

Synopsis

- 7.1 Von der akuten Entzündung zur Restitution ad integrum – 248**
- 7.2 Von der akuten Entzündung zur chronischen Inflammation – 250**
 - 7.2.1 Einfluss von COX- und LOX-Hemmern auf die Bildung der Lipidmediatoren – 250
 - 7.2.2 Einfluss von COX-Hemmern auf die Lunge – 255
 - 7.2.3 Einfluss von COX-Hemmern auf die Sensibilisierung und die allergische Inflammation – 257
- 7.3 Einflüsse des Mikrobioms auf den akuten Infekt – 267**
 - 7.3.1 Prä- und Probiotika als Prävention und Therapie beim akuten respiratorischen Infekt – 274
 - 7.3.2 Prä- und Probiotika als Therapie bei manifester Allergie: Sekundär- und Tertiärprävention – 278
- 7.4 TCM-Phytotherapie als Prävention und Therapie beim akuten Infekt: Welche Evidenz gibt es? – 281**
 - 7.4.1 Immunologische Wirkungen der TCM-Phytotherapie beim akuten Infekt – 281
 - 7.4.2 Immunologische Wirkung der TCM-Phytotherapie als Vorbeugung/Therapie der akuten Exazerbation beim Th2-hohen manifesten Asthma bzw. zur Behandlung des Th2-hohen Asthmas: Sekundär- und Tertiärprävention – 288
 - 7.4.3 Immunologische Wirkung der TCM-Phytotherapie als Therapie beim Th2-niedrigen neutrophilen Asthma: Tertiärprävention – 297
- 7.5 Akupunktur bei Allergien: Welche Evidenz gibt es ? – 298**
 - 7.5.1 Akupunktur bei der allergischen Rhinitis – 298
 - 7.5.2 Akupunktur beim Asthma bronchiale – 299
- Literatur – 300**

7.1 Von der akuten Entzündung zur Restitution ad integrum

Akute entzündliche Reaktionen bzw. der akute Infekt mit *Restitutio ad integrum* laufen in einer perfekt modulierten Kaskade ab, bei der eine akute inflammatorische Einleitungsphase von einer antiinflammatorischen Phase und einer Entzündungsauflösungsphase abgelöst wird.

Damit ein inflammatorischer Prozess keinen großen Schaden hinterlässt, sollte dieser selbstlimitierend sein. Diese Selbstregulation ist kein passiver Prozess, wie man früher immer dachte, sondern erfordert die Aktivierung von antiinflammatorischen Mechanismen, wie Hemmung der proinflammatorischen Kaskaden, Sekretion von antiinflammatorischer Mediatoren und Aktivierung von Treg-Zellen. All diese Prozesse werden durch das komplexe Zusammenspiel und Regulationspotenzial der verschiedenen Lipidmediatoren gesteuert.

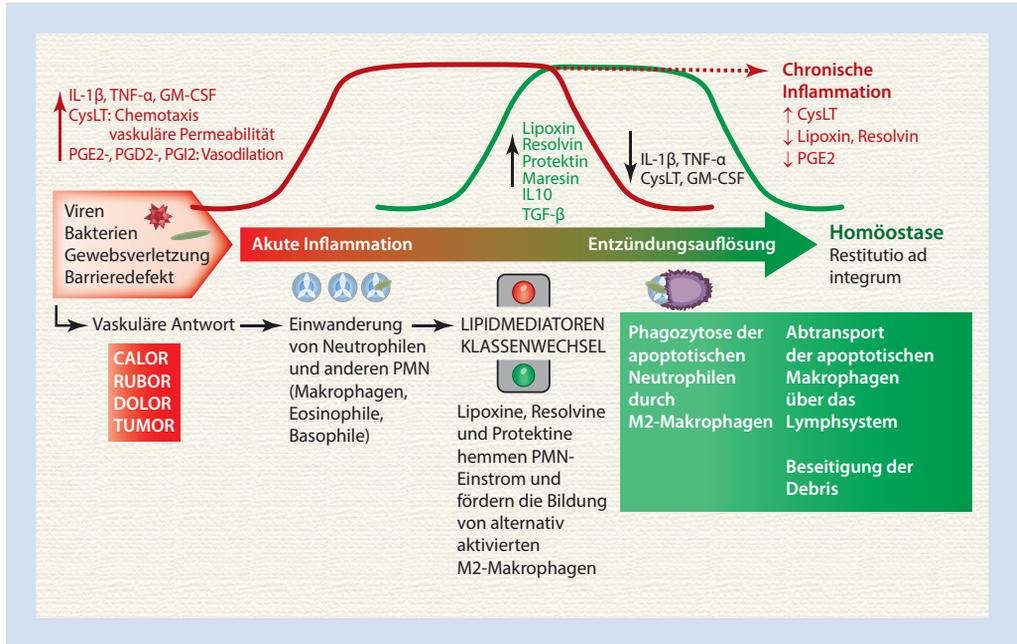
Rezente Forschungsergebnisse legen offen, wie komplex sich die Lipidmediatoren-Biosynthese und die Signalgebung auf zellulärer und multizellulärer Gewebsebene darstellen und dass eine Vielzahl von Lipidmediatoren große Bedeutung bei der Erhaltung der Homöostase haben.

In der initialen proinflammatorischen Phase werden klassische Eicosanoide wie Prostaglandine und Leukotriene mittels COX und LOX aus Arachidonsäure gebildet, die zunächst Leukozyten aus dem Blut zum Ort der Entzündung locken. Über PGD₂, PGE₂ und PGI₂ werden die Venolen erweitert und Cys-LT sowie LT B₄ erhöhen die Durchblutung und die Gefäßpermeabilität. Wie Bienen schwärmen daraufhin Neutrophile, aber auch Basophile, Eosinophile, Makrophagen und Mastzellen aus den postkapillären Venolen an den Ort des entzündlichen Geschehens, um den Wirt zu verteidigen. Gemeinsam mit Zytokinen und dem Komplementsystem (C5a, C3b) werden chemotaktisch noch mehr Leukozyten und Makrophagen angezogen, die die eingedrungenen Pathogene phagozytieren und neutralisieren (Serhan et al. 2015) (s.  Abb. 7.1).

Exzessive Akkumulation von Leukozyten würde jedoch zu Gewebsschäden sowie zu Verstärkung und Prolongierung der entzündlichen Antwort führen. Daher muss auf zellulärer Ebene nach einer gewissen Zeit der Zustrom von Neutrophilen, Basophilen, Eosinophilen und Mastzellen wieder beendet werden. Zusätzlich müssen die apoptotischen Neutrophilen und die mittlerweile entstandene Debris bzw. purulenten Exsudate aus abgestorbenen Zellen von Makrophagen phagozytiert und über das Lymphsystem eliminiert werden. Die Gruppe um Charles Serhan von der *Harvard Medical School* fand heraus, dass die angelockten Makrophagen im Laufe der Entzündung einen Wechsel des Phänotyps vollziehen, um unterschiedliche Lipidmediatoren zu produzieren.

Makrophagen sind gemeinsam mit den Neutrophilen die ersten Zellen, die die Infektion, Verletzung oder andere störende Noxen aufspüren und zunächst das Immunsystem in Richtung Produktion von proinflammatorischen Mediatoren triggern. Im späteren Verlauf der Inflammation ist es jedoch die Aufgabe der Makrophagen, die apoptotischen Neutrophilen über Phagozytose zu entfernen und die Auflösung der Entzündung einzuleiten. Dazu vollziehen die Makrophagen einen „Switch“ vom proinflammatorischen (M1) zum antiinflammatorischen (M2) Phänotyp und leiten auch ein Lipidmediatorenklassen-Switching ein. Statt proinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene werden nun, abhängig von den Zellen und Substraten der lokalen Umgebung, über Schaltung zu weiteren Lipoxygenasen, Lipoxine, Resolvine, Protektine und Maresine innerhalb der Makrophagen und Leukozyten synthetisiert und setzen über Efferozytose die Selbstlimitierung des entzündlichen Prozesses in Gang (Serhan et al. 2008). Dadurch kann eine nicht-phlogistische Entzündungsauflösung stattfinden.

Innerhalb dieses Prozesses programmieren die proinflammatorischen Eicosanoide der ersten Phase die Polymorphonukleären Leukozyten (Neutrophile, Basophile und Eosinophile) des Exsudats um, um entzündungsauflösende Lipidmediatoren zu bilden, die die Infektion



■ **Abb. 7.1** Entzündungsauslösung und Entzündungsauflösung (Mod. nach Serhan 2014)

wieder beenden können (Serhan und Savill 2005; Maderna 2009).

PGE2 nimmt dabei eine wichtige Rolle ein. PGE2 hat in dieser späteren Phase der Entzündung einen suppressiven Effekt auf die proinflammatorischen Zytokine IL-1 (Kunkel et al. 1986) und TNF- α (Wall et al. 2009) und wirkt somit regulierend auf sich selbst. PGE2 induziert aber auch die Sekretion von IL-10, jenes Interleukin, das die Umwandlung der Makrophagen von M1 zu M2 triggern kann (MacKenzie et al. 2013).

Außerdem weiß man, dass lokales PGE2 auch über Regulation der Genexpression die Bildung von 15-LOX mRNA und 12-LOX in polymorphonukleären Leukozyten stimuliert, wodurch die Arachidonsäure in antiinflammatorische Lipidmediatoren (LX A4, LX B4) transformiert wird (Levy et al. 2001). (s. ► Abschn. 6.1.3).

M2-Makrophagen, die erst in dieser späteren Phase des Infekts gebildet werden, exprimieren, im Vergleich zu M1-Makrophagen, vermehrt SPMs und weniger Leukotrien B4. Somit wird klar, dass M1 und M2-Makrophagen ihre unterschiedlichen Aufgaben über spe-

zifische Lipidmediatoren regulieren können (Dalli und Serhan 2012).

Lipoxine entwickeln sich somit physiologisch durch transzelluläre Biosynthese an Orten der Entzündung und Gewebsverletzung durch Zell-Zell-Kontakt. Die Mobilisierung erfolgt, wenn die infiltrierenden PMN-Zellen, die 5-LOX exprimieren, mit Zellen des infiltrierten Gewebes, die 15-LOX exprimieren, in entzündeten Organen in Kontakt kommen. Lipoxine werden aber auch innerhalb einer einzigen Zelle nach paralleler Aktivierung der TLR4- und P2X7-Rezeptoren gebildet (s. ■ **Abb. 5.19**). Die neu geformten Lipoxine treten dann mit den spezifischen Rezeptoren der Leukozyten in Kontakt und wirken antiinflammatorisch, indem sie die Chemotaxis und Migration der Neutrophilen, aber auch der Eosinophilen hemmen, sowie entzündungsauflösend, indem sie die Phagozytose der apoptotischen Neutrophilen, aber auch der nekrotischen Gewebsteile durch die Makrophagen aktivieren und die Integrität der Epithel/Endothel-Barriere wieder herstellen.

Zusätzlich strömen bei Entzündungen die Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA über Ödembildung aus dem peripheren Blut in das entzündliche Exsudat und werden dort in **Resolvine, Maresine und Protektine** umgewandelt. Auch diese SPMs induzieren die Reduktion der proinflammatorischen Zytokine und die Beseitigung der entzündlichen Exsudate an den epithelialen Oberflächen sowie die Phagozytose der apoptotischen Leukozyten durch Makrophagen und aktivieren das adaptive Immunsystem über Lymphozyten. Somit helfen sie mit, den entzündlichen Prozess zu beenden und die Wiederherstellung der Homöostase zu fördern.

Die letzte Phase der Entzündungsauflösung findet in den Lymphknoten statt, wohin die apoptotischen Makrophagen transportiert werden. Schwab et al. publizierte dazu 2007 eine Arbeit in *Nature* (Schwab et al. 2007), in der der Verlauf einer künstlich mittels Zymosan (einem starken wirksamen Pyrogen) hervorgerufenen Peritonitis beobachtet wurde. In der entzündungsauflösenden Phase, bereits 24 Stunden nach Start der Infektion, fand man die meisten Zellen mit phagozytiertem Zymosan in der äußeren Rinde der Lymphknoten und in der Milz. Zugabe von 15-epi-Lipoxin verdoppelte die Menge jener Leukozyten, die Zymosan phagozytiert hatten in den Lymphknoten und zu einem geringeren Grad auch in der Milz. Zugabe von RvE1 und Protektin D1 erhöhte ebenfalls die Zymosan-beinhaltenden Leukozyten in den Lymphknoten und der Milz, wobei den stärksten Effekt Protektin D1 hatte, welches die Zymosan-Werte in den Lymphknoten um das 6-Fache steigerte. Somit konnte die wichtige Bedeutung der entzündungsauflösenden Lipidmediatoren für die Beseitigung der Phagozyten über das Lymphsystem aufgezeigt werden.

7.2 Von der akuten Entzündung zur chronischen Inflammation

7.2.1 Einfluss von COX- und LOX-Hemmern auf die Bildung der Lipidmediatoren

Nachdem die Forschergruppe um Schwab et al. (2007) während der Peritonitis auch erhöhte Vorstufen der Lipidmediatoren (Arachidonsäure, EPA und DHA) beobachtet hatte, wurde getestet, inwieweit die Biosynthese der Lipidmediatoren durch COX-2- und LOX-Hemmer verändert wird: Zunächst konnte COX-2 innerhalb von 4 Stunden nach der entzündungsauslösenden Verabreichung von Zymosan gemessen werden und blieb bis 72 Stunden auf einem erhöhten Wert.

Gabe eines COX-2-Hemmers reduzierte PGE₂, aber interessanterweise auch LX A₄ sowie die Phagozytose der apoptotischen Leukozyten durch Makrophagen. 24 Stunden nach COX-Hemmung fand man im entzündlichen Exsudat fast doppelt so viele polymorphonukleäre Leukozyten. Die Menge von Zymosan in den Lymphknoten und der Milz war jedoch um 50 % reduziert, was die mangelnde Entzündungsauflösung und mangelnden Abtransport der Noxe über das Lymphsystem widerspiegelt.

Baicalein, ein LOX-Hemmer, hemmte ebenfalls die Phagozytose durch Makrophagen und reduzierte LX A₄, 15- und 12-HETE sowie 17-HDHA. Dies macht deutlich, dass nach Gabe von COX- und LOX-Hemmern mit einer Reduktion der entzündungsauflösenden Lipidmediatoren und als Folge mit einer beeinträchtigten Phagozytose zu rechnen ist.

Substitution von den Lipidmediatoren 15-epi-Lipoxin, RvE1 und PD1, zusätzlich zur COX-Hemmung, reduzierte die Anzahl von Leukozyten im Exsudat und erhöhte die Menge an Zymosan in den Lymphknoten im Vergleich zu jenen Mäusen, die nur COX-Hemmer erhielten. Ähnlich Ergebnisse sah man nach Gabe von LOX-Hemmern. **Somit bekräftigt diese Studie, dass Hemmung der COX-2 und LOX ein „Entzündungsauflösungsdefizit“ erzeugt**, indem die phagozytäre Aktivität und die Eliminierung der Phagozyten gehemmt werden, und

bestätigt die Schlüsselrolle der COX-2 und LOX für die Wiederherstellung der Homöostase im Rahmen einer akuten Entzündung.

Auch eine Studie am Menschen bewies, dass Gabe des COX-Hemmers Ibuprofen während einer akuten Inflammation nicht nur die proinflammatorischen Lipidmediatoren, sondern auch die Menge der entzündungsauflösenden Resolvine und Protektine reduziert (Markworth et al. 2013). Zunächst wurde eine „akute inflammatorische Situation“ durch einmaliges intensives, ungewohntes Krafttraining hervorgerufen und zeitgleich Ibuprofen (3x 400 mg am Studientag) oder Placebo verabreicht. Ziel der Studie war es, die Lipidmediatoren-Produktion, zeitlich und mengenmäßig, in der Erholungsphase 0–3 Stunden und 24 Stunden nach der körperlichen Belastung mit und ohne Ibuprofen-Behandlung zu vergleichen.

Diese Phase war in der Placebogruppe charakterisiert durch erhöhte Werte von COX-1- und COX-2-produzierenden Prostanoiden (TXB₂, PGE₂, PGD₂, PGF₂α und PGI₂), Lipooxygenase (5-LOX, 12-LOX und 15-LOX)-produzierten Hydroxyeicosatetraen-Säuren (HETEs) und Leukotrienen (z. B. LT B₄). Zusätzlich wurden erhöhte Werte von bioaktiven Lipidmediatoren mit antiinflammatorischen und entzündungsauflösenden Eigenschaften wie aus Arachidonsäure abstammende Lipoxine (LX A₄ und LX B₄) und von EPA (E-Serie) und DHA (D-Serie)-abstammende Resolvine (RvD1 und RvE1) und Protektine (PD1 isomer 10S, 17S-diHDoHE) gemessen.

