfach zu krank war, um die IP zu ertragen, die sonst bei geringerer Schwere letztlich eine Verbesserung {der Krankheitssymptome} oder eine Genesung erlaubt hätten. Aber dennoch hat sich die Knochendichte von P.F. während der Behandlung von Juni 2004 bis Juni 2010 signifikant verbessert: Mineraldichte des Hüftknochens stieg um 4,8%, während vorher/nachher Rückgrad (L1-L4) um 1,3% seit der Basislinie abnahm.

Fälle wie P.F. zeigen die Bedeutung einer aktiven Beherrschung der IP mit dem Ziel: Symptome des Patienten müssen erträglich bleiben. Patienten würden nahezu mit Sicherheit an Sepsis sterben, wenn es irgendwie möglich wäre, dass ihre gesamte pathogene Mikrobiota auf einmal angegriffen wird. Tatsächlich gibt es in der Literatur etliche Berichte über tödliche Reaktionen bei Syphilis-Patienten, bei denen eine zu starke Jarisch-Herxheimer-Reaktion hervorgerufen worden war. Unser Behandlungsprotokoll ermutigt Ärzte und Patienten zusammenzuarbeiten, um die Dosierung von Olmesartan und Antibiotika so einzustellen, dass ein gleichbleibend erträgliches Niveau an IP erreicht wird.

Viele Patienten erleben eine Entzündungsreaktion über mehrere Jahre, bevor sie merkliche Verbesserung berichten. Wir hatten das nicht erwartet. Patienten mit schwerer Krankheit

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

haben oft IP über 4-7 Jahre bevor objektive Daten eine merkliche Verbesserung oder Heilung anzeigen.

Die lange Zeit, die ernsthaft kranke Patienten unter dieser Therapie bis zum Nachlassen der Symptome brauchen, hat einige Vorläufer in der Medizin. Bei Tuberkulose: 9 Monate Isoniazid, welches aber nur eine Bakterienart abtöten soll (auch intrazellulär, mit IP!), während MP bei Autoimmunerkrankungen ganze Palette von Pathogenen angreift. Auch HAART Behandlung bei HIV Patienten, die polymikrobielle Gemeinschaften opportunistischer Infektionen angreift (Viren, Pilze, Bakterien), kann IRIS bis zu 3 Jahre nach Behandlung nach sich ziehen.

Die lange Dauer von IP, die manche unserer Patienten erfahren, könnte für mögliche Unangepasstheit der Therapie sprechen, sie kann aber auch die große Menge und Virulenz der vorhandenen Pathogenen widerspiegeln.

Unlängst diagnostizierte Patienten

Patienten, die frühzeitig nach Krankheitsausbruch unsere Therapie starten, und die nicht vorher Immunsuppressiva nahmen, haben oft viel leichter zu ertragende IP und schnellere Besserung.

Fall 7: A.C. ist eine 34jährige Frau, bei der im Jan. 2007 erstmals eine Entzündung, gemischte Bindegewebskrankheit, diagnostiziert wurde. Einige Monate später hatte sie ein ANA von 1:2520 und einen Rheumafaktor (RF) von 12. In den nächsten 2 Jahren folgten mehrere andere Diagnosen, wie Neuropathie, Sjögrens und Rynauds Syndrome, Muskel Fasciculation, Vulvodynia, Dermatitis und zervikale Dysplasie. A.C. begann im Sept. 2009 (weniger als 3 Jahre nach erster Diagnose) mit 4x 40 mg Olmesartan pro Tag. Vor Therapiebeginn hatte A.C. (auf einer Skala von 1-10) starke Schmerzen in Muskeln (7), Gelenken (8) und Scham (10). Nach 6 Monaten Behandlung waren deutlich weniger Schmerzen: Muskeln (3), Gelenke (3) und Scham (3). Nach einem Jahr Therapie, im Sept. 2010, waren die Bewertungen bei 1, 1 und 2. ANA war Feb. 2010 negativ RF wurde nicht getestet. A.C. berichtete auch Verbesserungen über 12 Monate bei trockenem Mund (von 5 auf 0), trockene Augen (6 auf 3), brennende Zunge (8 auf 0) und Lärmunverträglichkeit (5 auf 0). Nur rissige Zunge (9 auf 8) blieb bis dahin unverändert.

Fälle wie A.C. zeigen, dass je schneller die immunstimulierende Therapie startet, um so weniger IP muss verkräftet werden und um so schneller die mögliche Heilung. Es ist mehr Forschung über diese Therapie nötig, damit sie zunehmend Erstbehandlung bei Autoimmunkrankheiten wird.

Surrogatmarker zur Bewertung eines Krankheitszustandes müssen sorgfältig ausgewählt werden

{Surrogatmarker = In klinischen Studien ein Messwert, der die Wirkung einer Therapie auf die Krankheit oder ein Symptom anzeigt. Er kann auch als Endpunkt einer Studie definiert werden. Er kann aber nur sehr bedingt auf das eigentlich interessierende Phänomen übertragen werden. Wikipedia}

Da Mikroben eine bedeutende Rolle bei Autoimmunkrankheitsprozessen zu spielen scheinen, muss man die Rolle der verschiedenen Metabolite in Zusammenhang mit den Markern, die wir zur Bewertung der Krankheitszustände nutzen, betrachten. Viele Entzündungszustände sind gekennzeichnet durch metabolische Fluktuationen und physikalische Ausprägungen, die

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

nicht „normal“ sind. Wir beobachten, dass Verschiebungen bei der Anzahl weißer Blutkörperchen, Cholesterinwerten, Blutdruck und Nierenfunktion (z.B. BUN und Kreatinin) sehr häufig sind.

Zur Reaktion auf erhöhte oder erniedrigte Marker bei Entzündungskrankheiten haben Ärzte eine Palette an therapeutischen Strategien: Statine, Diuretica, Hypoglykämika, TNF-alpha Antagonist, Vitamin D, Thyroidhormone. Jede zielt auf ein spezielles Surrogatmarker assoziiert mit einer Krankheit. & der 10 am meisten verkauften Arzneimittel hängen damit zusammen.

Manche Ärzte argumentieren, dass Autoimmunkrankheiten solange behandelt werden sollten, bis Laborwerte wieder normal sind. Während aber Surrogatmarker eine gewisse Brauchbarkeit haben als Anzeiger für das Vorliegen einer Entzündungskrankheit, wurde es zunehmend weniger klar, in welchem Umfang Änderungen des Markers mit Veränderungen des Krankheitsverlaufs einher gehen. Für wenige Surrogatmarker konnte gezeigt werden, dass sie den Behandlungseffekt erfassen. Tausende nutzloser Surrogatmarker füllen die medizin. Literatur.

Eine Reihe von Medikamenten bewirken sehr effektiv eine Veränderung messbarer Stoffwechselprodukte, aber sie beeinflussen kaum das Fortschreiten der Krankheit. Z.B. haben bei niedrig-Risiko Personen mit hohem Cholesterin Statine eine sehr geringe, wenn überhaupt, Schutzwirkung vor Herz-Kreislauf-erkrankungen. Das Zurückführen von rein assoziativen Stoffwechselwerten in ihren Normbereich sollte nicht mehr gemacht werden, da damit systemische Gleichgewichtszustände gestört und vielleicht die Heilung verzögert wird.

Marker für Anämie

Geringe Zahl an Blutzellen, wie sie charakteristisch für Anämie chronischer Krankheiten (ACD) sind, treten bei Autoimmun-Zuständen und Fettsucht relativ häufig auf. Ein Zeichen, das mit ACD verwandt ist, ist die erhöhte Aufnahme und das Festhalten von Eisen in Zellen. Es gibt die Forderung, ACD Anämie mit Nachdruck zu behandeln. Andere Forscher weisen aber darauf hin, dass ACD vielmehr als angepasste physiologische Antwort, die dem Patienten nutzt, auf eine Infektion ist. Da Eisen für viele Mikroben lebensnotwendig ist, unterstützt ein hoher Eisenwert die Mikroben. Es ist also logisch, dass der Körper als Reaktion auf eine Infektion Eisen zurückzieht. Im Experiment mit Freiwilligen sank der Serum-Eisengehalt deutlich, nachdem Zellwandbestandteile von gram-negativen Bakterien injiziert worden waren.