Ibuprofen-Behandlung blockierte die Krafttrainings-induzierte Vermehrung von COX-1 und COX-2 hergeleiteten Prostanoiden, jedoch auch die Resolvine und Protektine (Abb. 7.2). Somit beweist diese Studie, dass akute proin-

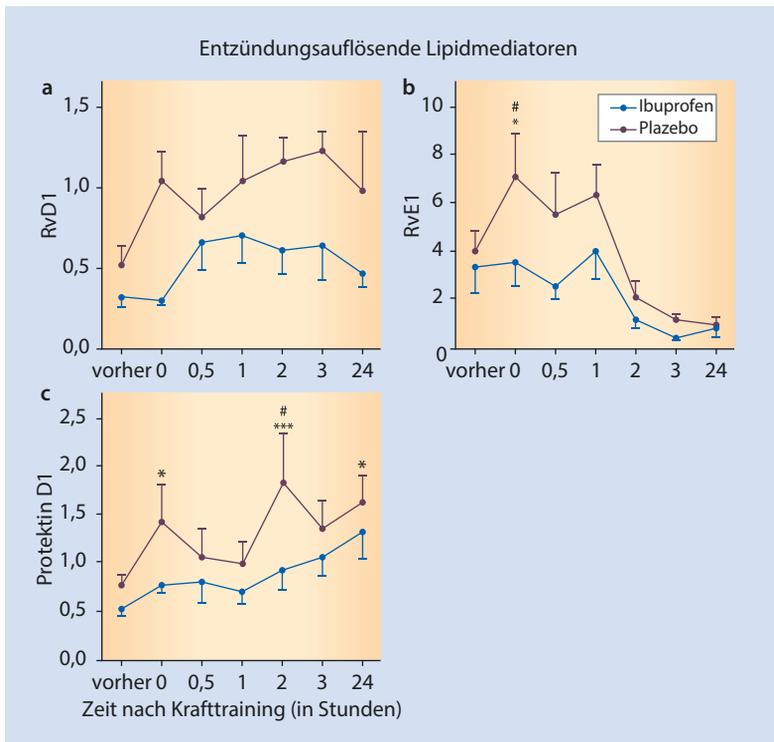


Abb. 7.2 Zeitlicher Anstieg (in Stunden) von Resolvin D1, Resolvin E1 und Protektin D1 nach intensivem Krafttraining (mod. nach Markworth et al. 2013). Gabe von Ibuprofen reduziert die RvD1- **a**, RvE1- **b** und Protektin D1-

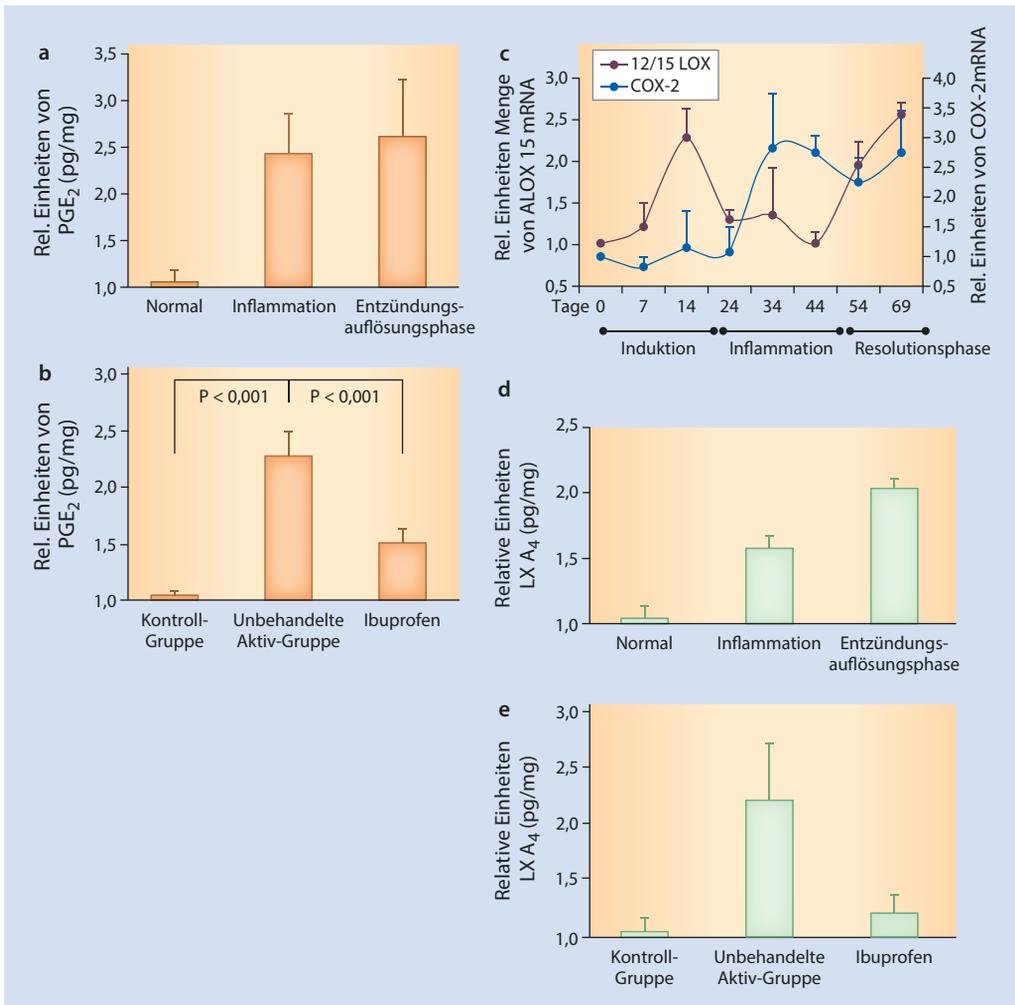
Werte **c** im peripheren Blut. Werte entsprechen den Mittelwerten. *** $P < 0,001$, * $P < 0,05$ vs. vor Belastung. # $P < 0,05$ vs. Placebogruppe zu diesem Zeitpunkt. Placebogruppe: violette Linien, Ibuprofen-Gruppe: blaue Linien

flammatorische Signale mit der Induktion von entzündungsauflösenden Signalen mechanistisch verbunden sind, und macht deutlich, wie sich die Lipidmediatoren im Blut bei Entzündungen verhalten.

➤ **Hemmung der Inflammation mit NSAR hemmt nicht nur die proinflammatorischen Prozesse, sondern auch die Auflösung der Entzündung.**

Auch bei der **akuten Arthritis** wurde im murinen Modell *in vivo* eine Vermehrung von Lipoxinen in der Resolutionsphase demonstriert und eine verzögerte Entzündungsauflösung nach Gabe von COX-Hemmern oder COX-Knockout-Versuchen beobachtet (Blaho et al. 2008; Chan und Moore 2010):

■ Abb. 7.3a+c illustrieren, dass die Phasen der akuten Entzündung mit Induktion, Inflammation und Resolution auch bei der akuten Ar-



■ **Abb. 7.3** Lipidmediatoren bei akuter Arthritis: In **a** erkennt man einen 2. Gipfel von PGE₂ in der Entzündungsauflösungsphase, **b**: Behandlung mit COX-2-Hemmern führt zu deutlich erniedrigten PGE₂-Werten in der Entzündungsauflösungsphase, **c**: COX-2- und 12/15-LOX-Werte in der Inflammations- und Resolu-

tionsphase mit einem 2. Gipfel der COX-2 in der Resolutionsphase, **d**: Verlauf der LX A₄ Sekretion mit Vermehrung in der Entzündungsauflösungsphase, **e**: Beeinflussung von LX A₄ durch Ibuprofen (Mod. nach Chan und Moore 2010)

thritis stattfinden. Sowohl COX-2 als auch der „mutmaßlich proinflammatorische“ Metabolit PGE2 zeigen einen 2. Gipfel in der Entzündungsauflösungsphase. COX-Hemmung blockierte die PGE2-Sekretion auch in der Entzündungsauflösungsphase (■ Abb. 7.3b) und verhinderte bzw. verzögerte diese. 87 % der Mäuse der Kontrollgruppe erreichten eine Auflösung der Entzündung, während in der COX-Hemmergruppe die Entzündungsauflösung nur bei 54 % der Mäuse eintrat und bei den restlichen Mäusen die Inflammation in Form von verstärkt radiologisch und histologisch nachgewiesenen Gelenksdestruktionen mit Ankylose und Verlust an Knochendichte persistierte.

COX-Hemmung bewirkte, neben der erwarteten Reduktion der Prostaglandine, auch hier eine 80 % Reduktion der LX A4-Expression (s. ■ Abb. 7.3e). Die Lipoxinmenge bei nicht mit COX-Hemmern behandelten Mäusen erreichte den höchsten Stand nicht in der Entzündungsphase, sondern – wie erwartet – in der Entzündungsauflösungsphase (s. ■ Abb. 7.3d).

Ersatz mit PGE2-Analoga führte zur Homöostase und wurde durch den LOX-Metaboliten LX A4 mediiert. LX A4 bildete ein potentes Stopp-Signal für die Entzündung. In diesem Versuch dürfte die Bildung von LX A4 direkt von der Anwesenheit von PGE2 abhängig gewesen sein und eine endogene Verbindung zwischen COX- und LOX-Signalen aufzeigen.

Auch Levy zeigte bereits 2001 in *Nature* diesen Zusammenhang auf (Levy et al. 2001), nämlich dass PGE2 die 15-LOX-Expression induziert und dadurch die Bildung von antiinflammatorischen Lipidmediatoren wie Lipoxinen ermöglicht.

Im September 2018 griff Bruce Levy das Thema mit einer Gruppe um Catherine Loynes nochmals auf und beobachtete die Wundheilung bei Zebrafischen. Dabei bestätigten sich die Ergebnisse vom Jahr 2001 und man fand heraus, dass steigende Konzentrationen von **PGE2** über EP2-, aber besonders über EP4-Rezeptoren cAMP innerhalb der Zelle aktiviert, welches die Zelle „reprogrammiert“ und die 5-LOX-Produk-

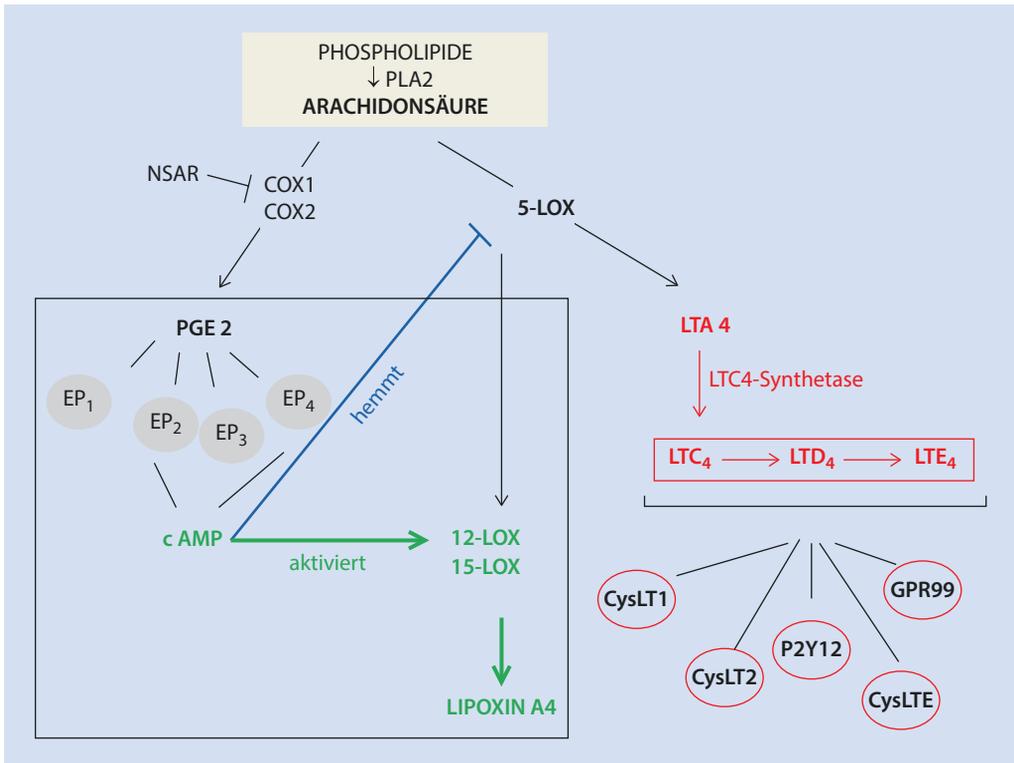
tion hemmt, **jedoch die 12-LOX- und 15-LOX-Genexpression erhöht** (s. ■ Abb. 7.4). Über folgende Aktivierung der LX A4-Synthese wird der „Switch der Lipidmediatorenklasse“ herbeiführt und eine Entfernung der Neutrophilen aus dem entzündeten Gewebe über reverse Migration ermöglicht.

- **PGE2 ist somit als Schlüssel-Signalmolekül zwischen Neutrophilen und Makrophagen entscheidend an der Entzündungsauflösung beteiligt.**
- **Prostaglandin E2 beeinflusst die komplexe Kaskade von Eicosanoidprozessen und spielt eine wichtige Rolle beim Lipidmediatoren-Klassenwechsel von Prostaglandinen in Lipoxine, aber auch bei der Bildung der Resolveine und Protektine.**

Hier stößt man nun auf eine Schwierigkeit für den Alltag in der medizinischen Praxis:

Bei Entzündungen erhöht die stark aktivierte COX-2 besonders die PGE2-Synthese und erzeugt die Symptome Calor, Rubor, Dolor und Tumor mit Schmerzen und Fieber. PGE2 gilt daher als der primäre Angriffspunkt der NSAR, weil diese Symptome über die PGE2-EP-Rezeptorenachse ausgelöst werden. Neue Erkenntnisse legen jedoch offen, dass

- PGE2 über die EP2/EP4-Rezeptoren
 - die 5-LOX-Produktion hemmt, aber die 15-LOX und 12-LOX-Expression aktiviert und dadurch direkt die Lipoxinproduktion fördert und entzündungsauflösend wirkt (► Loynes et al. 2018 in ► Kap. 6),
 - die TNF- α , aber auch die IL-1-Expression hemmen kann (Shinomiya et al. 2001) (s. ► Abschn. 6.1.3),
 - IL-10 in den Makrophagen aktiviert (Shinomiya et al. 2001), die dann von M1- zu entzündungsauflösenden M2-Makrophagen transformiert werden;
- COX-2 – wie eben beschrieben (Chan und Moore 2010) – die Produktion von entzündungsauflösenden Lipoxinen hinaufregulieren kann.



▣ **Abb. 7.4** Modell der gegenseitigen Beeinflussung der COX- und LOX-Pfade: PGE₂ das über COX aktiviert wird, verändert die Lipidmediatoren-Biosynthese von den zunächst überwiegend vorherrschenden Leuko-

trien in der inflammatorischen Phase über Aktivierung der Genexpression von 12-LOX und 15-LOX zur Bildung von entzündungsauflösenden Lipoxinen in der Resolutionsphase

Bei all dieser Komplexität wird klar, dass COX-Hemmer nicht nur Schmerzen lindern und Fieber senken, sondern auch die Homöostase-erhaltenden Prozesse verzögern und hemmen, indem sie die schützende, entzündungsauflösende Funktion der Eicosanoide blockieren. Diese Studien erklären auch, warum NSAR zwar Symptome verbessern und palliativ wirken, aber keine heilende, kurative Wirkung haben und sogar – wie bei der Studie von Chan und Moore (2010) – Entzündungen chronifizieren können.

Die meisten heute verwendeten NSAR hemmen die Prostaglandin- und Lipoxin-Biosynthese und bewirken da-

durch eine Verzögerung der Entzündungsauflösung und werden daher mittlerweile als toxisch für diesen vitalen Prozess angesehen (Schwab et al. 2007; Gilroy et al. 1999; Serhan et al. 2007).

Acetylsalicylsäure (Aspirin) hat jedoch eine Ausnahmestellung, weil man erkannte, dass Aspirin sogar eine Art Initialzündung für die Entzündungsauflösung aktivieren kann, indem es die Biosynthese der Lipidmediatoren triggert (s. ► Abschn. 6.3):

- Aspirin hemmt die COX-1: Dies führt zu einer Hemmung der COX-1-Prostaglandine und von Thromboxan und wird bekannterweise zur Thromboseprophylaxe therapeutisch genutzt (Samuelsson 1982).

- Aspirin hemmt die COX-2 nicht komplett: Aspirin-Acetylierung von COX-2 blockiert zwar die Prostaglandin-Biosynthese, erzeugt jedoch aktiv 15-HETE aus der Arachidonsäure, wobei der Sauerstoff nicht in S-Konfiguration (wie bei den Lipoxinen), sondern in R-Konfiguration auftritt – daher 15R-HETE. Aus EPA in COX-2-tragenden Zellen induziert Aspirin 18R-HEPE und aus DHA 17R-HDHA. Diese Zwischenprodukte werden dann in **Aspirin-getriggerte Lipoxine und Resolvine** umgewandelt, von denen jedes einzelne die Leukozyten-Migration stoppen kann sowie die Efferozytose der apoptotischen Leukozyten durch Makrophagen und deren Clearance erhöht (Serhan et al. 2011).

Eine Beobachtungsstudie (Barr et al. 2007) bestätigt diese schützende Wirkung von Aspirin. Tägliche Verabreichung von Aspirin oder Placebo über 4,9 Jahre an 22.051 männliche Ärzte zwischen 40 und 84 Jahren mit Aspirin-Toleranz reduzierte das Risiko für ein Adult-onset-Asthma um 22 % in der Aspirin-Gruppe. In der Aspirin-Gruppe waren 113 neu diagnostizierte Asthmatiker, im Vergleich zu 145 in der Placebogruppe. Die Studie musste jedoch wegen einer 44 % Reduktion des Auftretens von Myokardinfarkten in der Aspirin-Gruppe nach 5 Jahren aus ethischen Gründen abgebrochen werden (!).

Trotzdem ist Aspirin bezüglich allergischer Sensibilisierung und Entwicklung einer AERD mit Vorsicht zu betrachten: Einerseits weil Aspirin die COX-1 komplett hemmt und dadurch das „schützende“ PGE₂ reduziert. Andererseits fand eine rezente Studie aus Korea (Kong et al. 2016) heraus, dass

- Aspirin direkt eine IL-4-Expression induziert und die IL-4-Aktivatoren in Zelltypen, die für AERD relevant sind (Eosinophile, Mastzellen, Lymphozyten, Monozyten), aktiviert,
- Aspirin sowohl in mononukleären Zellen des peripheren Blutes von Aspirin-toleranten Patienten als auch von AERD-

Patienten zu erhöhten Werten der IL-4-Transkription führte, wobei die IL-4-Werte in AERD-Patienten im Vergleich zu Aspirin-Toleranten doppelt so hoch waren.

Daher wird vorgeschlagen, nach neuen Strategien der Entzündungshemmung zu suchen, die nicht die Entzündungsauflösung und die Wiederherstellung der Homöostase behindern. Die wissenschaftliche Forschung konzentriert sich derzeit auf die Zellmembran, um die Funktion der Eicosanoide und die komplexen Kreisläufe der Entzündungsauflösung noch besser analysieren zu können, sowie auf die Herstellung von SPM-Analoga.

7.2.2 Einfluss von COX-Hemmern auf die Lunge

Bereits 1999 erkannte ein Team um Gilroy im Rahmen einer akuten Inflammation der Lunge einen 2-gipfeligen Anstieg der COX – ähnlich dem Arthritis-Versuch von Chan und Moore (2010) und dem Peritonitis-Versuch von Schwab et al. (2007) – und damit verbunden zwei unterschiedliche Funktionen der COX-2 im Ablauf einer akuten Entzündung:

In einem Rattenversuch, bei dem künstlich eine Pleuritis ausgelöst wurde, stellte sich heraus, dass 2 Stunden nach Entzündungsauslösung eine **proinflammatorische Phase** mit vielen dominierenden Leukozyten und anderen PMN-Zellen einsetzt, die nach 24 Stunden bis 48 Stunden durch eine **entzündungsauflösende Phase** mit hauptsächlich vorherrschenden Makrophagen wieder aufgelöst wird.

Die gemessene Menge von COX-2-Protein am Ort der Entzündung

- erreichte zunächst 2 Stunden nach Entzündungsauslösung einen ersten Höhepunkt – und zwar gemeinsam mit einer maximalen PGE₂-Synthese,

- der dann nach 48 Stunden von **einem zweiten Gipfel** von COX-2 überragt wurde. Die COX-2-Werte waren dann sogar noch um 350 % höher als nach 2 Stunden. Interessanterweise war dieser zweite Gipfel nicht von einem Anstieg von PGE2 begleitet, sondern korrelierte mit einem Anstieg von Prostaglandin D2 und 15-deoxy-Prostaglandin J2.

Dieses **15-deoxy-Prostaglandin J2** (s. ▶ Abschn. 6.1.2) ist, als elektrophiler Lipidmediator, ein Endprodukt der Prostaglandin-D2-Synthese (einem COX-2-Produkt), das durch weitere Verstoffwechslung auftritt und von entzündeten Zellen und Geweben produziert wird. 15-deoxy-PGJ2 **antagonisiert proinflammatorische Transkriptionsfaktoren** wie NF-κB, STAT3 sowie Activator-Protein 1 (AP-1) und **aktiviert antiinflammatorische Transkriptionsfaktoren** wie Nrf2. Typischerweise wird es erst in der Spätphase der Entzündung gebildet und hemmt die Zytokinsekretion über DCs oder Makrophagen. 15-deoxy-PGJ2 beeinflusst auch die Effektorfunktion von T-Zellen und induziert deren apoptotischen Zelltod. Durch diese negative Feedback-Schleifen können entzündliche Antworten „abgeschaltet“ werden (Kong et al. 2016).

Nachdem Gilroy in seinem Versuch selektive COX-2-Hemmer und den dualen COX-1/COX-2-Hemmer Indometacin verabreicht hatte,

- hemmten diese zwar die Entzündung nach 2 Stunden,
- führten aber **nach 48 Stunden zu einer massiven Exazerbation der Entzündung**, also genau dann, wenn ohne COX-2-Hemmung physiologischerweise die Entzündungsauflösung bereits fast abgeschlossen gewesen wäre. Diese Exazerbation ging mit einer reduzierten Menge an Prostaglandin D2 und 15-d-Prostaglandin J2 einher und war nach Gabe dieser Prostaglandine reversibel.

➤ **Somit wirkt die COX-2 in der Frühphase der Entzündung proinflammatorisch,**

hilft jedoch in der späteren Phase mit, über antiinflammatorische Prostaglandine, die dann hauptsächlich von Makrophagen produziert werden, die Entzündung auch wieder aufzulösen.

Dazu muss man aus heutiger Sicht bemerken, dass Gilroy 1999 noch keine Lipoxine und Resolvine testete, die ebenfalls entzündungsauflösend wirken.

Aber bereits 6 Jahre nach dieser Studie deckten Fukunaga et al. in Boston den Einfluss von COX-2 auf die Lipoxinbildung in der Lunge auf. In einem experimentellen Mausmodell wurde nach Säureaspiration eine akute Lungenverletzung/Entzündung induziert, die ebenfalls eine vermehrte COX-2-Prostanoid-Expression auslöste. Danach beobachtete man deren Beeinflussung durch COX-2-Hemmung (Fukunaga et al. 2005):

In dieser Studie vermehrten COX-2 Produkte

- die entzündungsauflösenden Lipidmediatoren LXA4 und
- in Gegenwart von Aspirin, auch 15-epi LX A4.

LX A4 und 15-epi-LX A4 interagierten mit dem LX A4-Rezeptor (ALX), der in diesem Versuch deutlich verstärkt exprimiert wurde.

Ähnlich dem vorher beschriebenen Versuch bewirkten sowohl pharmazeutische COX-2-Hemmung als auch gentechnische COX-2-Blockade

- am Anfang der Entzündungsphase einen reduzierten Einstrom von polymorphonukleären Leukozyten an den Ort der Entzündung,
- jedoch „paradoxaerweise“ ebenfalls eine dramatischen Verstärkung der Entzündung zu einem späteren Zeitpunkt mit wesentlich längeren Erholungszeiten, die mit einer Blockade der LX A4-Synthese einherging, im Vergleich zu Mäusen mit intakter COX-2-Funktion.

➤ **Dadurch wurde klar, dass der antiinflammatorische und entzündungsauflösende Späteeffekt gewisser COX-2-Produkte**

**genauso wichtig für die Wiedergene-
sung nach einer Entzündung sein dürfte
wie der zunächst erwünschte und
geschätzte proinflammatorische Effekt
in der Anfangsphase der Entzündung,
der die Leukozyten an den Ort des
Geschehens zieht und die initiale
Abwehr ermöglicht.**

Acetylsalicylsäure, die dagegen die Fähigkeit besitzt, über Aspirin-acetylierte COX-2 die Arachidonsäure in 15-epi-Lipoxin zu transformieren, verzögerte die Abheilungsphase in diesem Versuch **nicht**, ganz im Unterschied zur selektiven COX-2-Hemmung.

Auch hier zeigte sich, dass das COX-2-Prostanoid PGE₂, welches in der ersten Phase der Entzündung proinflammatorisch wirkt, beim Lipidmediatoren-Klassenwechsel eine wesentliche Rolle spielen dürfte, indem es die 15-LOX-Expression induziert und dadurch die Bildung von antiinflammatorischen Lipidmediatoren wie Lipoxinen ermöglichte (Levy et al. 2001) (s. ▶ [Loynes et al. 2018](#) in ▶ [Kap. 6](#)).

Diese Ergebnisse untermauern die wichtige Funktion der COX-2-Prostanoide, die offensichtlich für die Wiederherstellung der Homöostase nach Inflammation der Lunge notwendig sind.

Auch die bereits im ▶ [Abschn. 6.3](#) erwähnte Forschergruppe um Norris et al. (2014) ging der Frage nach, ob COX-2 an der Entzündungsauflösung beteiligt ist, und **beobachtete, inwieweit COX-Hemmer die Bildung von Lipoxinen hemmen:**

In einem Versuch simulierte man eine Entzündung, indem man künstlich TLR4-Rezeptoren (über 24 Stunden) an Makrophagen aktivierte. Daraufhin sezernierten die Makrophagen (nach Aktivierung der cPLA₂ über Abbau der Phospholipide der Zellmembran in Arachidonsäure) kontinuierlich vermehrt COX-Produkte (PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGJ₂, 15-deoxy-PGD₂, 15-deoxy-PGJ₂, 11-HETE) und 15-HETE, welches in veresterter Form innerhalb der Membranphospholipide „gespeichert“ wurde (s. auch [Abb. 5.19](#)). Erst bei zusätzlicher künstlicher Stimulation des purinergen Rezeptors P2X₇ (für 1

Stunde) hydrolysierte erneut die cPLA₂, die „Lipoxin-Vorstufe“ 15-HETE und ermöglichte die Bildung von bioaktiven Lipoxinen über 5-LOX ([Abb. 7.5: A1](#)). Im Gegensatz zu den COX-Produkten erreichten die 5-LOX-Produkte (5-HETE, LT C₄, 11-trans-LT C₄, LT B₄, 12-epi-LT B₄, 6-trans-LT B₄ und 12-epi-LT B₄) nach 2 Stunden ein Maximum, das dann gleichmäßig wieder abnahm und ab 12 Stunden der andauernden Aktivierung kaum mehr sichtbar war.

Lipoxin A₄ (LX A₄) und 15-epi-LXA₄ waren nach 4–10 Stunden TLR4-Aktivierung nachzuweisen. Die größte Lipoxinmenge wurde nach 8 Stunden beobachtet ([Abb. 7.5: A2](#)), in einer Phase, in der COX-Produkte in großer Menge und LOX-Produkte in bereits reduzierter Menge auftraten

- Gabe des COX-2-Hemmers Celecoxib hemmte wie erwartet, die Bildung der Prostaglandine,
- reduzierte aber auch die Bildung von Lipoxin um mehr als die Hälfte (s. [Abb. 7.5: B1, B2](#)).

➤ **Somit wird in diesem Versuch erneut demonstriert, dass die Biosynthese von Lipoxin auch COX-abhängig ist und dass demzufolge COX-Hemmer die Lipoxinsynthese hemmen.**

Zusätzlich beobachtet man, dass die COX-Hemmung einen vermehrten Abbau der Arachidonsäure in Richtung Leukotriene verursachte, weil in der mit COX-2-Hemmer behandelten Gruppe die 5-LOX-Produkte insgesamt im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 7 Stunden um das 3-Fache erhöht waren (s. [Abb. 7.5: B3](#)) Dies demonstriert, dass bei Wegfall der COX die Arachidonsäure vermehrt in 5-LOX-Produkte wie Leukotriene umgewandelt wird (s. [Abb. 7.4](#)).

7.2.3 Einfluss von COX-Hemmern auf die Sensibilisierung und die allergische Inflammation

Wie schon in ▶ [Abschn. 6.1.3](#) beschrieben, wird PGE₂ reichlich in Atemwegsepithelien,

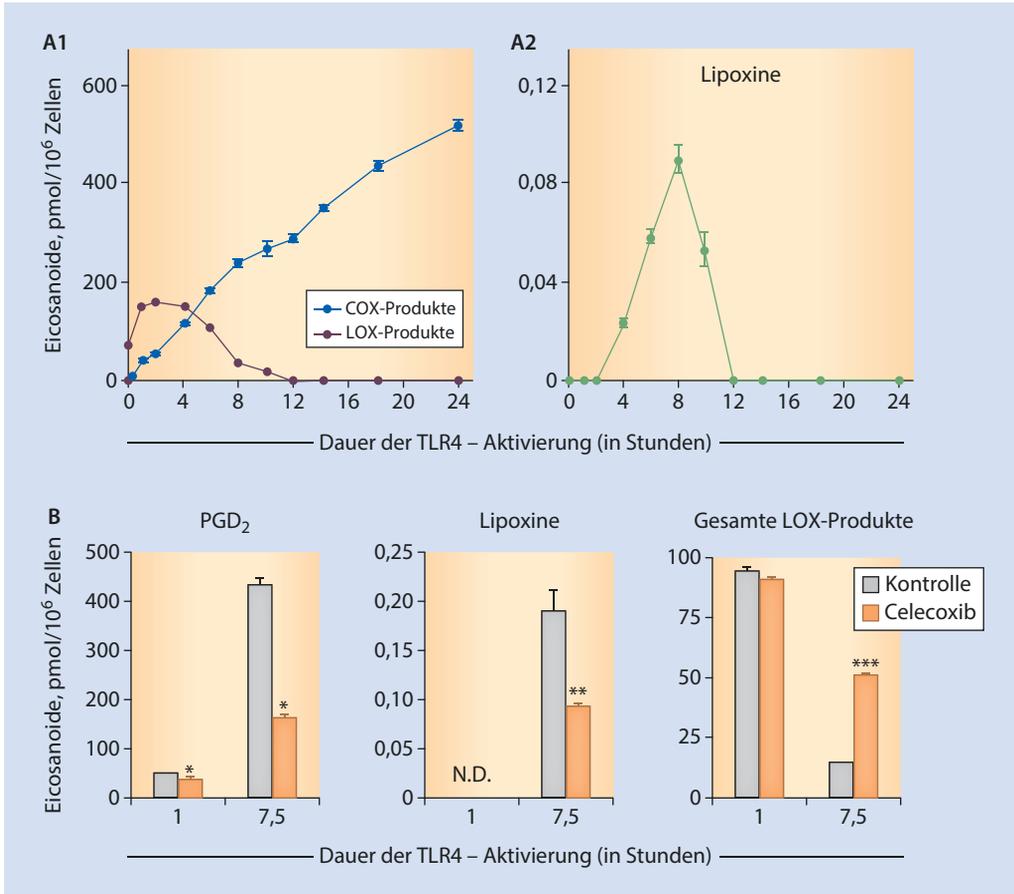


Abb. 7.5 Eicosanoid-Sekretion von Makrophagen nach Stimulation von TLR4 (Mod. nach Norris et al. 2014). **A1:** Künstliche Stimulation der TLR4 induziert in Makrophagen die Bildung von COX-Produkten (PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PGJ₂, 15-deoxy-PGD₂, 15-deoxy-PGJ₂) (blaue Punkte), die sich im Laufe von 24 Stunden kontinuierlich vermehren. Die durch zusätzliche Aktivierung des P2X₇-Rezeptors aktivierten LOX-Produkte (5-HETE, LTC₄, 11-trans-LTC₄, LTB₄, 6-trans,12-epi-LTB₄, 6-trans-LTB₄, 12-epi-LTB₄) (violette Punkte) erreichten dagegen bereits nach 2 Stunden ein Maximum und nahmen dann gleichmäßig wieder ab, um nach 12 Stunden TLR4-Aktivierung kaum mehr nachweisbar zu sein. **A2:** Lipoxin A₄ (LXA₄) und 15-epi-LXA₄ waren nach 4–12 Stunden TLR4-Aktivierung nachzuweisen. Die größte Lipoxinmenge wurde nach 8 Stunden beobachtet, in einer Phase, bei der COX-Produkte in großer Menge und Gesamt-LOX-Produkte in bereits reduzier-

tem Ausmaß auftraten. **B:** Menge von PGD₂, Lipoxin (LXA₄ und 15-epi-LXA₄) und Gesamt-LOX-Produkten ohne (grauer Balken) oder mit (oranger Balken) zusätzlicher Gabe des COX-2-Hemmers Celecoxib (50 nM). Die PGD₂-Werte waren 1 Stunde und 7,5 Stunden nach TLR4-Aktivierung in der mit Celecoxib behandelten Gruppe erniedrigt (****P* < 0.0001). Lipoxine waren 1 Stunde nach TLR4-Aktivierung nicht nachweisbar, aber nach 7,5 Stunden in der mit Celecoxib behandelten Gruppe im Vergleich mit der nicht mit COX-behandelten Gruppe ebenfalls signifikant niedriger (***P* < 0.005). Die Gesamt-LOX-Produkte der mit Celecoxib-behandelten Gruppe unterschieden sich nach 1 Stunde TLR4-Aktivierung nicht von der unbehandelten Gruppe, waren jedoch nach 7,5 Stunden hoch signifikant vs. Kontrollgruppe vermehrt (****P* < 0.0001). Die Daten entsprechen den Mittelwerten aus drei separaten Experimenten \pm SEM

Makrophagen und in der glatten Muskulatur der Bronchien gebildet und dürfte in der Lunge das wichtigste Prostaglandin zur Erhaltung der Homöostase nach Infekten sein.

PGE2 hat einen starken bronchoprotektiven und antiinflammatorischen Effekt und schützt vor

- Atemwegseosinophilie,
- Allergen-induzierter Bronchokonstriktion,
- Remodeling, indem es die Migration, Proliferation und Kollagenakkumulation der Lungenfibroblasten hemmt,
- allergischer Sensibilisierung besonders über die PGE2-EP2/EP4-Achse, indem es die Th2-Antworten reduziert.

Somit ist es gut vorstellbar, dass die häufig als Analgetika und Antipyretika verschriebenen unselektiven COX-Hemmer und die selektiven COX-2-Hemmer (neben der bekannten Kardiotoxizität) auch folgenschwere Auswirkungen mit verzögerter Entzündungsabheilung der Bronchien haben:

In verschiedenen Mausmodellen wurde nachgewiesen, dass COX-Hemmung die allergische Inflammation verstärken kann:

Schon 1999 hatte man gesehen, dass die Verabreichung von nichtselektiven COX-Hemmern an Mäuse während allergener Sensibilisierungsphasen eine vermehrte allergische Inflammation und Allergen-induzierte Hyperreaktivität der Bronchien nach sich zieht (Humbert et al. 1999). **Pharmakologische Hemmung der COX** mittels Indometacin an Mäusen **während OVA-Sensibilisierung und -Challenge demonstrierte eine Vermehrung der Th2-Zytokine und Eosinophilen in der Lunge**, gekoppelt mit bronchialer Hyperreaktivität nach Metacholin-Provokation im Vergleich zu Kontrollmäusen (Peebles et al. 2000). Ein ähnlicher Versuch der COX-Hemmung mittels Indometacin während der Sensibilisierungsphase führte im Vergleich zu Kontrollmäusen ohne Indometacin-Behandlung ebenfalls zu einer **Vermehrung der Th2-Zytokine IL-5, IL-13 und IgE** sowie zu Lungeneosinophilie (Hashimoto et al. 2005). Sowohl selektive COX-1-Hemmung als auch selektive COX-2-Hemmung während OVA-Sensibilisierung induzierten bei Mäusen

eine signifikant vermehrte bronchiale Hyperreaktivität sowie signifikant erhöhte pulmonale IL-13-Werte gegenüber unbehandelten Mäusen während der Sensibilisierungsphase (Peebles et al. 2002). Außerdem beobachtete man nach COX-Hemmung einen verstärkten Abbau von Arachidonsäure über die 5-LOX mit folgender **Vermehrung der Cysteinyl-Leukotriene** in der BAL. (s. ■ Abb. 6.6). Es wäre also ein logischer Schluss, diese Cysteinyl-Leukotriene für die Allergen-induzierte Vermehrung der Inflammation verantwortlich zu machen, wie es bei der AERD getan wird. Anhand von 5-LOX-Knockout-Mäusen wurde jedoch nachgewiesen, dass jene Mäuse, die nun keine Leukotriene mehr produzieren konnten, trotzdem eine vermehrte Allergen-induzierte Lungeninflammation aufwiesen. COX-Hemmer-behandelte 5-LOX-Knockout-Mäuse zeigten wesentlich mehr bronchiale Hyperreaktivität und Atemwegseosinophilie als unbehandelte 5-LOX-Knockout-Mäuse. Die bronchiale Hyperreaktivität nach COX-Hemmern war bei diesen 5-LOX-Knockout-Mäusen IL-13-abhängig, während die vermehrte Atemwegseosinophilie IL-5-abhängig war (Peebles et al. 2005).

Aufgrund dieser Ergebnisse kann man vermuten, dass nach künstlicher Blockade der LOX und der Leukotriensynthese bereits der alleinige Mangel an Prostaglandinen durch COX-Hemmung zu verstärkten allergischen Immunantworten führt und dass im nicht künstlich blockierten Menschen die zusätzlich verstärkte Produktion von Leukotrienen die allergische Entzündung der Lunge noch deutlich verschärfen kann.

Daher ist es interessant, zu beobachten, dass bei chronischer Allergenexposition die COX-2-Expression und in Folge die PGE2-Expression der Lungenfibroblasten reduziert ist und als Konsequenz daraus das Atemwegsremodeling verstärkt wird. Gabe von selektiven COX-2-Hemmern potenzierte das Ausmaß der Remodeling Effekte (Stumm et al. 2011).

2014 ergab ein Mäuseversuch von Zhou et al. (2014), dass COX-Hemmung direkt eine allergische Atemwegserkrankung auslösen kann, auch wenn davor schon eine Toleranz

aufgebaut war. Dazu erzeugte man bei Mäusen zunächst mittels OVA-Aerosol eine OVA-Immuntoleranz. Danach wurde den Mäusen intraperitoneal OVA injiziert und zugleich der COX-Hemmer Indometacin über Trinkwasser verabreicht und mit Kontrollmäusen ohne COX-Hemmer verglichen. **Indometacin-behandelte Mäuse verloren die Toleranz.** Die BAL-Flüssigkeit der Indometacin-behandelten Mäuse beinhaltete nicht nur vermehrt Eosinophile und Lymphozyten, sondern demonstrierte auch eine erhöhte IL-5- und IL-13-Expression, verglichen mit den Mäusen ohne COX-Hemmer.

Nicht nur Prostaglandin E₂, sondern auch Prostaglandin I₂ dürften dabei einen bronchoprotektiven und antiinflammatorischen Effekt haben: Prostaglandin-I-Rezeptor-Knockout-Mäuse wiesen eine vermehrte allergische Inflammation mit erhöhten Th₂-Zytokin-Antworten auf. Der Toleranz-zerstörende Effekt der COX-Hemmung auf Aeroallergene während der Sensibilisierungsphase konnte durch das Prostaglandin-I₂-Analog Cicaprost aufgehoben werden, was dafür spricht, dass Prostaglandin I₂ ebenfalls die Immuntoleranz-Entwicklung und -Erhaltung fördert.

Die COX-Hemmung hob in dieser Studie somit über Hemmung der PGI₂-Signalwege die Immuntoleranz auf. **Die Autoren dieser Studie**, die im *Journal of Allergy and Clinical Immunology* erschienen ist, **schließen aus den Ergebnissen, dass COX-hemmende Medikamente das Risiko für die Entwicklung allergischer Erkrankungen erhöhen können** (Zhou et al. 2014)!

Auch bei COX-2-Knockout-Mäusen, deren COX-2-Gene gezielt entfernt wurden, um eine COX-2-Hemmung zu simulieren, beobachtete man nach Ovalbuminsensibilisierung eine vermehrte Lungeneosinophilie im Vergleich zu COX-2 +/- Kontrollmäusen (Nakata et al. 2005).