Nach unserer Erfahrung steigt und fällt die Anzahl sowohl der weißen als auch der roten Blutkörperchen während der Therapie, sie normalisieren sich mit dem Verschwinden der Entzündung. Obwohl es für einen Arzt vernünftig zu sein scheint, bei ACD Eisen zu geben, so führt das in Wirklichkeit zur Mikroben-Vermehrung.

25-Hydroxyvitamin D (25-D)

Unter dem Normalwert liegende Konzentrationen des Metaboliten 25-D, der weithin als Marker für den Vitamin-D Status angesehen wird, wurden mit Gesamt-Mortalität sowie mit erhöhtem Auftreten von mindestens 40 verschiedenen chronischen Entzündungskrankheiten in Zusammenhang gebracht. Viele Ärzte sind besorgt, dass bei niedrigen 25-D Vitamin D

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

gegeben werden muss, da sonst das Risiko für den Patienten steigt, weitere Krankheiten zu bekommen. Es wurde die Meinung vertreten, dass Erwachsene außerordentliche Mengen an Vitamin D über längere Zeit ohne nachteilige Wirkungen nehmen könnten. Die Frage, welche Serumkonzentration an Vitamin D optimal für die Gesundheit ist, ist jedoch komplizierter.

Es wurde gezeigt, dass Mikroben wie *M. tuberculosis*, *Borrelia* und EBV den Vitamin D Rezeptor (VDR) runter regeln. Wenn dann die Bildung von CYP24A1 zurückgeht, steigt die 1,25-D Konzentration. Wenn seine Konzentration den Normalbereich übersteigt, kann es, über den PXR Kernrezeptor, die Menge an Provitamin D, die in 25-D umgewandelt wird, verringern. Im Ergebnis fällt der 25-D Spiegel.

Bei Patienten, die eine VDR Fehlregulierung erleiden, ist ein niedriger 25-D Spiegel mit hoher Wahrscheinlichkeit das Resultat der Erkrankung und nicht deren Ursache. Dies wurde experimentell in biologisch veränderten Mäusen bestätigt. Damit ist das ganze „Vitamin D Defizit Konzept“ herausgefordert.

Vitamin D wirkt nachweislich als Immunsuppressor und wird deshalb zur Symptom-Linderung in großem Maße verschrieben/genommen.

Bei einer immunstimulierenden Therapie hat es daher nichts verloren.

Blutdruck

Geringer Blutdruck wird oft als Krankheitsursache angesehen, aber vielfach ist er auch die Folge von mikrobiellem Tod.

So hat die Injektion kleiner Mengen an Endotoxin, das typischerweise bei der Zerstörung gram-negativer Bakterien ins Blut gelangt, bei Freiwilligen nicht nur Fieber, aktivierte Koagulation und Entzündungsprozesse hervorgerufen, sondern auch einen Blutdruckabfall. Ein Labormitarbeiter hatte nach Einnahme größerer Mengen an *Salmonella* Endotoxin einen Blutdruck von 42/20 mm Hg!

Leider wirkt das Wiederanheben des Blutdrucks auf Normalwerte nicht auch auf den Krankheitsprozess ein, so dass in vielen Fällen ein Eingreifen zur Hebung oder Senkung des Blutdrucks unnötig ist, die zusätzlichen Medikamente können sogar das Immungleichgewicht stören.

Wir fanden, dass der Blutdruck während der Behandlung steigt und fällt, aber gewöhnlich in den Normalbereich zurück geht, wenn die Entzündung nachlässt.

Fallbeispiel 8: A.Y., eine 54jährige Frau, hatte Diagnose (1993) CFS und zahlreiche Komorbiditäten. Im Nov. 2004, vor MP-Behandlung, war ihr Blutdruck 75/45. Sie begann dann mit 4 x 40 mg Olmesartan pro Tag. Anfänglich nahmen CFS-Symptome und Lichtempfindlichkeit zu. Ihr Blutdruck bewegte sich im folgenden Jahr zwischen 65/45 und 75/50. Jan. 2005 begann A.Y. mit 25 mg Mino jeden 2. Tag, das sie auf 100 mg/2. Tag steigerte. Die Symptome wurden intensiver einschließlich einiger Ohnmachtsepisoden. Ab März 2005 nahm A.Y. abwechselnde Kombinationen aus Mino, Clinda und Zithro, was zur Zunahme nahezu aller Symptome führte. Jan. 2006: Blutdruck 90/60. Aug. 2006: Zunehmende Verträglichkeit für Licht und Lärm, weniger Schlaflosigkeit, zunehmende Körperertüchtigung aber noch begrenzte Funktionalität. März 2008: A.Y. kann reisen ist deutlich weniger lichtempfindlich; Blutdruck ist 100/65. Jan. 2009: Blutdruck 110/65. April 2010: A.Y. hört mit allen Antibiotika auf, bleibt bei 3 x 40 mg Olmesartan/Tag, macht intensive körperliche Übungen. Blutdruck 120/75.

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

Es muss beachtet werden, dass A.Y. dieselbe Dosis Olmesartan nahm, wenn ihr Blutdruck 75/45 oder auch bei 120/75 stabilisiert war. Der anfänglich niedrige Blutdruck war also nicht medikamentös bedingt.

Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin

Viele Studien haben erhöhte Nierenfunktionmarker als Risikofaktoren für Krankheiten aufgezeigt. Somit könnte ein Arzt, der keine weiteren Zusammenhänge kennt, versucht sein, eine immunstimulierende Therapie bei solchen Werten abzusetzen. Jedoch kann die Zunahme stickstoffhaltigen Abfalls auch Abwehrmaßnahmen des Körpers anzeigen.

Während akuter Infektionen stimulieren proentzündliche Zytokine und Interferon-gamma (IFN- γ), ebenso wie bakterielle Lipopolysaccharide, die Produktion von Stickoxid. Stickoxid wirkt als hoch potentes mikrobizidales und tumorizidales Mittel und hat immunstimulierende Funktionen. Es wirkt auch unterstützend auf das angeborene Immunsystem bei der Bekämpfung von Adenoviren und ähnlichen Viren. Als Folge sehen wir bei akuten Infektionen einen plötzlichen und dramatischen Anstieg an Nitrit im Harn, dem stabilen Metaboliten des Stickoxides. Fieber ist auch mit einer Ausscheidung von Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak im Harn verbunden.

Klinische Ergebnisse legen nahe, dass vorübergehende Anzeichen für Nieren-Stress einer robusten und erfolgreichen Immunantwort entsprechen. In manchen Fällen hängen erhöhte Nieren-Metabolite mit verbesserten klinischen Befunden zusammen. Eine Studie mit 877 Japanern fand einen eindeutigen Zusammenhang von geringerem Serum-Kreatinin mit erhöhtem Risiko für Diabetes Typ 2.

Nieren und Leber müssen mit der Last der Toxine vom Absterben der Mikroben fertig werden. Dies kann, zusammen mit den oben genannten Faktoren zu einem Abfall der Nierenfunktionmarker führen. Ein Versuch, diese Metabolite in den Normalbereich zurückzubringen, erfordert ein Eingreifen in die immunpathologischen Reaktionen. Das vereitelt die ursprüngliche therapeutische Absicht. Deshalb sollten Ärzte erwägen, BUN, Kreatinin und andere Nierenmarker in gewissem Maße außerhalb des Normbereichs zuzulassen, vorausgesetzt sie werden sorgfältig überwacht und die IP ist erträglich. Wenn IP allmählich verschwindet, kommen auch die Nieren-Metabolite wieder in den Normalbereich zurück.

Fallbeispiel 9: E.J. ist eine 53jährige Frau mit CFS. Sie klagt auch über Muskel-Skelett-Schmerzen. Im Mai 2007 begann E.J. mit 4 x 40 mg Olmesartan/Tag. Nach Beginn mit Mino und Zithro berichtete E.J. von zunehmenden Schmerzen und Erschöpfung, während zur gleichen Zeit ihr eGFR von 86 auf 38 ml/min abfiel. E.J.'s Kreatinin, das immer im Normalbereich war, war erstmalig außerhalb der Norm nach 7 Monaten Therapie, mit 1,53 mg/dL. Im Verlauf des nächsten Jahres stieg ihr eGFR wieder auf 53 und schließlich auf 80,3. Während derselben Zeit fiel ihr Kreatinin auf 0,76. Im Sept. 2010 hatte E.J. keine Muskel-Skelett-Schmerzen mehr aber noch ausgeprägte Erschöpfungs- (5-7) und Auffassungs- (6-7) Probleme. Die letzten Nierenwerte waren 0,79 Kreatinin und eGFR 75,9.