In einer kritische Auseinandersetzung mit diesen Ergebnissen muss man bedenken, dass Toleranz gegenüber Atemwegsallergenen auch über die Entwicklung von Treg-Zellen gefördert wird (Ostroukhova et al. 2004).

Beim allergischen Asthma haben Tregs insofern eine günstige Wirkung, als sie über Sekretion von IL-10 und „transforming growth factor beta“ (TGF- β) die Th₂-Antworten hemmen und die B-Zell-Antikörperproduktion regulieren (Joetham et al. 2007).

In der vorher erwähnten Studie von Zhou et al. (2014) war jedoch die Anzahl der Treg-Zellen in Milz, mesenterialen Lymphknoten und Lunge in Prostaglandin-I-Rezeptor-Knockout-Mäusen gleich hoch wie in den Kontrollmäusen, was dafür spricht, dass der PGI₂-Mechanismus unabhängig von den Treg-Zellen die Toleranz erzeugte.

Auch die antiallergische Wirkung von Prostaglandin E₂ dürfte Treg-unabhängig sein (Chinen et al. 2011): Dies erkannte man, indem IL-10-Knockout- und Treg-Knockout-Mäuse die Toleranz gegenüber intestinalen Mikroorganismen behielten, obwohl sie keine Treg und IL-10 produzieren konnten. Aus präparierter Kolonmukosa dieser Knockout-Mäuse wurde daraufhin eine große Menge von PGE₂ mittels ELISA nachgewiesen. Der suppressive Effekt von PGE₂ gegenüber den proinflammatorischen Zytokinen wurde durch Antagonisten der PGE₂-Rezeptoren komplett aufgehoben, was die Effektivität von PGE₂ zur Beibehaltung der Immuntoleranz beweist.

Diese Versuche belegen, dass offensichtlich mindestens 2 voneinander unabhängige Systeme für die Erhaltung der Immuntoleranz verantwortlich sind und sich gegenseitig „absichern“ können:

1. Treg-Zellen mit Expression von IL-10
2. die COX-Metaboliten: PGE₂, das auch IL-10 in den Makrophagen hochregulieren kann, und PGI₂

➤ **Sowohl PGE₂ als auch IL-10 werden durch Fieber aktiviert!! Somit schließt sich der Kreis dieses Kapitels und man versteht, warum Fieber von der „Traditionellen Medizin“, aber in letzter Zeit auch von der wissenschaftlichen Grundlagenforschung als „Heilfieber“ bzw. als physiologischer Prozess angesehen wird.**

Umso mehr, als auch eine Arbeit in *Nature* publiziert wurde (Kunikata et al. 2005), s. ▶ Abschn. 6.1.3, die zeigte, dass auch die Aktivierung des EP3-Rezeptors die allergische Reaktion unterdrücken kann. EP3 ist genau jener Rezeptor, der auch während der Fieberreaktion von PGE2 aktiviert wird (siehe ▶ Abschn. 5.4.1).

Kunikata et al. beobachteten zunächst, dass EP3-Knockout-Mäuse in einem OVA-Sensibilisierung- und Challenge-Modell gegenüber den Kontrollmäusen verstärkte allergische Inflammation mit erhöhten Atemwegeosinophilen und vermehrten Zytokinen IL-4, IL-5 und IL-13 in der BAL aufwiesen.

Die Gabe von EP3-Agonisten an OVA-sensibilisierte Mäuse 3 Stunden nach OVA-Challenge hemmte die allergische Entzündung und die allergenspezifische Genexpression signifikant. Daher schlossen die Autoren, dass der PGE2-EP3-Mechanismus einen wichtigen hemmenden Einfluss auf allergische Reaktionen haben dürfte.

➤ **Dies veranschaulicht umso deutlicher, dass Fieber, das ebenfalls über die PGE2-EP3-Achse vermittelt wird und EP3-Rezeptoren aktiviert, durchaus eine antiallergische Funktion ausüben könnte.**

Wird eine **epikutane Sensibilisierung mit OVA gemeinsam mit einem COX-Hemmer verabreicht**, erzeugt dies lokal **verstärkte allergische Hautreaktionen** mit vermehrter Infiltration von Eosinophilen und Expression von IL-4-mRNA auf den Ovalbumin-sensibilisierten Hautstellen sowie erhöhte OVA-spezifische IgE-Antworten und vermehrte IL-4-Sekretion der Splenozyten. Außerdem beobachtete man in diesem Mausmodell eine reduzierte IFN- γ -Sekretion der Splenozyten nach OVA-Stimulation. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass COX-Hemmer die allergische Inflammation bei atopischer Dermatitis verschlechtern können (Laouini et al. 2005).

Zusammenfassend kann man schließen, dass eine COX-Hemmung sowohl medikamentös als auch gentechnisch die allergische

Inflammation in allen beschriebenen Versuchen in Tiermodellen verstärkte.

Die wenigen Studien, die es bisher zu diesem Thema am Menschen gibt, bestätigten die murinen Ergebnisse:

Inhalation von PGE2 vor Allergen-Challenge reduzierte bei allergischen Asthmatikern sowohl die Früh- als auch die Spätantworten auf das inhalierte Allergen (Pavord und Tattersfield 1995), unterdrückte die Allergen-induzierte eosinophile Inflammation sowie die bronchiale Hyperreaktivität (Gauvreau et al. 1999). Ebenfalls nach Inhalation von PGE2 beobachtete man eine Reduktion von PGD2, jenem Prostaglandin, das durch Mastzellenaktivierung sezerniert wird. Auch die Werte der Cysteinyl-Leukotriene wurden reduziert (Hartert et al. 2000).

Somit machen all diese Studien deutlich, dass die COX-Hemmung einen großen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von allergischen Erkrankungen ausübt, indem nicht nur die unerwünschten inflammatorischen Effekte der COX-2-Aktivierung gehemmt, sondern auch die proentzündungsaufösenden Effekte verschiedener Prostanoiden und SPMs blockiert werden. Dadurch könnte der Entwicklung von allergischen Erkrankungen, ganz besonders im „early life window of opportunity“ Vorschub geleistet werden, aber auch bei bereits bestehenden Allergien die Allergen-induzierte Inflammation und Atemwegshyperreaktivität verschlechtert werden.

■ **Konsequenzen für die wissenschaftliche Forschung**

Die neuen Erkenntnisse über die COX-Produkte und deren Rezeptoren zeigen der Forschung ein großes Potenzial für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien. Über PGE2-Analoga und synthetische Produkte, die

selektiv die Signalgebung von verschiedenen EP-Rezeptoren agonisieren bzw. antagonisieren, könnten neue Therapieansätze für die Behandlung von allergischen Erkrankungen geschaffen werden.

Dies erweist sich jedoch als nicht ganz einfach, weil die Halbwertszeit von PGE₂ sehr kurz ist und diesbezüglich noch Innovationen notwendig wären, um PGE₂ als Therapie anzuwenden. Außerdem ist eine i.v. Anwendung bedenklich, da mit Schäden am Gefäßsystem zu rechnen ist, und weiters könnten Krankheiten ausgelöst werden, die mit einer pathologischen Überexpression von PGE₂ assoziiert werden, wie Kolonkarzinome, persistierende Inflammation und Arthritis. Somit bleibt noch die Inhalation, die für Patienten mit Lungenkrankheiten die beste Option wäre. Derzeit ist jedoch eine Zerstäubung von PGE₂ noch nicht praktisch anwendbar.

Über den erfolgversprechenden Ansatz mit Hilfe der „personalisierten“ Medizin, die punktuell einzelne Interleukine und Prostaglandine bzw. deren Rezeptoren ganz gezielt behandelt, könnte es in naher Zukunft gelingen, vielen Betroffenen das Leben zu erleichtern. Das Zusammenspiel und die scheinbar unendlich vielen Feedback-Schleifen, die die Evolution dem Immunsystem zugeordnet hat, werden in ihrer Komplexität durch punktuell gezielte Interventionen jedoch schwierig imitierbar und nicht allumfassend sein, wie das Beispiel der Leukotrienrezeptor-Antagonisten zeigt.

Doch wäre es nicht auch zusätzlich interessant, am anderen Ende, nämlich beim Krankheitsentstehungsprozess, zu beginnen und prophylaktisch durch extrem restriktiven Einsatz von Antipyretika bzw. NSAR die Prostaglandinsynthese mit all ihren schützenden Funktionen nicht allzu früh und zu stark zu beeinflussen? Aufgrund der Datenglage scheint es höchst plausibel, dass dadurch viele Allergien, Asthma und

andere chronisch entzündliche Prozesse, wie die chronisch-rezidivierende Sinusitis und teilweise auch die AERD, präventiv vermieden werden könnten.

Bei der eindeutigen Korrelation zwischen Atemwegsinfekten in den ersten Lebensjahren und dem Auftreten von allergischen Erkrankungen und Asthma muss man sich fragen, ob vielleicht auch iatrogener Einfluss, wie **zu frühe und zu häufige Fiebersenkung** über zu häufige Gaben von COX-Hemmern (und Antibiotika), zu den hohen Allergieraten geführt haben?

Aufgrund der bisher zusammengefassten Erkenntnisse ist es plausibel, folgende Hypothese zu formulieren:

- **„Fieber schützt vor Allergien und COX-Hemmer prädisponieren zu Allergien“**
- Fieber ist ein Symptom für sinnvolle proinflammatorische Immunantworten in der Anfangsphase eines Infekts und ist mit erhöhten Th1-Zytokinen IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 und IFN- γ verbunden. IFN- γ hemmt die Differenzierung der naiven CD4⁺-T-Zelle in die Th2-Zelle.
- PGE₂, das über EP₃-Rezeptoren Fieber erzeugt, stellt im Rahmen eines Infekts über Aktivierung der EP₂-, EP₃- und EP₄-Rezeptoren einen wichtigen Schutzfaktor vor dem Auftreten von atopischen Erkrankungen dar.
- IL-10 wird in der Abfieberungsphase gebildet und gilt als „Meisterregulator“, weil es den Eicosanoid-Klassenwechsel auslöst. Durch seine aktivierende Wirkung auf die M2-Makrophagen kann IL-10 die Phagozytose von apoptotischen Leukozyten, nekrotischen Zellen und verschiedenen anderen extrazellulären Matrixkomponenten fördern und die gewebsschädigenden Th1-Impulse, die am Anfang des Infekts

zur Immunabwehr notwendig sind, stoppen. Folglich wird die Wundheilung aktiviert und die Gewebshomöostase nach dem Infekt wiederhergestellt.

- Zusätzlich aktiviert IL-10 die Treg-Zellen, die für die Toleranzentwicklung und -erhaltung notwendig sind, und stellt dadurch ein immunsuppressives Umfeld her, das chronisch-inflammatorische Antworten und auch fibrosierende Prozesse reduzieren kann.
- Fiebersenkung mittels COX-Hemmung verhindert nicht nur die positiven PGE2-induzierten, stark bronchoprotektiven und antiinflammatorischen Effekte, sondern verstärkt sogar noch die Th2-Immunantworten, indem die Bildung der entzündungsauflösender Lipidmediatoren unterdrückt wird.
- Diese Theorie wird auch von den großen, weltweit durchgeführten epidemiologischen Studien unterstützt, die belegen, dass der Gebrauch von Antipyretika, wie Ibuprofen bzw. des „geringgradigeren COX-Hemmers“ Acetaminophen (Wirkmechanismus s. ► Abschn. 4.18.1), die die PGE2-Synthese und andere Lipidmediatoren hemmen, mit einem erhöhten Risiko für allergischen Sensibilisierung und erhöhtem Asthmarisiko verbunden ist, sowohl bei Kindern (Beasley et al. 2008), Adoleszenten (Beasley et al. 2011) als auch bei Erwachsenen (Thomsen et al. 2009).
- Die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Antipyretikagabe und Atopien wurden jedoch in manchen Studien wegen der Nicht-Ausschaltung der möglichen Störvariable „respiratorischer Infekt“ infrage gestellt. Vor Bereinigung des Faktors „respiratorischer Infekt“ wurde ein erhöhtes Risiko für Asthma beobachtet, das sich nach Bereinigung dieses Faktors nur mehr nach pränataler Gabe von Acetaminophen in der frühen Kindheit nachweisen ließ (Sordillo et al. 2015) s. ► Abschn. 4.18.1.

Da Infekte jedoch die Hauptindikation für NSAR/Acetaminophen im Kindesalter darstellen, beweist diese Überlegung umgekehrt den Zusammenhang zwischen dem akuten Infekt und dem Auftreten von Allergien und lässt eine weitere Hypothese zu: Wenn ein respiratorischer Infekt mit Antipyretika behandelt wird, erhöht sich das Risiko einer allergischen Sensibilisierung bzw. der Entwicklung einer atopischen Erkrankung, im Vergleich zu einem nicht mit Antipyretika/NSAR behandelten respiratorischen Infekt.

Diese Hypothese wird auch durch einen nochmaligen Blick auf den historischen Entwicklungsprozess von Allergien bestärkt.

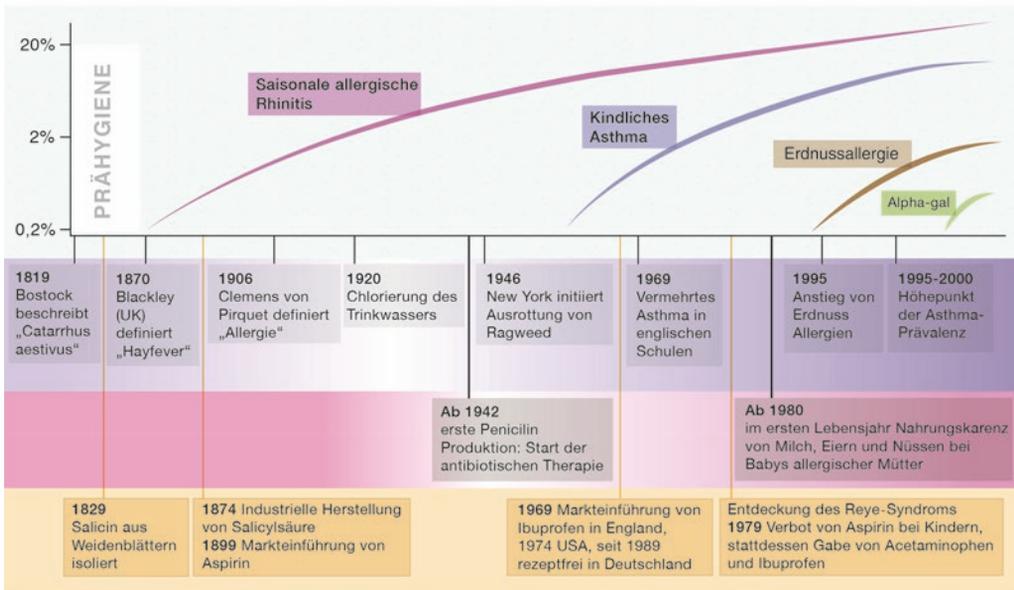
Die Verfügbarkeit von Antipyretika seit dem Beginn des 19. Jahrhunderts – damals noch besonders für Menschen der „upper class“ und für Ärzte (Charles Blackley war als Arzt selbst betroffen und auch der Arzt John Bostock beschrieb erstmals 1819 seine eigenen Symptome als „Sommerkatarrh“ und bemerkte 1828 in seinem *The Catarrhus aestivus*: „*It is remarkable, that all the cases are in middle and upper class of society, some indeed of high rank. I have made inquiry at the various dispensaries in London and elsewhere, and I have not heard of a single unequivocal case occurring among the poor*“) – und deren im Rahmen eines banalen Infekts zu früher und zu häufiger Einsatz mit darauffolgender Fiebersenkung bzw. Unterdrückung des Fiebers, besonders verstärkt nochmals in den 1970er-Jahren, könnte einen entscheidenden epigenetischen Faktor darstellen, der zusätzlich zu den in diesem Buch bereits erwähnten epigenetischen Faktoren zur verstärkten allergischen Sensibilisierung der Weltbevölkerung beigetragen hat.

Die im Laufe der Zeit zunehmende Anwendung von Antipyretika in breiteren Gesellschaftsschichten wurde möglich, weil 1829 Salicylin erstmals aus Weidenblättern isoliert wurde und 1874 in Form von Salicylsäure als das weltweit erste industriell hergestellte und abgepackte Medikament auf den Markt kam (s. ► Abschn. 5.4.2.8). Seit 1899 wird es in seiner Reinform als „Aspirin“ verkauft. Phenacetin und dessen Verwandter Paracetamol/Acetaminophen werden zur Fiebersenkung seit 1887 verwendet. Paracetamol/Acetaminophen kam als Fertigarzneimittel jedoch erst 1955 auf den Markt, es folgten Mefenamin-

säure 1961 und Ibuprofen 1969 in England sowie 1974 in den USA. Seit 1989 ist Ibuprofen in Deutschland rezeptfrei – over the counter – erhältlich (s. ■ Abb. 7.6).

Ein weiterer wesentlicher Aspekt war jedoch das Verbot von Aspirin zur Fiebersenkung bei Kindern im Jahr 1979. Nach der Beschreibung des Reye-Syndroms 1963 (Reye et al. 1963), einer Enzephalopathie und fettigen Degeneration der Leber, hatte man einen Zusammenhang mit Salicylat-Therapie bei Kindern beobachtet und daraufhin die Aspirin-Einnahme bei Kindern verboten. Da-

Wellenförmiger Anstieg allergischer Erkrankungen (weltweiter Durchschnitt)



■ **Abb. 7.6** Aufeinanderfolgende „Wellen“ allergischer Erkrankungen. (Mod. nach Platts-Mills 2015; ► Kap. 2) unter Berücksichtigung der Verwendung von COX-Hemmern. Zusätzlich zu den bereits in ► Kap. 2 beschriebenen zeitlichen Zusammenhängen der Allergieprävalenz in den letzten 150 Jahren muss man auch die möglichen Einflüsse der Einnahme von Antipyretika/NSAR und deren potenzielle Beeinflussung der Lipidmediatoren der Menschheit seit der besseren Verfügbarkeit durch industrielle Herstellung ab 1874

berücksichtigen. Die Markteinführung von Aspirin erfolgte 1899, von Acetaminophen/Paracetamol 1955, von Ibuprofen zunächst 1969 in England und 1974 in den USA. Das Verbot von Aspirin bei Kindern wegen des möglichen Zusammenhangs zum Reye-Syndroms 1979 mit Ersatz durch des starken COX-Hemmers Ibuprofen und Acetaminophen bei fieberhaften Infekten könnte die allergische Epidemie zusätzlich getriggert haben

nach wurde Aspirin in der Pädiatrie durch Paracetamol/Acetaminophen und das seit 1969 am Markt befindliche Ibuprofen ersetzt. Aspirin, das unter den NSAR eine Sonderstellung einnimmt, weil es für die Schleimhäute der Atemwege auch positive Wirkungen hat, indem es die Bildung von Aspirin-getriggerten (AT)-Lipoxinen und AT-Resolvinen auslöst, wurde somit Kindern nicht mehr verordnet. Stattdessen erhielten Kinder daraufhin COX-1/COX-2-Hemmer, wie z.B. Ibuprofen bzw. das geringgradiger COX-1 und COX-2-hemmende Paracetamol/Acetaminophen. Reduzierte PGE2-Synthese und verminderter Lipidmediatoren-Klassenwechsel, verbunden mit reduzierter Resolvin- und Lipoxinsynthese in der entzündungsauflösenden Phase eines akuten Infekts, könnten für erhöhte Sensibilisierungsraten mit allergischer Rhinitis und Asthma seit den 1970er-Jahren, aber auch für die Zunahme chronisch-entzündlicher Erkrankungen im Kindesalter ein zusätzlicher und ganz wesentlicher, begünstigender Faktor sein.

Somit wird seit Ende des 19. Jahrhunderts die physiologische Fieberreaktion mit ihren positiven Wirkungen unterdrückt und durch die Gabe von COX-Hemmern jenes, von der Evolution so wunderbar zusammengestellte, physiologische Zusammenspiel der verschiedenen Lipidmediator-Funktionen in ein Ungleichgewicht gebracht.

- ▶ **Aus diesem Blickwinkel sollte die heutige Arbeitshypothese lauten, mit der Fiebersenkung und Antipyretikagabe besonders bei kleinen Kindern im „early life window of opportunity“ zumindest bis zum Erreichen einer Temperatur von 38.5 °C zu warten und die Indikation einer Antipyretika- sowie Antibiotikagabe extrem genau zu überprüfen, um die primäre Entwicklung einer allergischen Erkrankung zu vermeiden bzw. auch bei älteren Kindern und Erwachsenen die entzündungsauflösenden „Selbsteilungsmechanismen“ nicht zu unterdrücken.**

Übersicht

Zusammenfassend sei betont, dass Fieber, entgegen einem häufig vorkommenden Missverständnis, nicht Ursache von Krankheit, sondern ein sinnvoller unspezifischer Abwehrmechanismus ist, den der Körper als Antwort auf die Krankheit produziert. Forschungen der letzten Jahre über die Evolution des Fiebers und die Beeinflussung des Fiebers von Morbidität und Mortalität geben Fieber wieder einen Stellenwert als Schutzfaktor. Routinemäßige Senkung des Fiebers entspricht aus heutiger wissenschaftlicher Sicht nicht mehr der idealen Therapie und sollte durch symptomatische Therapie ersetzt werden. Rücksichtnahme auf sekundäre Risiken des Fiebers bei gewissen Patientengruppen, besonders bei Epilepsie- und kardiologisch instabilen Patienten, sollten sehr wohl erwogen werden.

▶ Und was rät die WHO?

„Wir empfehlen, dass medizinische Fachkräfte nicht aufgefordert werden sollten, fiebernden Kindern routinemäßig Antipyretika zu geben.“

Wichtig in Bezug auf die zunehmende Allergiepvalenz ist es auch, zu bedenken, dass NSAR 12 % sämtlicher verabreichter Medikamente der Gesamtpopulation darstellen. Diese COX-Hemmer werden klinisch wegen ihrer Fähigkeit, inflammatorische Reaktionen wie Schmerz, Ödembildung, Fieber und neutrophile Rekrutierung in Gewebe und Zellen zu reduzieren, verschrieben, im Irrglauben, dass alle Prostaglandine und Eicosanoide generell schädlich wären, und sind auch rezeptfrei erhältlich.

Erstaunlicherweise ist das Wissen über die schädlichen Nebenwirkungen bezüglich Hemmung von den Homöostase-wiederherstellenden Lipidmediatoren in Bezug auf die Lunge nur sehr spärlich bei den verschreibenden Ärzten und schon gar nicht bei den Patienten angekommen.

Alleine in Österreich wurden laut Umweltbundesamt im Jahr 2014 knapp 245 Tonnen an Schmerzmitteln, Entzündungshemmern und Antirheumatika verschrieben. Das bedeutet einen Anstieg um 50 % seit 1997 (IMS Health Institut für medizinische Statistik 2015). Ein internationaler Vergleich für 2005 zeigt, dass der höchste Pro-Kopf-Verbrauch mit 147 standardisierten Zählheiten (SU) pro Einwohner in Schweden beobachtet wurde, wobei eine standardisierte Zählheit $SU \cong 1$ Tablette $\cong 1$ ml Tropfen $\cong 10$ ml Saft entspricht. Die Umrechnung auf Pro-Kopf-Verbrauch erfolgte durch Division der aufsummierten SU durch die amtlichen Bevölkerungszahlen in den jeweiligen Ländern und Jahren (Daten des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden). Es folgen Frankreich mit 141 SU, Australien mit 106 SU, Kanada mit 81 SU, Belgien mit 66 SU, die USA mit 61 SU, Deutschland gesamt mit 51 SU. Mit 46 beziehungsweise 42 SU weisen die Schweiz und Österreich im internationalen Vergleich den geringsten Pro-Kopf-Verbrauch von Schmerzmitteln auf (Diener et al. 2008).

Wegen der negativen Auswirkungen und schädlichen Folgen auf die endogenen entzündungsauflösenden Regelkreise der Atemwege und deren Risikopotenzial, Allergien bzw. allergische Sensibilisierungen auszulösen bzw. zu verschlechtern, sollte der Einsatz von Analgetika und Antipyretika auch beim Erwachsenen nur nach strengster Indikationsüberprüfung erfolgen (Levy und Serhan 2014).

Aspirin nimmt eine Sonderstellung ein und kann unter gewissen Umständen synergistisch zu den endogenen entzündungsauflösenden Immunantworten wirken s. ► Abschn. 7.2.1.

Die faszinierenden Einblicke der letzten Jahre in die komplexen Kreisläufe und Rückkoppelungsmechanismen der Lipidmediatoren und die Erkenntnis, dass die Entzündungsauflösung ein aktiver Prozess ist, der nicht gehemmt werden sollte, könnten eine Wende für die bisherige Therapie des Infekts herbeifüh-

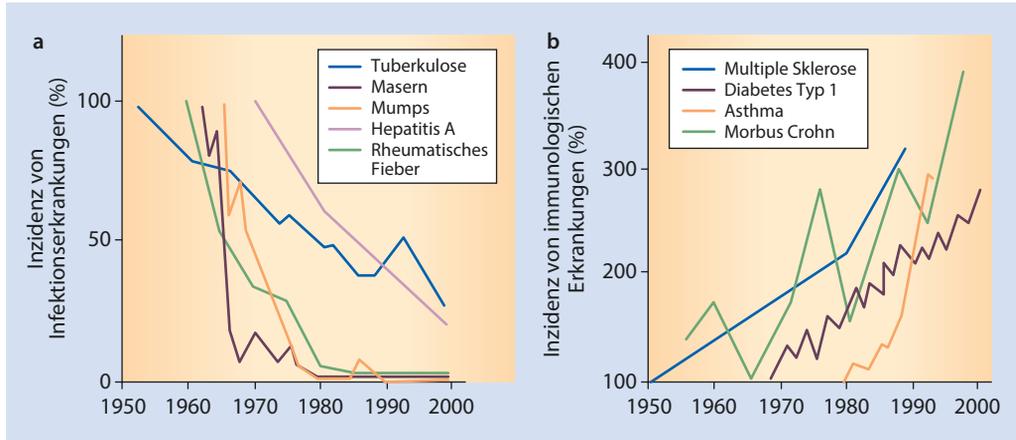
ren und den Fokus der Behandlung von der reinen Abwehr des Erregers und Hemmung des Fiebers auf die additive Stärkung der protektiven Immunantworten des Wirtsorganismus legen. Dieses Prinzip verfolgt die TCM schon seit 2000 Jahren und deshalb sollen die therapeutischen Möglichkeiten der chinesischen Kräuter auf dem Gebiet des banalen viralen Infekts, wegen der möglichen protektiven Wirkung auf Allergien, im letzten Teil dieses Buches beschrieben werden.

In Mitteleuropa wurde das Potenzial der Heilkraft von Pflanzen bei akuten Infekten nur bis in die 1950er-Jahre von Ärzten genutzt und wird seit mindestens 60 Jahren, nach dem Start der antibiotischen und NSAR-Aera an den medizinischen Universitäten nicht mehr gelehrt und zur Komplementärmedizin „degradiert“. Obwohl dadurch viele Infektionskrankheiten besiegt wurden (► Abb. 7.7), kämpft die Medizin des 21. Jahrhunderts mit einem Anstieg von antibiotischen Resistenzen, aber auch zunehmend mit Allergien, chronischen eosinophilen und neutrophilen Entzündungen sowie Autoimmunerkrankungen, die man sich heute u. A. durch nicht aufgelöste Entzündungen wegen gehemmter oder mangelnder Lipoxin-, Resolvin- und Maresinsynthese erklären kann.

Anmerkung der Autorin

In der Zukunft wird es, neben molekularbiologisch hergestellten Lipidmediatoren-Analoga, vielleicht bald möglich sein, bei Krankheiten jenes Potenzial zu nutzen, das uns die Evolution über Pflanzen geschenkt hat. Damit diese zur Anwendung kommen können, muss deren Effekt und Effizienz mit Hilfe von Lipidomics-Verfahren und in klinischen Studien evaluiert werden, aber natürlich auch deren Sicherheit und evtl.

7.3 · Einflüsse des Mikrobioms auf den akuten Infekt



■ **Abb. 7.7** Parallele Reduktion von Infektionskrankheiten und Anstieg von Allergien und Autoimmunerkrankungen. A: Inzidenz von rheumatischem Fieber, Masern, Mumps, Hepatitis A, Tuberkulose zwischen

1950 und 2000. B: Inzidenz von immunologischen Erkrankungen wie Asthma, Diabetes Typ 1, Morbus Crohn und Multiple Sklerose zwischen 1950 und 2000. (Mod. nach Bach 2002)

Nebenwirkungen überprüft werden. Dazu ist die Einrichtung von komplementärmedizinischen Lehrstühlen an den medizinischen Universitäten dringend erforderlich, weil diese Grundlagenforschung unmöglich von privaten Institutionen und Vereinen finanziert werden kann. Um dies und eine bessere Kommunikation und Interaktion zwischen den Universitäten und Komplementärmedizinern zu bewirken, habe ich, als wissenschaftlich denkende Komplementärmedizinerin, dieses Buch verfasst!

Pflanzliche Arzneimittel und deren wirtschaftliche Vermarktung könnten auch eine Chance für Biobauern in der Alpenregion sein, hochqualitative Pflanzen in sauberer Luft und Wasser nach den GACP („good agricultural and collection practice“)-Kriterien zu produzieren.

Welche „Werkzeuge“ sind demnach beim banalen viralen Infekt sanft und risikolos nach dem Prinzip „primum non nocere“ einsetzbar, wenn sowohl COX-Hemmer als auch Antibiotika die Entwicklung von Allergien fördern? Wie kann man dieses Vakuum füllen?

Dieses Buch wird besonders 2 Möglichkeiten aufzeigen, die bisher noch nicht „state of the art“ sind:

- Die Wirkung des Mikrobioms und der Prä- und Probiotika
- sowie die Wirkung der TCM, die seit 2000 Jahren Infekte höchst erfolgreich behandelt. (Auch die Traditionelle Europäische Medizin bietet eine Fülle an Möglichkeiten. Da die Autorin Expertin für TCM ist, möchte sie in diesem Buch die chinesischen Heilkräuter fokussieren.)

7.3 Einflüsse des Mikrobioms auf den akuten Infekt

■ Protektive Antworten durch symbiotische Mikrobiota

Sämtliche Portale, über die Pathogene in den menschlichen Körper eindringen können, wie Gastrointestinaltrakt, Nasopharynx, Bronchien, Urogenitaltrakt und Haut, sind von einer enormen Zahl von kommensalen Mikrobiota besiedelt. Das bedeutet, dass die Orte der ersten Begegnung zwischen Pathogenen und Immunsystem von der symbiotischen Flora beeinflusst werden. Diese Mikroorganismen können direkt

und dynamisch mit den eindringenden Pathogenen und dem Immunsystem interagieren und dadurch die Pathogenese und den Ausgang einer Infektion mitbestimmen.

Um das Eindringen von viralen und bakteriellen Erregern erkennen zu können, verwendet das Immunsystem Mustererkennungsrezeptoren („pattern-recognition receptors“, **PRR**), die wie Sensoren die Oberfläche überwachen.

Toll-like-Rezeptoren (**TLR**) sind spezielle Mustererkennungsrezeptoren, die an der Zelloberfläche oder intrazellulär in den Endosomen von dendritischen Zellen, Monozyten, Makrophagen, aber auch von Epithelzellen exprimiert werden. Ihre Aufgabe ist es, sogenannte **PAMPs** („Pathogen-associated molecular patterns“), Bestandteile von Mikroorganismen wie zum Beispiel virale Nukleinsäuren, aber auch LPS von Bakterien oder Pilze zu erkennen und in der Folge das angeborene und adaptive Immunsystem z. B. Interferone zu aktivieren (Iwasaki und Medzhitov 2004).

So tasten etwa dendritische Zellen an den Schleimhaufoberflächen die Umgebung kontinuierlich auf ankommende „Feinde“ ab. Wenn sie einen Erreger aufspüren, exprimieren und aktivieren sie an der Oberfläche ihrer Zellmembran entsprechende TLRs. Dadurch wird eine Kaskade von angeborenen und adaptiven Abwehrmechanismen in Gang gesetzt. Über weitere co-stimulierende Moleküle werden proinflammatorische Zytokine produziert. In Folge nimmt die dendritische Zelle das Antigen auf und migriert zum Lymphknoten, wo das Antigen den naiven CD4-Zellen präsentiert wird. Dadurch wird auch das adaptive Immunsystem eingeschaltet.

Somit triggern die PPRs bzw. TLRs nach Erkennung der Mikroorganismen ein schnelles Abwehrprogramm, um die Erreger wieder zu eliminieren.

Nicht nur Pathogene, sondern auch die symbiotische Mikroflora erzeugt mikrobielle Produkte, die ebenfalls von den PPRs aufgespürt werden. Eine wachsende Zahl an Studien

lässt deutlich erkennen, dass diese Stimulation durch kommensale Mikroben die Entwicklung und Funktion der angeborenen und adaptiven Immunantworten enorm beeinflusst. Wie schon im ► Abschn. 4.1 über das Mikrobiom des Darms beschrieben, interagieren sie mit der Entwicklung des lymphatischen Gewebes und sind für die Toleranzentwicklung und immunologische Homöostase verantwortlich.

Besonders die antiviralen Eigenschaften der kommensalen Mikrobiota stehen heute im Blickfeld wissenschaftlicher Forschung. In diesem Kapitel soll nun auf deren Möglichkeiten zur Verbesserung der Resistenz gegenüber invasiven Pathogenen eingegangen werden:

Studien an keimfreien Mäusen zeigten zwar am Beginn der Mikrobiomforschung die Bedeutung der Mikrobiota für die Reifung und Funktion des Immunsystems, verkomplizieren jedoch, mit zunehmendem Wissen über die Zusammenhänge, die Interpretation der Ergebnisse, weil keimfreie Mäuse generell eine dramatisch beeinträchtigte Entwicklung und Funktion des lymphatischen Systems haben.

Daher suchte man nach neuen Modellen, um die Rolle der Mikrobiota spezifischer zu verstehen. Man verwendete nun erwachsene Mäuse mit intaktem Lymphsystem und intakter Immunfunktion und schaltete mittels Antibiotika gezielt gewisse Bakterienstämme aus. Daraufhin beobachtete man den Verlauf von viralen Infektionen bei signifikant veränderter Dichte und Diversität der Mikrobiota.

Ein solches Modell (Abt et al. 2012) demonstrierte eine erhöhte Empfänglichkeit und reduzierte Immunität gegen Viren: Nach Antibiotikagabe und darauf folgender Influenza-Virusinfektion beobachtete man eine deutlich verstärkte peribronchiale Inflammation, epitheliale Hyperplasie und epitheliale Zellnekrose im Vergleich zur, nicht mit Antibiotika behandelten, Kontrollgruppe.

- Makrophagen reagierten mit **reduzierter Expression der IFN- β - und IFN- γ -stimulierenden Gene**
- und man beobachtete auch eine **reduzierte T-Zellaktivität** mit einer reduzierten Anzahl von CD8⁺-T-Zellen.

Da auch höhere Virentiter und eine höhere Mortalität nachgewiesen wurden, lag der Beweis vor, dass sowohl die angeborenen als auch die adaptiven Immunitätsmechanismen durch die Antibiotikaeinnahme bei immunologisch gesunden Mäusen über die entstandene Dysbiose geschwächt wurden. Diese Studie demonstriert die wichtige Bedeutung eines intakten Mikrobioms für die virale Abwehr, indem man zeigte, dass das Mikrobiom die Aktivierungsschwelle der antiviralen Abwehr beeinflusst, weil es IFN-Signale triggert, die für die Abwehr gegen die meisten Viren von entscheidender Bedeutung sind.

Eine andere Gruppe der Yale University (Ichinohe et al. 2011) untersuchte die Wechselwirkung zwischen dem Mikrobiom und der Inflammation-abhängigen Zytokinaktivierung, die die intakte virale Abwehr „einschaltet“. Inflammation spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von viralen Infekten.

Das Inflammation

Inflammation sind Multi-Proteinkomplexe in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, die durch Bakterienbestandteile oder PAMPs dazu stimuliert werden, **Caspase-1 zu aktivieren** (Ichinohe et al. 2009). Caspase-1 wiederum **setzt aus der Vorstufe pro-IL-1 β , das proinflammatorische Zytokin IL-1 β frei.** (Abb. 5.19). IL-1 β wird dann von Makrophagen sezerniert, triggert über NF- κ B die Transduktion der COX-2 und führt zu vermehrter Bildung von Prostaglandin E₂, das einen Anstieg der neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Akut-Phase-Proteine am Ort der Entzündung bewirkt und schließlich auch Fieber auslöst.

Schon davor hatte dieses Team erkannt, dass virale Infektionen bei Caspase-1-Knockout-Mäusen zu mangelnder T- und B-Zellaktivierung führen, der die Mäuse schließlich unterlagen (Griffiths et al. 2005) Warum Inflammation bei viralem Infekt zu wenig aktiviert werden, war jedoch noch unklar. Des-

halb untersuchte dieselbe Gruppe die Rolle des Mikrobioms auf die Aktivierung des Inflammation und konnte beweisen, dass antibiotisch verursachte Veränderungen des Mikrobioms mangelhafte Immunantworten bedingen (Ichinohe et al. 2011):

Zunächst wurden Mäuse 4 Wochen lang mit verschiedenen oralen Antibiotika vorbehandelt, um das Mikrobiom zu stören. Nachfolgende intranasale Influenza-Infektion löste bei diesen Mäusen nun mangelhafte IFN- γ -Antworten der CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen aus sowie mangelnde B-Zellaktivität, mit reduzierter IgG- und IgA-Synthese und erhöhten pulmonalen viralen Titern im Vergleich zu einer nicht mit Antibiotika vorbehandelten Kontrollgruppe.

Diese Beobachtungen gingen mit einer deutlich reduzierten Expression von pro-IL-1 β und anderen Inflammation-Komponenten gegenüber der Vergleichsgruppe, einher.