Obwohl E.J.'s Kreatinin und eGFR während eines Teils der Behandlung stark aus dem Normbereich wanderten, stabilisierten sie sich ohne weitere Einwirkung. Der stärkste eGFR Abfall war erwartungsgemäß während stärkster IP.

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

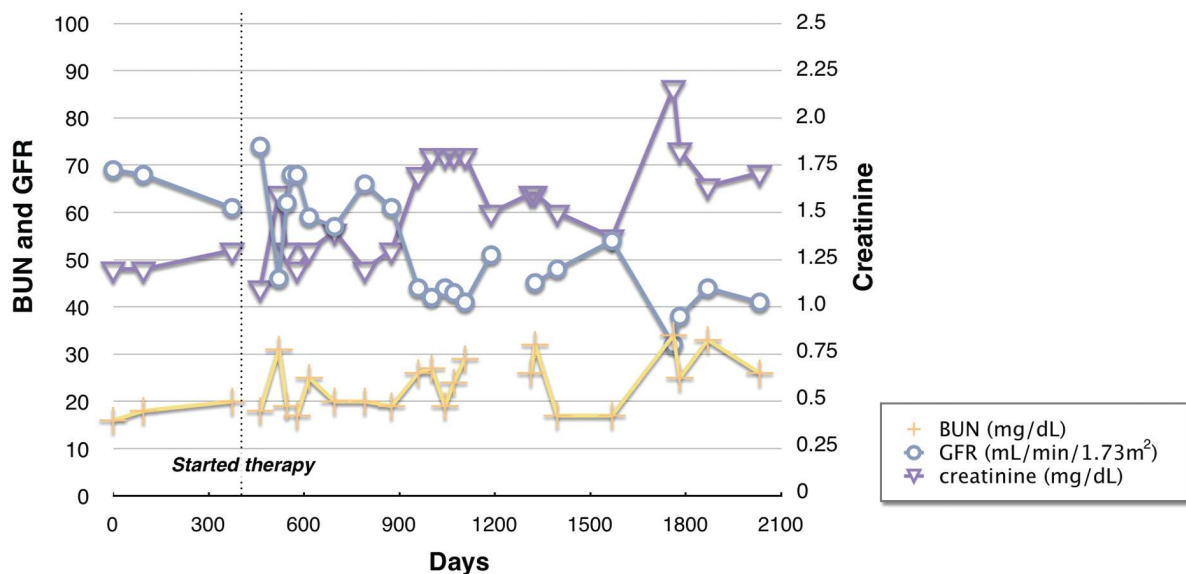


Abb. 3: Nieren-Metabolite bei einem 56jährigen Mann mit Sarkoidose

Fallbeispiel 10 ist extremer: B.B. ist ein 56jähriger Mann mit Sarkoidose. Im Dez. 2005 begann er mit 4 x 40 mg Olmesartan/Tag und bald danach mit wechselnden Kombinationen aus Mino, Zithro und Clinda. Wie aus Abb. 3 zu sehen ist, haben sich in den vielen Monaten seit Therapiebeginn die Messwerte anfangs sehr verändert, sie verließen den Normbereich im Fall von BUN (18 von 21 Messwerten), Kreatinin (19 von 22) und GFR (14 vorherige Messungen). Er ist jedoch jetzt zu 95% von seinen früheren Symptomen befreit und nimmt nicht länger orale oder inhalierte Steroide.

Dieser Fall ist interessant, weil ein Patient mit solchen Nieren-Metaboliten, wie die von B.B., sich wahrscheinlich auf die Dialyse vorbereiten würde oder Symptome eines Nierenversagens erleiden würde. Stattdessen ist B.B. relativ Symptom-frei. Seine Testwerte fluktuieren in solcher Weise, dass eine Verbindung zur Immunpathologie naheliegt. Das läuft darauf hinaus, dass im Falle von B.B. andere Faktoren als fortschreitendes Nierenversagen seine BUN, Kreatinin und GFR beeinflusst haben.

Es ist wichtig anzumerken, dass trotz vieler Fallbeispiele mit aus der Norm wandernden Nieren-Metaboliten, wir noch keinen Bericht erhielten, bei dem ein Patient zur Dialyse musste.

Immunstimulierende Therapien bedürfen weiterer Studien

Beim Studium von therapeutischen Ansätzen, deren Ziel die Auslösung von Immunpathologie ist, müssen wir uns mit vielen ethischen Problemen herumschlagen, die bisher kaum beachtet wurden.

Akzeptieren von Unannehmlichkeiten

Ärzte und Forscher sehen sich, besonders in Zusammenhang mit klinischen Studien, in der Pflicht, Schmerzen und Unannehmlichkeiten zu lindern/vermeiden. Alles andere wäre unethisch, unmoralisch.

Andererseits zeigt medizinisches Personal wenig Zurückhaltung bei Anwendung oder Durchführung schmerzhafter Prozeduren, die zu einem gut charakterisiertem positiven

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

Ergebnis führen. (Biopsie, Zahnarzt u.a.m.) Auch sind die meisten Kliniker nicht kategorisch gegen Medizin mit starken Nebenwirkungen, z.B. bei Chemotherapie. Wenn es vernünftig erklärt wird, sind viele Patienten und Ärzte bereit, diese Nebenfolgen in Betracht zu ziehen.

Bei Therapien geht man grundsätzlich davon aus, dass sie einerseits den beabsichtigten therapeutischen Effekt und andererseits ungewollte Nebenwirkungen haben. Von letzteren geht es dem Patienten schlechter. Aber Therapien, die Immunpathologie erzeugen, sind ein Hybrid aus beidem: notwendigerweise soll die helfende Behandlung bewirken, dass es dem Patienten schlechter geht. Mit anderen Worten: die unangenehmen Symptome sind keine Nebenwirkungen, sondern sie sind die Therapie.

Das Immunpathologie erzeugende Protokoll kann eine mehrere Jahre anhaltende Verschlechterung der Symptome bewirken. Dennoch haben wir viele Patienten gefunden, die wegen ihrer ernsten Prognose diese Therapie machen.

Es muss angemerkt werden, dass das Immunsystem während der Therapie gesünder werden kann. Mikroben, die die Kernrezeptoren fehlregulieren, werden zunehmend eliminiert und infizierte Zellen durch gesunde ersetzt. Die Immunreaktion kann dann so stark werden, dass die Immunpathologie tatsächlich mit den Jahren der Therapie stärker wird. Ärzte und Patienten sollten sich dessen bewusst sein, dass eine Verbesserung der Symptome unter immunstimulierender Behandlung selten linear verläuft.

Durchführung von Studien

Randomisierte Doppel-blind-Studien {Studien mit nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Teilnehmern, wobei weder die Teilnehmer noch das beteiligte medizinische Personal wissen, wer die Therapie und wer ein Placebo erhält} sind der Goldstandard zur Messung der Wirksamkeit einer Therapie. Bei einer Immunpathologie erzeugenden Therapie wissen jedoch Patient und Arzt schnell, ob sie zur Therapie- oder zur Kontrollgruppe gehören. Außerdem, bei einer Therapie, die Jahre bis zu merklichen Verbesserungen braucht und aufgrund der erstrebten Immunpathologie den Patienten zusätzliche deutliche Beschwerden verursacht, werden viele anfangs teilnehmende Patienten wieder abspringen. Personen, die durchhalten, die sich einer mehrjährigen, herausfordernden Therapie unterziehen, sind qualitativ anders als die, die aufgegeben haben. Das Zufallsprinzip wird also nicht durchgehalten.

Ein anderes Problem stellt die Länge der Studie dar. Während Effektivität gemessen an Mikroben-Abtötung schon nach ein bis zwei Monaten erfassbar ist (so z.B. die IRIS-Entzündungs-Symptome bei HIV/AIDS Patienten nach Einnahme von antiviralen Medikamenten), braucht eine allgemeine Verbesserung des Zustandes von Patienten, z.B. bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, mehrere Jahre.