Da die reduzierte Aktivierung von pro-IL-1 β , der Vorstufe von IL-1 β , bei den Antibiotika-behandelten Versuchstieren schon vor der Virusinokulation erkennbar und messbar war, nahmen die Forscher an, dass **die kommensalen Bakterien im Normalzustand offensichtlich konstant niederschwellig Mustererkennungsrezeptoren triggern, die Leukozyten dazu aktivieren, auch im „Ruhezustand“ die Vorstufe pro-IL-1 β zu exprimieren und dieses vorsorglich speichern.** Bei nachfolgendem Eindringen von Viren werden diese Vorstufen dann offensichtlich aktiviert, um das adaptive Immunsystem in Gang zu setzen.

Durch die fehlenden kommensalen Bakterien nach Antibiotikatherapie wurden diese Mechanismen offensichtlich nicht stark genug getriggert. Diese Theorie wurde bestätigt, als nach Inokulation von LPS (Lipopolysacchariden), die Signale für die Toll-like-Rezeptoren darstellen, zur selben Zeit wie die Influenza-Challenge, die Inflammation und die Migration der DCs wieder aktiviert werden konnten.

Interessanterweise war die Influenza-Antikörperbildung und T-Zellantwort sowohl nach rektaler LPS-Inokulation, wo große Men-

gen an kommensalen Mikrobiota vorkommen, als auch nasal, am Ort der Infektion, komplett wiederhergestellt. Auch Inokulation von Agonisten von TLR 3, TLR 9 und TLR2 konnte die Immunität gegen Influenza wieder herstellen.

In diesem Versuch wurden verschiedene Antibiotika verwendet. Während die Behandlung mit Metronidazol, Ampicillin und Vancomycin nur eine geringgradig hemmende Wirkung auf die T-Lymphozytenaktivierung hatte, hemmt Neomycin alleine genauso stark wie alle 4 Antibiotika gemeinsam die zytotoxische T-Lymphozytenantwort auf Influenza-Viren. Besonders orale Behandlung mit Neomycin veränderte die Darmflora insofern, als die Gesamtbakterienanzahl im Darm deutlich reduziert war, jedoch *Sphingomonas spp.* überwogen. In der Nasenmukosa bewirkte Neomycin einen Wechsel von mehrheitlich *Lactobacillus spp.* zu *Corynebacterium spp.* Auch Ampicillin-Therapie reduzierte gram-positive Bakterien und führte zu einem Überhandnehmen von *Enterobacter spp.*

Antibiotika-behandelte Mäuse wiesen in der BAL eine deutliche Reduktion von IL-1 β , mRNA-Expression von pro-IL-1 β und NLRP3, einem Gen, das NALP3 codiert, auf.

NALP3 ist eine Inflammasomkomponente, die ebenfalls als Pathogen-Erkennungsrezeptor funktioniert. Dieser Rezeptor spürt PAMPs, Produkte von zerstörten Zellen, auf und wird sodann von diesen PAMPs aktiviert. Aktiviertes NALP3 triggert daraufhin die Immunantwort, indem es Caspase-1 aktiviert, die ihrerseits wieder zur Bildung von IL-1 β anregt (Martinon 2008) (s. ■ Abb. 7.8).

➤ **Diese Daten zeigen, dass die antivirale Immunabwehr von einem reifen und intakten Mikrobiom abhängig ist und dass Produkte von kommensalen Bakterien permanent Mustererkennungsrezeptoren (TLR) stimulieren.**

Diese Impulse triggern daraufhin DCs, Makrophagen und Leukozyten lokal und systemisch, Faktoren zu sezernieren, die dauerhaft pro-

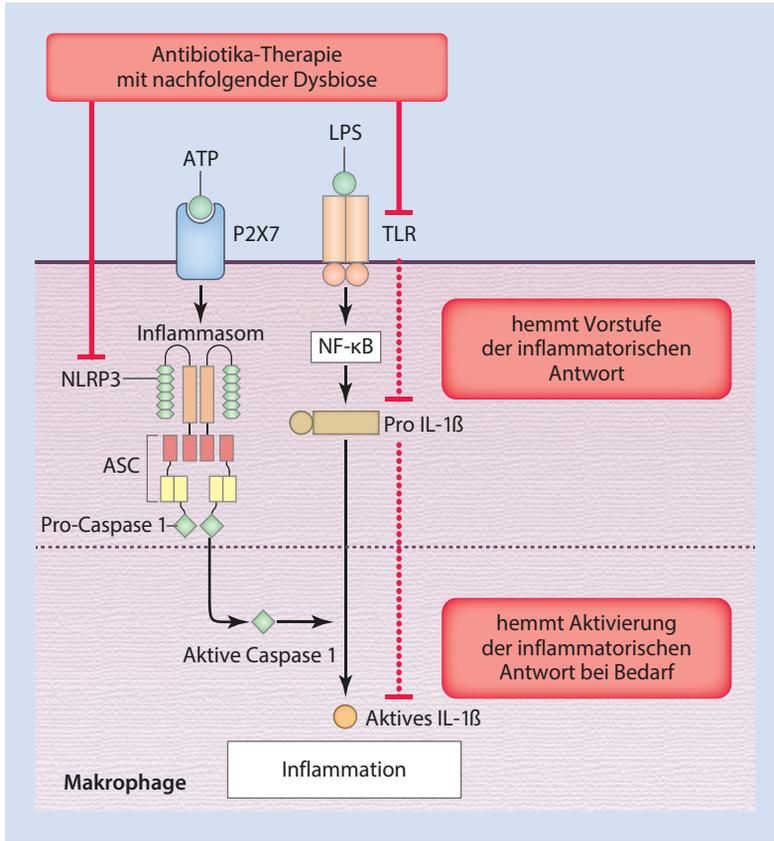
IL-1 β - und **Inflammasom-Vorstufen produzieren und speichern, um die Aktivierung der Inflammasome bei Bedarf zu ermöglichen.** Durch antibiotische Therapie und dadurch verursachte Dysbiose entfällt dieser Stimulus und die Immunantwort jenseits der intestinalen Mukosa kann nicht aufrechterhalten werden.

Dieser Versuch ist außergewöhnlich bedeutend, weil er beweist, dass der **permanente Stimulus gewisser symbiotischer Mikrobiota auf die TLR offensichtlich gebraucht wird, um bei Bedarf eine adäquate inflammatorische Kaskade in Gang zu setzen.**

Weil antibiotische Therapie vor, während und nach viralen Infekten sehr häufig ist, deuten diese Ergebnisse auf mögliche hemmende Effekte dieser Behandlung bei der Initiierung von passenden Immunantworten hin. Auch sollte man überlegen, ob probiotische Therapien während der Grippewelle einen immunstimulierenden Effekt haben könnten.

In der Praxis sieht man heute sehr häufig **Patienten, die erzählen, dass sie bei Infekten schon lange kein Fieber mehr gehabt hätten oder gar nicht mehr anfebern könnten.** Somit könnte man die Hypothese aufstellen, dass diese Menschen nicht mehr fiebern können, weil ihr Mikrobiom verändert ist, der permanente Druck der kommensalen Mikroben auf die Mustererkennungsrezeptoren (TLR) fehlt und zu wenig pro-IL-1 β und Inflammasom-Vorstufen gespeichert werden. Fehlende Vorstufen scheinen dann ein Anfebern als Zeichen einer intakten adaptiven Immunität bei akuter viraler Infektion nicht zuzulassen!

Untersuchungen des lokalen Mikrobioms am Menschen bestätigen, dass eine intakte Mikroflora an den lokalen Schleimhäuten für eine funktionierende Abwehr von Pathogenen notwendig ist. Wird dieses System aus dem Gleichgewicht gebracht, ist mit erhöhter Infektanfälligkeit zu rechnen:



■ **Abb. 7.8** Reduzierte Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren und des Inflammasoms bei Dysbiose nach Antibiotikatherapie. Mangelnde Aktivierung von TLR, pro-IL-1 β und NLRP3 bei Antibiotika-behandelten Versuchstieren wegen fehlender konstant niederschwelliger Triggerung von Mustererkennungszeporen durch kommensale Bakterien. Durch reduzierte Spei-

cherung der Vorstufen ist eine Aktivierung von IL-1 β bei Bedarf (z. B. nach Influenza-Infektion) nur abgeschwächt möglich und mit mangelhaften IFN- γ -Antworten der CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen sowie reduzierter IgG- und IgA-Synthese und erhöhten pulmonalen viralen Titern verbunden

Ein erhöhtes Risiko für Pneumonie und Bronchiolitis bis zum 3. Lebensjahr wurde zum Beispiel bei Kindern beobachtet, die bereits im 1. Lebensmonat im Hypopharynx *Moraxella catarrhalis* oder *Haemophilus influenzae* aufwiesen (Vissing et al. 2013).

Die Schwere von Rhinovirusinfektionen und die Wahrscheinlichkeit einer akuten Asthmaexazerbation ist bei Schulkindern mit und ohne Asthma in Anwesenheit von *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* im Mikrobiom der Nase deutlich erhöht (Kloepfer et al. 2014).

Beachtete man jedoch nicht nur die Pathobionten, sondern auch die Symbionten, konnte man veranschaulichen, dass neben der höheren Kolonisierung mit *Moraxella catarrhalis* und *Haemophilus influenzae* auch eine reduzierte Anzahl von *Lactobacillaceae* (z. B. *Corynebacterium*) bei Kindern zu vermehrten Infekten des unteren Respirationstrakts führte (Teo et al. 2015).

Auch gestillte Kinder weisen im Vergleich zu nicht-gestillten Kindern im Nasopharynx eine erhöhte Anzahl von *Corynebacterium* und *Dolosigranulum* auf. Die Menge dieser Bakterienarten sind indirekt proportional zur Häu-

figkeit von respiratorischen Infekten und spas-
tischen Bronchitiden (Biesbroek et al. 2014).

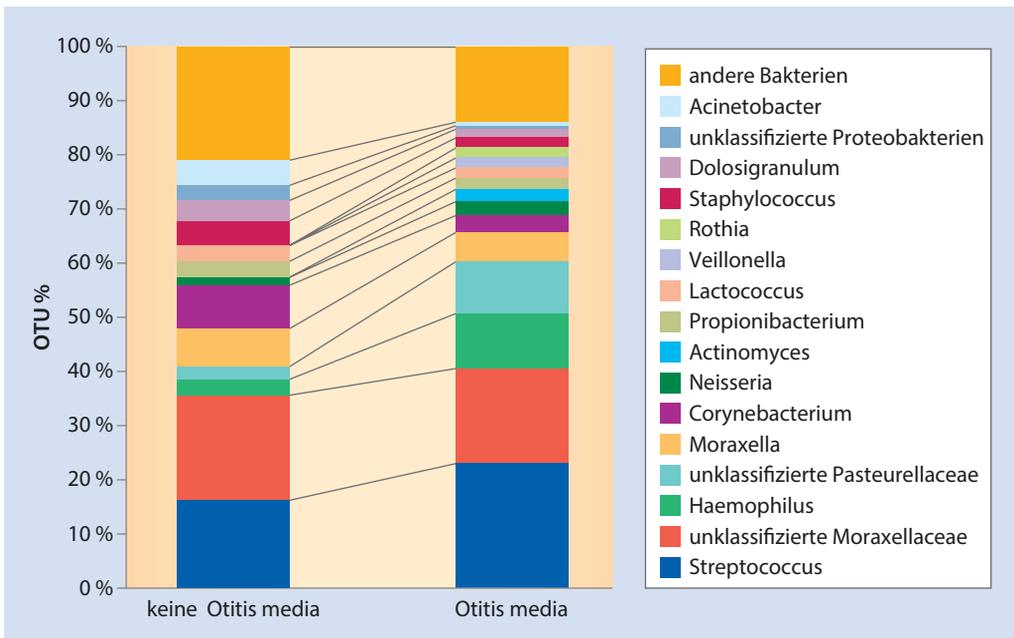
■ Abb. 7.9 demonstriert, dass eine große
Menge an kommensalen *Lactobacillaceae*
(z. B. *Corynebacterium* und *Dolosigranulum*)
sowie *Propionibacterium* und *Lactococcus*
im Nasopharynx mit geringer Neigung zu
Otitis media assoziiert wird, während *Strepto-*
coccus, *Haemophilus* und *Actinomyces* und
Neisseria häufiger bei Otitis media vorkom-
men. Obwohl die beiden zuletzt erwähnten
Keime nicht als Otitis media auslösend gel-
ten, scheinen sie in der kausalen Pathoge-
nese der Erkrankung eine Rolle zu spielen,
indem sie zur Dybiose beitragen (Laufer
et al. 2011).

Die Mehrheit der derzeitigen Flut an Stu-
dien über das Mikrobiom zeigt keine Unter-
schiede in der Gesamtquantität der Bakterien
an den Schleimhäuten zwischen Gesunden
und Kranken, sondern eine Verlagerung der

bakteriellen Mikroben mit verändertem Spe-
ziesreichtum und reduzierter Diversität (Ra-
makrishnan et al. 2016).

Da sowohl Symbionten als auch Pathobion-
ten um dieselbe Nische am jeweiligen Epithel
„streiten“, kann ein intaktes Mikrobiom die pa-
thogene Besiedlung durch Wettbewerb limitie-
ren. Diesen Prozess nennt man die **Kolonisierungs-**
resistenz. Andererseits erleichtert eine
Dysbiose bzw. ein gestörtes Mikrobiom die Be-
siedlung des Epithels mit Pathogenen und er-
höht deren Virulenz und Wachstumsraten.
Beispiele dafür sind enterohämorrhagischer *E.*
coli (EHEC) und *Clostridium difficile*.

Kommensale Mikrobiota produzieren auch
antimikrobielle Peptide, die das Wachstum von
ähnlichen Bakterien hemmen können. Zum
Beispiel exprimieren *E. coli* Bakteriozine, die
das Wachstum von EHEC inhibieren (Ham-
mami et al. 2013; Schamberger und Diez-
Gonzalez 2002).



■ Abb. 7.9 Mikrobiom bei Otitis media. Vergleich der
OTUs („operational taxonomic unit“, dt: operative taxo-
nomische Einheit): Prozentsatz des gesamten Nasenmi-

krobioms bei Patienten mit/ohne Otitis media. (Mod.
nach Laufer et al. 2011)

Bedenken muss man auch, dass akute Infekte und die damit verbundenen therapeutischen Maßnahmen, wie antimikrobielle Therapie, die Störung des Mikrobioms noch weiter aggravieren.

► **Eine Therapie mit für die Nische typischen Schlüsselbakterien erscheint daher direkt nach deren Störung (nach Infekt oder antibiotischer Therapie), aber auch prophylaktisch, am besten bereits direkt postpartal sinnvoll, um das physiologische mikrobielle System wieder aufzubauen bzw. optimal zu gestalten (Nagalingam et al. 2013).**

Die Entwicklung von kulturunabhängigen 16S-ribosomal RNA (rRNA)-Gensequenzierungsmethoden hat zu steigendem – förmlich überbordendem – Interesse an der Mikrobiomforschung geführt. Die bisherigen Arbeiten sind jedoch erst ein erster Schritt, das Mikrobiom als wichtigen „Immunplayer“ zu verstehen. Nach wie vor gibt es zu wenige Daten, welche Stämme, in welcher Menge, an welcher Lokalisation „normal“ sind, weil die bisher gemessene Individualität und Interindividualität extrem hoch ist. Mit neuen Techniken wie Metagenomics, Metatranscriptomics, Metaproteomics oder Metabolomics wird man bald genauer die Funktion der „Mitbewohner“ des menschlichen Körpers verstehen und das Wissen auch therapeutisch umsetzen können. Dies stellt jedoch eine große Herausforderung dar!

Während man bisher **fehlende stimulierende Signale der Mikrobiota** als entscheidend für die Infektanfälligkeit angesehen hat (zu geringe Aktivierung der Interferone, Inflammasome und T-Lymphozyten), erkennt man in letzter Zeit, dass bei Dysbiose **auch fehlgesteuerte Signale** für die verstärkte Anfälligkeit gegenüber viralen Infekten verantwortlich sein können.

So könnte auch das relativ neu entdeckte Zytokin IL-33 bei der Abwehrschwächung gegenüber Viren durch ein gestörtes Mikrobiom, zum Beispiel nach einer antibiotischen Therapie, eine Rolle spielen:

Da es diesbezüglich meines Wissens noch keine einzige publizierte Studie vom Respirationsstrakt gibt, möchte ich als *pars pro toto* einen im Februar 2016 publizierten Mäusversuch mit vaginaler Dysbiose nach Antibiotikatherapie vorstellen, der einen bisher unbekanntem Effekt der kommensalen Mikrobiota auf die lokale Gewebsumgebung deutlich macht (Oh et al. 2016).

In diesem murinen Versuch erzeugte man, wieder mittels antibiotischer Therapie, eine Dysbiose der vaginalen und intestinalen Flora. Danach wurden die Mäuse mit *Herpes-simplex-2-Virus* (HSV2) infiziert und die Interferone, als zentral involvierte Abwehrmechanismen, gemessen.

Nach viraler Infektion zeigten die dysbiotischen Mäuse eine starke virale HSV2-Replikation mit hoher Morbidität und Mortalität und reduzierte IFN- γ -Werte in Vaginalspülungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. IFN- γ gilt als wesentliches Zytokin der lokalen Abwehr gegen HSV2. In dieser Studie konnte bei den antibiotisch behandelten Mäusen aber auch ein dramatischer Anstieg von IL-33, jenem Zytokin, das bei Epithelschäden aktiviert wird, im Vaginalepithel festgestellt werden. IL-33 ist, wie schon in ► Abschn. 3.3 besprochen, bekannt für die Induktion von Th2-Zytokinen aus ILC2-Zellen und Th2-Lymphozyten. In der Folge wurden auch vermehrt IL-5, IL-13 und erhöhte Eosinophile im Vaginalepithel beobachtet, die zur Unterdrückung der antiviralen Immunität gegen HSV2-Infektion beitrugen.

Mittels 16S-ribosomaler DNA-Sequenzierung wurde in diesem Versuch die Veränderung der Vaginalflora genau beobachtet. Im Vergleich zu der nicht mit Antibiotika behandelten Kontrollgruppe waren grampositive Bakterien (besonders *Firmicutes*) reduziert und gramnegative *Proteobakterien* erhöht. Besonders häufig beobachtete man eine Vermehrung von Antibiotikaresistenten Bakterien wie *Serratia* und *Pseudomonas*. Diese beiden Bakterien bilden Proteasen, besonders Cystein-Protease (Mozhina et al. 2008). Wie schon in ► Abschn. 5.2.3.2 erklärt, können Proteasen die Schleimhautbarriere besonders leicht aufbrechen.

Diese Beobachtung zeigt, dass orale antibiotische Behandlung, mit Überhandnehmen von Protease-produzierenden Bakterien, eine verstärkte IL-33-Sekretion induziert. Die von IL-33 aktivierten Th2-Zytokine IL-5 und IL-13 verhindern, dass T-Effektorzellen in das Vaginalepithel migrieren und IFN- γ sezernieren. Durch diesen Prozess scheint die antivirale Abwehr gehemmt zu werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die bisher nicht beobachtete Wirkung der dysbiotischen kommensalen Mikrobiota auf die Effektorphase der antiviralen Abwehr und könnten – umgesetzt auf den Respirationstrakt – erklären, warum virale, respiratorische Infekte, die viel zu oft mit Antibiotika behandelt werden bzw. nach antibiotischer Behandlung auftreten, zu einer verstärkten Anfälligkeit und Rezidivneigung, aber auch zu einem Th2-gerichteten Ungleichgewicht des Immunsystems führen, das anfällig für allergische Sensibilisierungen macht!

Auch dies wäre ein Faktor, der die erhöhte Sensibilisierungsrate von Kindern mit rezidivierenden Infekten bzw. den plötzlichen Ausbruch von Pollenallergien nach Antibiotika-behandelten Infekten bei Erwachsenen erklärt.

Ganz aktuell, im Februar 2018, hat man in Gent erkannt, dass *Staphylococcus aureus* mit seiner Serin-Protease in der Schleimhaut der Atemwege vermehrt IL-33 und folgende Th2-Antworten auslöst, welche zu Eosinophilie, bronchialer Hyperreaktivität und Becherzellhyperplasie der Bronchien führen (Teufelsberger et al. 2018).

Bei In-vitro-Versuchen zeigten mononukleäre Zellen von Asthmatikern, die gemeinsam mit IL-33 und HRV-Viren in Kontakt gebracht wurden, eine erhöhte Sekretion von IL-5 und IL-13 im Vergleich zu Zellen von Gesunden (Jurak et al. 2018).

Dies weist darauf hin, dass eine Dysbiose mit Protease-bildenden Keimen die Infektanfälligkeit insofern verändern kann, als Prädis-

ponierte verstärkt auf Infekte reagieren bzw. Patienten nach antibiotischer Therapie „anders“, wie Clemens von Pirquet schon 1906 sagte, auf banale Infekte reagieren.

➤ **Daraus kann man schließen, dass auch die Atemwegsmukosa bei Dysbiose nach Antibiotika-Therapie, bei der häufig Protease-bildende Keime wie *Staphylococcus aureus* überhandnehmen, ebenfalls empfänglicher für virale Infektionen sein dürfte.**

7.3.1 Prä- und Probiotika als Prävention und Therapie beim akuten respiratorischen Infekt

Pro- und Präbiotika dürften aufgrund der derzeitigen Datenlage hilfreich sein, weil sie die Th1/Th2-Balance stabilisieren und die bereits postpartal bestehende Dominanz von Th2-Immunantworten ausgleichen können. Das „early life window of opportunity“ ist sicherlich die wichtigste Zeit zur Gegensteuerung der physiologischen Th2-Dominanz, die kleine Kinder nicht nur allergie-, sondern auch infektanfällig macht. Wie in den vorigen Kapiteln aufgezeigt, kommt es jedoch in den ersten Lebensjahren sehr häufig zu einer Konfrontation des Organismus mit Viren und Bakterien, die, speziell wenn sie mit Antibiotika und NSAR behandelt werden, die Th1/Th2-Dysbalance verstärken und verlängern können. Auch im Erwachsenenalter können rezidivierende Infekte zu Th2-gerichteter Immunität führen. Daher stellen akute Exazerbationen von Infekten bei Allergikern ein großes therapeutisches Problem dar und führen oft zu verstärkten eosinophilen Reaktionen.

In den letzten beiden Dekaden fand man, dass Pro- und Präbiotika über Modulation des Immunsystems des Respirationstrakts die Anfälligkeit und Heftigkeit eines akuten respiratorischen Infekts reduzieren können. Bisher wurden meistens Laktobazillen und Bifidusbakterien verwendet.

7.3.1.1 Probiotika

Mausversuche zeigten verschiedene immunologische Mechanismen:

- **Probiotika können über Typ-1-IFN- α und IFN- β -Aktivierung das angeborene Immunsystem stärken**

Lactobacillus plantarum L-137 erhöhte die Resistenz gegenüber Influenza-Viren, indem die Produktion von IFN- β stimuliert und dadurch die Überlebenszeit bei Mäusen verlängert wurde (Maeda et al. 2009).

Lactobacillus rhamnosus CLR1506 stimulierte nasal verabreicht die Bildung von Typ-1-IFN- α und IFN- β und erhöhte die Resistenz der Mäuse gegen RSV-Virusinfektion (Tomosada et al. 2013)

- **Probiotika können über Typ 2 IFN- γ -Aktivierung das adaptive Immunsystem stärken und auch die primäre proinflammatorische Antwort über NK-Zellen und Sekretion von TNF- α verstärken, wodurch die Replikation der Viren reduziert wird**

Orale Verabreichung von *Lactobacillus casei* Shirota an neugeborene Mäuse und junge Mäuse aktivierte das unreife kindliche Immunsystem und baute einen Schutz vor nachträglicher Influenza-Infektion auf. Die Virentiter der Probiotikagruppe waren deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe, außerdem sah man eine erhöhte Aktivierung der NK-Zellen sowie IL-12 aus DCs. Über IL-12 wird wiederum die Differenzierung der naiven CD4⁺-T-Zelle in Th1 Zellen und dadurch die primäre adaptive Immunabwehr stimuliert (Yasui et al. 2004).

Orale Verabreichung von *Lactobacillus casei* Shirota reduzierte die Schwere einer Influenza-Virusinfektion bei erwachsenen Mäusen, indem verstärkte NK-Zellaktivität in den Splenozyten und der Lunge sowie erhöhte IFN- γ -Produktion in den nasalen Lymphozyten ausgelöst wurden (Hori et al. 2002).

Dieselbe Gruppe zeigte in einer anderen Studie ebenfalls die Fähigkeit von intranasal applizierten *Lactobacilli casei* Shirota, die Produk-

tion der Th1-Zytokine IFN- γ , IL-12 und TNF- α in den mediastinalen Lymphknoten von Mäusen zu erhöhen und dadurch die antivirale Th1-Antwort zu verstärken (Hori et al. 2001).

Auch oral mit *L. rhamnosus* GG behandelte Mäuse wiesen erhöhte IFN- γ -Werte verbunden mit reduzierten Influenza-Virustitern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf (Kawase et al. 2010).

Villena et al. (2012) beobachteten, dass orale Verabreichung von *Lactobacillus rhamnosus* CLR1505 die IFN- γ -Expression sowohl an intestinalen Epithelzellen als auch in bronchialen Epithelzellen stimuliert:

Zunächst erzeugten sie in einem In-vivo-Mausmodell eine künstliche Infektion der Lunge über nasale Administration künstlicher PAMPs bzw. TLR3-Liganden (poly(I:C)), die eine virale Infektion nachahmten. Daraufhin verschlechterte sich die Lungenfunktion und man fand eine Vermehrung der proinflammatorische Zytokine TNF- α -, IL-6-, IL-8, jener Zytokine, die für die primäre Abwehr mit vermehrtem Einstrom von Neutrophilen und Makrophagen verantwortlich sind, jedoch, bei zu heftiger Sekretion, auch zu Gewebsverletzung am Schleimhautepithel führen.

Bei präventiver oraler Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* CLR1505 beobachtete man nach künstlicher Stimulation mit TL3-Liganden eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-8 und dadurch auch eine geringgradigere Lungenschädigung sowie erhöhte IFN- γ -Werte in der Lunge, verbunden mit mehr CD3⁺CD4⁺IFN- γ ⁺ T-Zellen sowohl in den Peyer'schen Plaques der GALT als auch in der Lunge.

Somit nahmen die Autoren an, dass die Mobilisierung der CD3⁺CD4⁺IFN- γ ⁺-T-Zellen vom Darm in die Lunge und die damit verstärkte Produktion von IFN- γ in Lunge und Darm einen protektiven Effekt auf virale Infekte haben müssten. Demzufolge modulierte die präventive Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* CLR1505 die TLR-3-getriggerten antiviralen Antworten, umso mehr, als auch das antiinflammatorische IL-10 vermehrt in Serum

und Lunge gefunden wurde. *Lactobacillus rhamnosus* CLR1505 erhöhte den Einstrom von Neutrophilen in den ersten Stunden, reduzierte diesen danach jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder, um die antiinflammatorische Phase mittels IL-10 einzuleiten.

Wie schon bei den Lipidmediatoren besprochen, sollte die ideale Abwehr des viralen Infekts anfänglich proinflammatorisch das Pathogen eliminieren, jedoch in der Spätphase des Infekts eine zu heftige Reaktion mit Gewebszerstörung vermieden und durch antiinflammatorische Mediatoren gegenreguliert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass *Lactobacillus rhamnosus* CLR1505 an intestinalen CD3⁺CD4⁺IFN- γ ⁺-T-Zellen das Zytokinprofil verändern kann und die Mobilisierung dieser Zellen aktiviert, sodass diese in die Lunge wandern. Dort beeinflussen sie die Immunität des respiratorischen Immunsystems insofern, als die Balance zwischen proinflammatorischen Mediatoren und antiinflammatorischen IL-10 eine effektive Virenabwehr zulässt, ohne das Lungengewebe zu sehr zu schädigen.

- **Probiotika regulieren auch die entzündungsauflösende Phase, indem sie die Sekretion von IL-10 aktivieren und dadurch die inflammatorische Gewebsverletzung reduzieren und die Abheilung beschleunigen**

Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie, die 2 Tage vor einer künstlichen Influenza-Infektion ebenfalls *Lactobacilli rhamnosi* CRL1505 nasal verabreichte und daraufhin reduzierte Viruslastungen mit vermehrten Typ-1-Interferon-Antworten sowie später höhere IL-10-Werte und reduzierte entzündliche Gewebsveränderungen der Lunge beobachtete. Folglich könnten Probiotika vielleicht in naher Zukunft dazu eingesetzt werden, um die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen positiv zu beeinflussen (Zelaya et al. 2015).

- **Probiotika verbessern die humorale Abwehr, indem sie IgA- und Virenspezifische IgG-Titer erhöhen**

Lactobacillus pentosus demonstrierte unter 150 verschiedenen Milchsäurebakterien die höchste Kapazität, IgA in Peyer'schen Plaques zu produzieren. Im Mausexperiment erhöhte orale Applikation von *Lactobacillus pentosus* 3 Wochen vor Influenza-Infektion sowohl die IgA- als auch die Anti-Influenza-IgG-Titer signifikant im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Kobayashi et al. 2011).

Eine andere Studie demonstrierte, dass sublingual applizierter *L. rhamnosus* protektiv gegen eine Influenza-Virusinfektion schützt, indem die IgA-Produktion sowie die T-Zell- und NK-Zellaktivität und IL-12 in der bronchialen Mukosa aktiviert wurden (Lee et al. 2013).

Studien am Menschen:

Rezente wurden zahlreiche Studien zur Infektvorbeugung mit Probiotika publiziert. Ein aktuelles **systematisches Review der Cochrane-Database** (Hao et al. 2015) über 12 Studien, mit 3720 Teilnehmern aller Altersklassen, zeigt bereits **Evidenz bezüglich der infektvorbeugenden Wirkung auf Infekte des oberen Respirationstrakts**. Zusätzlich wurden eine Verkürzung der Krankheitsdauer und eine Reduktion des Antibiotikaverbrauchs nach Probiotikagabe nachgewiesen. Trotzdem sei erwähnt, dass der Evidenzlevel aufgrund einiger Limitationen in der Dokumentation mit „niedrig“ angegeben wurde.

Zu phantastischen Ergebnissen gelangte eine in *Pediatrics* publizierte Studie (Leyer et al. 2009), die anhand von 326 untersuchten gesunden Kindern zwischen 3 und 5 Jahren zeigen konnte, dass die Fieberinzidenz bei Gabe eines Single-Probiotikums (*Lactobacillus acidophilus*) um 53 % und bei einem Kombinationsprobiotikum (*Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium animalis*) um 72 % gegenüber Placebo gesenkt werden konnte. Weitere Ergebnisse dieser Studie werden in [Tab. 7.1](#) illustriert.

An vulnerablen Frühgeborenen (Gestationsalter 32.–36. Woche) wurden Präbiotika (Galacto-Oligosaccharide und Polydextrose-Mischung 1:1) oder Probiotika (*Lactobacillus rhamnosus* GG, ATCC 53103) oder Placebo

■ **Tab. 7.1** Veränderungen nach Probiotikaeinnahme im Vergleich zu Placebo (Mod. nach Leyer et al. 2009)

Im Vergleich zu Placebo	Single-Probiotikum	Kombinationsprobiotikum
Fieberinzidenz:	–53 % (p = 0.0085)	–72 % (p = 0.0009)
Husteninzidenz	–41 % (p = 0.027)	–62 % (p = 0.005)
Schnupfeninzidenz	–28 % (p = 0.68)	–58 % (p = 0.03)
Fieber, Husten und Schnupfendauer	–32 % (p = 0.0023)	–48 % (p = 0.001)
Antibiotikaverbrauch	–68 % (p = 0.0002)	–84 % (p = 0.0001)
Kindergartenabwesenheitstage	–31 % (p = 0.02)	–27 % (p = 0.01)

(mikrokristalline Zellulose) zwischen dem 3. und 60. Lebenstag verabreicht. Eine signifikante Reduktion der respiratorischen Infekte konnte sowohl bei den Kindern mit präbiotischer Therapie (RR 0.24; 95 % CI, 0.12–0.49; $P < 0.001$) als auch bei probiotischer Therapie (RR 0.50; 95 % CI, 0.28–0.90; $P = 0.022$), verglichen mit der Placebogruppe, gefunden werden. Auch die Rate der Rhinovirusinfektionen, die 80 % aller Infektionen ausmachte, war signifikant in der präbiotischen Gruppe um 2/3, in der probiotischen Gruppe um die Hälfte reduziert. Die Autoren schlossen, dass Prä- bzw. Probiotika eine gute und kosteneffiziente Methode sein könnten, um vor Rhinovirusinfektionen zu schützen (Luoto et al. 2014).

Nach 3-wöchiger Einnahme von lebenden oder inaktivierten *Lactobacilli rhamnosi* GG wurden 59 Probanden experimentell mit Rhinovirus infiziert und das Auftreten von Erkältungssymptomen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die geringsten Erkältungssymptome hatte die Gruppe nach Einnahme von lebenden *Lactobacilli rhamnosi* GG, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (Kumpu et al. 2015).

In einem ähnlichen Setting wurden 152 Freiwillige experimentell mit HRV infiziert, nachdem sie 28 Tage *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* Bl-04 bzw. Placebo eingenommen hatten. Die Probiotikaeinnahme war assoziiert mit niedrigerem Virustiter und reduzierter viraler Replikation, woraus

die Autoren schließen, dass *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* Bl-04 die angeborene Immunantwort unterstützt (Turner et al. 2017).

Eine aktuelle Studie aus 2018 erforschte *in vitro* den antipathogenen Effekt von verschiedenen *Lactobacillus* species auf *Moraxella catarrhalis*. *Lactobacillus rhamnosus* GG hatte eine klare antimikrobielle Aktivität gegen *Moraxella catarrhalis* und reduzierte die Adhäsion von *Moraxella catarrhalis* auf menschliche Atemwegsepithelzellen um 50 %. Die Autoren schlagen daher vor, dass verschiedene *Lactobacilli* mögliche Kandidaten für probiotische Interventionen gegen Infekte des unteren Respirationstrakts darstellen könnten (van den Broek et al. 2018).

Die Anzahl der Studien mit Probiotika zur Vorbeugung akuter Infekte des Respirationstrakts ist riesig. Obwohl die Ergebnisse nicht immer signifikant positiv sind, zeigt sich ein ganz deutlicher Trend, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota an den menschlichen Schleimhäuten von großer Bedeutung für die Abwehrmechanismen ist und dass Beeinflussung der Mikrobiota über Pro- und Präbiotika sowie der möglichst sparsame Einsatz von Antibiotika einen großen Einfluss auf die Infektanfälligkeit haben dürften. Die weitere Erforschung dieser Zusammenhänge wird noch besseren Einblick in neue Therapiestrategien mit Pro- und Präbiotika sowie über die ideale Ernährung mit ballaststoffreicher Kost ermöglichen.

Trotzdem gibt es für zukünftige Studien noch viele offene Fragen, die zu klären sind:

Welche Bakterien, welche Spezies, welcher Stamm, lebende oder abgetötete Bakterien, einzelne oder multiple Stämme in Kombination, systemische oder lokale Behandlung, wann mit der Therapie starten, wie lange verabreichen?

Eines wird jedoch immer klarer: Negieren kann man die Zusammenhänge zwischen den Mikrobiota und der Infektanfälligkeit nicht mehr!!

7.3.1.2 Präbiotika

Eine Meta-Analyse von 2014 demonstrierte anhand von 5 Studien, dass die Zahl der Infektepisoden und die Zahl der verwendeten Antibiotika bei Kindern zwischen 0 und 24 Monaten durch Präbiotika signifikant gesenkt werden konnte (Lohner et al. 2014).

7.3.2 Prä- und Probiotika als Therapie bei manifester Allergie: Sekundär- und Tertiärprävention

Hier ist die Datenlage noch nicht klar. Versuche mit auf Hühnereiweiß sensibilisierten asthmatischen Mäusen bewiesen, dass alle Aspekte des asthmatischen Phänotyps, wie Hyperreaktivität der Bronchien, antigenspezifische IgE-Produktion und pulmonäre Eosinophilie, durch Gabe von *Bifidusbacterium lactis* und *Lactobacillus rhamnosus* an neugeborene Mäuse verhindert werden konnten. Interessanterweise wurde sowohl im darmssoziierten Immunsystem eine Reduktion des allergischen Potenzials nachgewiesen (reduzierte Produktion der Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 in den **mesenterialen Lymphknoten**) als auch in den **peribronchialen Lymphknoten**, über eine Verdoppelung der FoxP3⁺-Treg-Zellen (Feleszko et al. 2007).

Bei einem anderen Versuch wurden **erwachsene**, mit OVA sensibilisierte Mäuse 9 Tage lang

oral mit *Lactobacillus Reuteri* behandelt. Daraufhin wurde eine Vermehrung der FoxP3⁺-Treg-Zellen der Milz und nach OVA-Exposition auch in den mediastinalen Lymphknoten beobachtet. Die Autoren schlossen daraus, dass die aktivierten Treg-Zellen in die Lunge migrieren können (Karimi et al. 2009).

➤ **Somit hat die moderne wissenschaftliche Medizin von heute ein altes Prinzip der TCM bewiesen: Durch die Regulation des Dickdarms kann die Lunge beeinflusst werden!**

Diese Studie

- zeigt Evidenz eines funktionalen Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit spezifischen probiotischen Bakterien und erhöhter Treg-Aktivität mit Hemmung der allergischen Antworten;
- behauptet, dass zumindest einige Arten von *Laktobazillen* immunregulatorische und antiallergische Effekte im erwachsenen Mausmodell haben, und argumentiert gegen das postulierte essenzielle „early life window of opportunity“ für probiotische Therapie, nämlich dass regulatorische Effekte der Probiotika nur im frühen Kindesalter möglich sind.