Information der Patienten ist wichtig, da sie verstehen müssen, dass eine zeitweise Zunahme ihrer Symptome zu erwarten, ja zu erhoffen ist, und wie sie damit umgehen können.

Diskussion

Während des letzten Jahrzehnts haben molekulare Sequenztechniken und metagenomische Analysen die Mikrobiologie revolutioniert. Von dem lange als steril angesehenen menschlichen Körper weiß man nun, dass er tausende Genome beherbergt. Diese Genome sind in ständiger Wechselwirkung mit dem menschlichen Genom, bei Gesundheit wie bei

Auszugsweise übersetzt und gekürzt von Dr. Stephan Rüdiger nach der Publikation „Immunostimulation in the era of the metagenome“, Cellular & Molecular Immunology, January 2011. Nur zum internen Gebrauch! Keine Gewähr für die Richtigkeit!

Krankheit. Es sind nicht nur einzelne Pathogene, sondern ganze Mikroben-Gemeinschaften, die sich zwischen Gesunden und Autoimmunkranken unterscheiden. Der Körper produziert wahrscheinlich keine Antikörper gegen sich selbst, sondern gegen diese pathogenen Genome.

Pathogene, die intrazellulär existieren, haben Zugang zu DNA-Translation und Reparaturmechanismen und können auch Genexpression beeinflussen. Dies bedingt ein Umdenken bezüglich der Behandlung chronischer Krankheiten: nicht Immunsuppression sondern Immunstimulation kann den Zustand umkehren.

Die Symptome einer akuten Infektion resultieren vom Kampf Mensch gegen Mikrobe. Ein ähnlicher Kampf, bei dem das Immunsystem Zytokine freisetzt und Mikroben Endotoxine und Trümmerstücke bilden, würde auftreten, wenn Pathogene bei chronischen Krankheiten abgetötet werden. Wenn also chronische Mikroben erfolgreich angegriffen werden, sollten Patienten notwendigerweise eine Verschlimmerung ihrer Symptome erwarten. Patienten, die von Autoimmunerkrankungen genesen wollen, müssen sich erst schlechter fühlen, bevor es ihnen besser geht.

Unser immunstimulatorischer Ansatz nutzt einen mutmaßlichen VDR Agonist {Unterstützer} zur Reaktivierung des angeborenen Immunsystems. Fallstudien zeigen, dass Patienten mit vielerlei Autoimmun-Diagnosen längere Immunpathologie erleiden, viele erleben zusätzlich neurologische Immunpathologie, oft über Jahre bis zur Besserung. Dies betont die systemische Natur von Autoimmunerkrankungen und die bedeutende Menge an Pathogenen, die in die Entwicklung der Krankheit einbezogen war.

Ein breites Spektrum an Medikamenten und Ergänzungsstoffen reduziert wirksam die Beschwerden von Patienten mit chronischen Erkrankungen. Unsere Berichte legen jedoch nahe, dass viele dieser Medikamente, deren Wirkung auf molekularer Ebene nicht völlig verstanden wird, genau deshalb ein subjektives und klinisches Gefühl der Besserung erzeugen, weil sie die Aktivität des Immunsystems unterdrücken bzw. verlangsamen.

Ärzte und Forscher müssen ihr Bestreben überdenken, durch Intervention die Metabolite des Körpers zu verändern. Die Therapie sollte maßgeschneidert sein hinsichtlich einer Unterstützung des Körpers im Kampf gegen Infektion. Dabei werden vielfach aus dem Normbereich fallende Marker als Teil des Heilungsprozesses zu betrachten sein.

Dennoch bleibt die Notwendigkeit bestehen, Mikroben-spezifische Marker zu finden. Metabolomik ist die Forschung, die mikrobielle Metabolite untersucht. Mit der weiteren Entwicklung von Metabolomik und Metagenomik sollten wir das Aufkommen von Techniken erwarten, die ein optimaleres Festlegen eines Behandlungsregimes auf der Grundlage von Blut-, Urin- und Abstrichuntersuchungen ermöglichen.

Eine bessere Zusammenarbeit von Forschern und Klinikern ist nötig, um die von uns beobachtete Immunpathologie präziser zu beschreiben.