Forsythe (2011) fasste 2011 diese neuen Forschungsergebnisse über die Wirkweise der oralen Probiotika sehr übersichtlich zusammen ■ Abb. 7.10. Die Mikroben des Darms gelangen entweder direkt aus dem Lumen oder über Translokation durch M-Zellen zu den DCs bzw. zum GALT. Eine Kombination von Signalen aus den Mikroben führt zu phänotypischen Veränderungen der DCs, zur Induktion von regulatorischen Mediatoren und zur Proliferation von Th1- und Treg-Zellen:

- IL-12-aktiviert Th1-Zellen und NK-Zellen zur IFN- γ -Produktion.
- Intestinale Bakterien können die Treg-Zellen über direkte Aktivierung ihrer

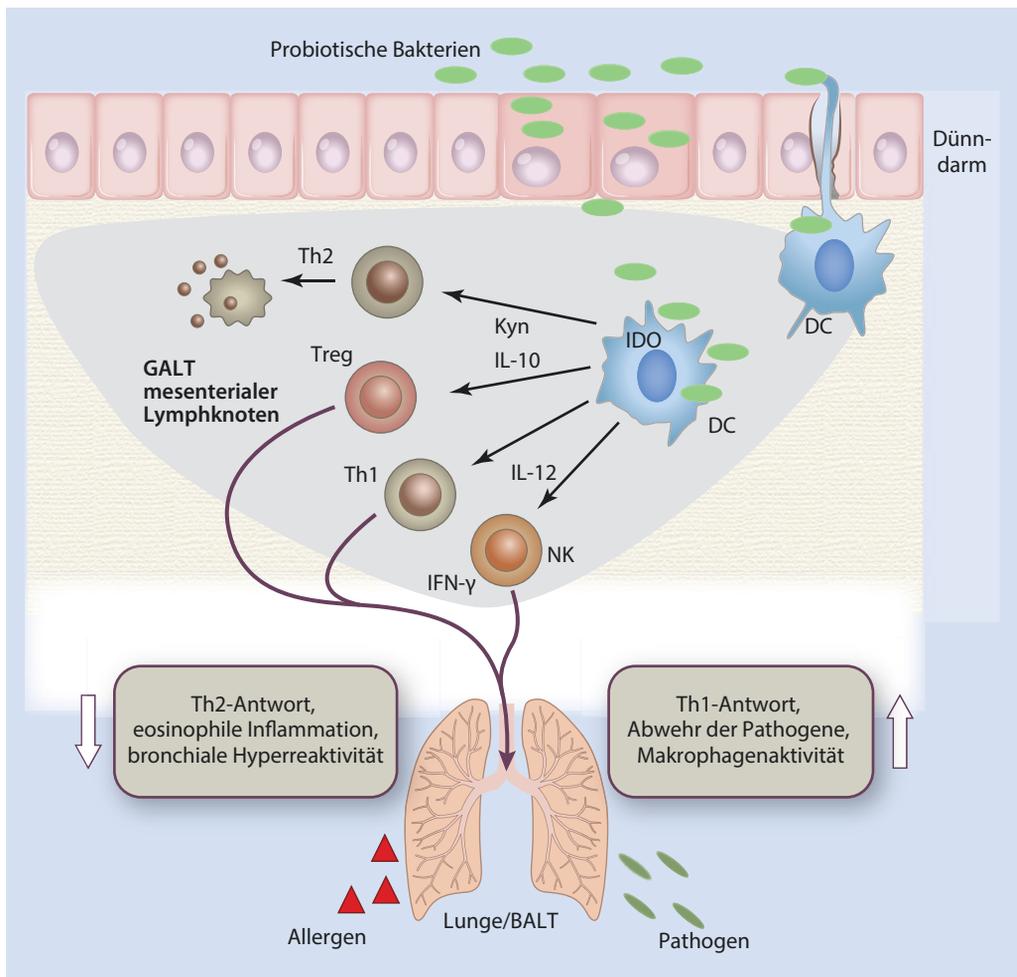
7.3 · Einflüsse des Mikrobioms auf den akuten Infekt

Toll-like-Rezeptoren (TLRs) aktivieren und die Differenzierung von naiven $CD4^+$ -T-Zellen in Treg-Zellen über TLR und MYD88-abhängige Mechanismen triggern (Wang et al. 2015; Round et al. 2011).

- Regulatorische Zytokine wie IL-10, TGF- β und Aktivierung von IDO (Indolamin-2,3-dioxygenase) und darauffolgende Produktion von immunologisch aktivem KYN (Kynurenin) aktivieren die Treg-Zellen

und hemmen die Aktivierung von Th2-Zellen (Forsythe 2011).

- Nach immunologischer Challenge der Atemwege (z. B. durch Allergenexposition) wandern Zellen, die im GALT und MLN (mesenteriale Lymphknoten) aktiviert wurden, zur respiratorischen Mukosa (BALT), wo sie protektive und antiinflammatorische Mechanismen aktivieren und die Th2-Immunantwort reduzieren (Abb. 7.10).



■ **Abb. 7.10** Immunologische Wirkung oraler Probiotika auf Darm (GALT) und Lunge (BALT). (Mod. nach Forsythe 2011)

Meine eigene Gruppe (Stockert et al. 2007) von der Österreichischen Gesellschaft für Akupunktur publizierte schon 2007 in *Pediatr Allergy Clin Immunology* eine klinische Studie zur Wirkung von Probiotika plus Akupunktur bei asthmatischen Kindern.

Ziel der Studie war es, die konventionelle Asthmatherapie mit komplementären Methoden zu verbessern. Weil TCM nicht nur aus Akupunktur besteht und man in China zur Asthmabehandlung niemals nur Akupunktur verwendet, sondern auch chinesische Kräutherapie und strenge Ernährungsratschläge gibt, sollte, aus statistischen Gründen, um zu viele Variable zu vermeiden, Akupunktur mit Probiotika kombiniert werden, auch um dem Aspekt der Beziehung Lunge–Dickdarm gerecht zu werden.

Daher erhielten in dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Pilotstudie 17 asthmatische Schulkinder Laserakupunktur und Probiotika (*Enterococcus faecalis*) bzw. Sham-Akupunktur (mit einem identen Laserstift ohne Lichtemission) und Placebo-Probiotika.

Nach 10-wöchiger Therapie kam es in der Akupunktur-plus-Probiotika-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Peak-Flow-Variabilität als Maß für die bronchiale Hyperreaktivität (SD) $-17,4\%$ [14.2] vs. $+2,2\%$ [22.6] im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0.034$). FEV1 und Quality-of-Life-Kriterien zeigten keine signifikanten Unterschiede. Als exploratorisches Ergebnis fiel eine deutliche Reduktion der Tage mit akuten respiratorischen Infekten (1.14 vs. 2.66, $p = 0.18$) in den Wintermonaten November bis Februar, in denen diese Studie durchgeführt wurde, auf. Im Median hatte die Verum-Gruppe keinen einzigen Tag mit einem akuten respiratorischen Infekt, während die Placebogruppe im Median 3 Infekttage aufwies.

Unsere Ergebnisse wurden durch eine Studie an Kindern mit Asthma und allergischer Rhinitis bestätigt, bei der sich nach Gabe von *Lactobacillus Gasseri* die Peak-

Flow-Rate und die Lungenfunktion signifikant verbesserten sowie weniger Augen- und Nasensymptome auftraten und eine kumulative Tendenz zu weniger Asthma- und Rhinitisepisoden zu beobachten war (Chen et al. 2010).

Andere Studien fanden signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion bei asthmatischen Kindern (Lin et al. 2013) sowie längere symptomfreie Intervalle (Giovanni et al. 2007). Danach wurden noch weitere Studien bei bestehenden Allergien mit ausschließlicher Gabe von Probiotika mit unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt.

Aktuell erschien 2017 eine Arbeit, die 40 Kinder mit allergischer Rhinitis und intermittierendem Asthma mit einer *Bifidobacterium*-Mixtur aus *B. longum* BB536, *B. infantis* M-63, *B. breve* M-16V oder Placebo behandelte und eine signifikante Verbesserung der Symptome und der Quality-of-Life-Kriterien im Vergleich zu Placebo erzielte (Miraglia Del Giudice et al. 2017).

2018 analysierte eine Meta-Analyse 11 Studien an 910 Kindern mit Asthma (Lin et al. 2018). Probiotika reduzierten die Asthmaepisoden und die IL-4-Werte und vermehrten die IFN- γ -Werte signifikant. Trotz allem konnte man keine Signifikanz bezüglich FEV1, PEF und der Anzahl symptomfreier Tage feststellen (Lin et al. 2018).

Orale Gabe des Probiotikums *Lactobacillus paracasei* LP33 verbesserte die Augensymptome bei allergischer Rhinitis signifikant (Costa et al. 2014).

Eine zukünftige Behandlungsmöglichkeit wäre auch die **lokale Verabreichung von Probiotika**. Intranasale Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* führte zunächst zu einer vorübergehenden Kolonisierung in den oberen Luftwegen bei Mäusen und reduzierte präventiv die Symptome einer künstlich induzierten Birkenpollenallergie mit reduzierter bronchialer Hyperreaktivität. In der BAL fand man weniger Eosinophile und weniger IL-5 und IL-13 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Spacova et al. 2018).

Obwohl der Einfluss des Mikrobioms auf die Th1, Th17-Treg-Th2-Balance anerkannt ist, konnten systematische Reviews (Lin et al. 2018; Das 2013) bis heute keine eindeutige Evidenz der Wirksamkeit von Probiotika bei bereits bestehenden allergischen respiratorischen Erkrankungen belegen.

Zu viele Fragen bezüglich Spezies und Arten von Probiotika sowie Dosierung, Kombinationen verschiedener Stränge, Behandlungsdauer und Timing sind noch unbeantwortet und bilden eine aufregende Herausforderung für die internationale Forscher-Community. Mit weiteren Studienergebnissen ist in kürzester Zeit zu rechnen. Forschungen zu Metagenomics, Metatranscriptomics und Metabolomics werden wahrscheinlich bald Möglichkeiten aufzeigen, wie man das Mikrobiom positiv beeinflussen kann.

Aufgrund des geringen Risikos ist es jedoch sicherlich nicht falsch, Asthmatikern Probiotika zu verschreiben, weil die Theorie und die Daten im Tierversuch deutliche Hinweise auf eine mögliche Verbesserung zeigen. Dies ist umso sinnvoller, weil man mit Probiotika auch die immunologische Antwort auf Infekte verbessern kann. Gerade die akute Exazerbation, die meist von Rhinoviren ausgelöst wird, stellt für den Asthmatiker eine große Belastung dar, wie in diesem Buch schon detailliert ausgeführt wurde. Zumindest sollte man nicht zögern, den Patienten über die Effekte der Mikrobiota auf das Immunsystem zu informieren und die Antibiotikatherapien so gering wie möglich halten. Auch im Erwachsenenalter scheint ein Versuch der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Diversität der Mikrobiota bei Asthmatikern ein sinnvoller Ansatz zu sein. Dies gelingt durch pro-, prä- und synbiotische Therapie sowie Ernährung mit vielen SCFA-erzeugenden Ballaststoffen, die besonders nach antibiotischen Therapien wichtig sind.

Schwangeren allergischen Müttern kann geraten werden, bereits pränatal Probiotika einzunehmen, um der zum Zeitpunkt der Geburt natürlich vorgegebenen Th2-Ausrichtung entgegenzusteuern. Zusätzlich ist es sinnvoll, sofort nach der Geburt im „early life window

of opportunity“ dem sich an die Umwelt anpassenden kleinen Körper die Möglichkeit zu geben, über Pro- und Präbiotika ausgleichende Th1- und Treg-Impulse zu setzen. Denn in den ersten beiden Lebensjahren dürfte das Mikrobiom den größten Einfluss auf die Prävention von allergischen Erkrankungen haben. Neben dem zwar **nicht** eindeutig nachgewiesenem Schutz vor respiratorischen Allergien kann man auch die Infektanfälligkeit reduzieren (EBM nachgewiesen!) und dadurch indirekt dem allergischen Marsch gegensteuern (siehe ► Abschn. 4.1).

7.4 TCM-Phytotherapie als Prävention und Therapie beim akuten Infekt: Welche Evidenz gibt es?

7.4.1 Immunologische Wirkungen der TCM-Phytotherapie beim akuten Infekt

Die Traditionelle Chinesische Medizin wird seit Jahrhunderten zur Behandlung von Infekten und Asthma verwendet und beginnt auch in den Gesundheitssystemen von Europa und den USA eine immer größere Rolle zu spielen. Laut einer Untersuchung der WHO nehmen 160 Millionen Europäer Traditionelle/Chinesische Medizin in Anspruch.

Für die Behandlung des akuten Infektes verwendet die Traditionelle Chinesische Medizin seit ca. 200 n. Chr. den Klassiker *Shānghán zá-bīng lùn* (Zhong-Jing 1997) des Autors Zhang Zhong-Jing. Dieses Buch bietet das älteste systematisierte Wissen bezüglich des Ursprungs und der Entwicklung von kälteinduzierten Erkrankungen und Behandlungsmöglichkeiten, nicht mit Akupunktur, sondern mittels hoch raffinierter, perfekt modulierter Verwendung von Kräutern in Form von Rezepturen für eine große Bandbreite von Krankheitsmanifestationen. Auch 1800 Jahre nach der Verfassung dieses genialen Werks sind diese Betrachtungswei-

sen hoch aktuell, ja noch mehr, sie bieten Ansätze, um die Probleme der heutigen Zeit zu lösen und das Vakuum, das durch die Studienergebnisse bezüglich Antipyretika und Antibiotika entstanden ist, zu füllen.

In der TCM spricht man nicht von Viren und Bakterien, sondern von äußeren pathogenen Faktoren, die auf einen Organismus mit einer gewissen Konstitution treffen. Die TCM betrachtet jedoch nicht nur den „pathogenen Faktor“, sondern auch die Konstitution des Körpers, auf den der Erreger trifft, und wählt die Rezeptur entsprechend der aktuellen Verfassung des Patienten aus.

7 Betrachtet man die Rezepturen des *Shānghán zābīng lùn* aus dem Blickwinkel des 1800 Jahre jüngeren Wissens über die Lipidmediatoren, so wird klar, dass der Autor Zhang Zhong-Jing dieses Konzept – ohne es in der Form zu kennen – angewandt hat. Die verschiedenen Rezepturen für Erkältungskrankheiten geben einen tiefen Einblick in den Verlauf eines akuten Infekts, der, wenn er nicht richtig behandelt wird, „tiefer“ in den Körper eindringen kann. Zhang Zhong-Jing ordnete diese Manifestationen eines Infekts ganz systematisch und mit größter Logik. Der Körper wurde in 6 verschiedene Schichten geteilt, die sich zwiebel-schalenartig von außen nach innen erstrecken. Zhang Zhong-Jing schuf Rezepturen für jede dieser Schichten und deren spezielle Krankheitsmanifestationen. So findet man scharfe, warme, „proinflammatorische“ Rezepturen für die Anfangsphase des Infekts in der oberflächlichsten Schichte und milde, kühlende entzündungsauflösende Rezepte für nicht „gestoppte“, nicht aufgelöste Infektionen in tieferen Schichten, wie zum Beispiel bei chronisch trockenem Husten in der Spätphase eines Infekts. Diese genialen Rezepturen wurden seit 200 n. Chr. hundertmillionenfach angewandt und sind nicht in Vergessenheit geraten, weil sie sich empirisch als sehr wirksam erwiesen haben.

Auch im heutigen China sind die Rezepturen dieses Klassikers die Grundlage jeder TCM-Behandlung und Ärzte, die das *Shānghán zābīng lùn* verstehen und lehren, gelten als die am meistgeachteten TCM-Lehrer.

Und daher verdienen es diese Rezepturen, neu in Hinblick auf ihre Wirkung auf die heute bekannten immunologischen Parameter untersucht und „wiederentdeckt“ zu werden. Die Autorin ist sich dabei sicher, dass dabei ein „echter Schatz geborgen“ werden kann.

Somit soll zunächst auf die wissenschaftlichen Nachweise, die es bis jetzt für diese Rezepturen gibt, eingegangen und danach sollen wichtige Rezepturen, die Infekte adäquat behandeln können, vorgestellt und erklärt werden.

Anmerkung der Autorin

Dazu ist nun ein sprachlicher und gedanklicher „Switch“ vom Vokabular der Immunologie in die Sprache der TCM aus 200 n. Chr. notwendig. Ich kann dem Leser aber sehr raten, sich damit auseinanderzusetzen, weil der Inhalt mindestens so spannend ist wie das Wissen über die Lipidmediatoren und das Mikrobiom. Daraus eine Synthese zu erzielen, wäre für die Behandlung und Prävention von chronisch-entzündlichen Erkrankungen der heutigen Zeit, wie Allergien oder Autoimmunerkrankungen, sicherlich eine riesengroße Chance!

Befallen nun die pathogenen Faktoren „Kälte“ und „Wind“, die wir heute als Viren bzw. Bakterien bezeichnen, einen gesunden Organismus, so dringt die Kälte mit ihrem Motor, dem Wind, über die Poren der Haut in den Körper ein und bewirkt eine Stagnation im Fluss des oberflächlichsten Qi, des Abwehr-Qi, das sich zwischen Haut und Subkutis befindet. Dadurch kann das Abwehr-Qi nicht mehr sanft und gleichmäßig fließen und stagniert. Die Abneigung gegen Kälte und der dadurch entstehende Schüttelfrost sind wohl jedem bekannt. Kälte dringt in der Folge auch in die Meridiane ein und blockiert auch dort den Fluss von Qi. Weil der Blasenmeridian über den Kopf zieht, entstehen Kopf- und Nackenschmerzen. Da die Lunge die Verteilung des Qi kontrolliert und ebenfalls beeinträchtigt wird, spürt der Betroffene Symptome wie verstopfte Nase, Niesen, Husten, Halskratzen.

Als Therapie befreit man die Oberfläche, indem man der Kälte mit warmen Arzneien gegensteuert und die Poren mit scharfen, schweißtreibenden Substanzen öffnet und die Kälte durch Schweißinduktion über das Vehikel des Schweißes nach außen abfließen lässt.

■ Mögliche Arzneien

Rh. *Zingiberis rec. (Sheng jiang)*: - Der warme, scharfe, frische Ingwer entlastet die von außen zugezogene Wind-Kälte. Über eine Öffnung der Poren und Stimulierung von Schweißsekretion kann der pathogene Faktor Kälte wieder nach außen geleitet werden.

Rm. *Cinnamomi (Gui zhi)*: - Auch Zimtzwige sind warm und scharf und entlasten die äußerste Schicht des Körpers von Kälte.

Rd. *Glycyrrhizae präp. (Zhi gan cao)*: - Das Süßholz wird eingesetzt, um die „Mitte“ und das Innere zu stärken und dadurch ein tieferes Eindringen des pathogenen Faktors in den Körper zu verhindern, während die Oberfläche entlastet wird.

Und nun die Erklärung für wissenschaftlich Denkende: Frischer Ingwer hat eine nachweislich antivirale Wirkung auf RSV. Er hemmt sowohl die Anhaftung und Internalisierung als auch die Plaquebildung *in vitro* an Zelllinien des oberen und unteren Respirationstraktes.

Unter **Plaquebildung** versteht man Löcher im Zellrasen des Plaque-Assays, einem Verfahren zum Nachweis und zur Quantifizierung von infektiösen zytopathischen Viren, bei dem eine zu untersuchende Probe in unterschiedlichen Verdünnungen in eine Zellkultur eingebracht wird. Aufgrund eines zytopathischen Effektes kommt es nach Infektion von Zellen mit Viruspartikeln zur Lyse der Zellen und deren unmittelbaren Nachbarzellen, die sich als Löcher oder Plaques zeigen. Der Plaque-Assay kann bei lytischen Viren auch zur Bestimmung der Viruslast oder des Virustiters verwendet werden.

Beim Vergleich der Wirkung von frischem (*Sheng jiang*) und getrocknetem Ingwer (*Gan jiang*) beobachtete man, dass frischer Ingwer eine wesentlich stärkere antivirale Wirkung hat als getrockneter. Frischer Ingwer, als Ein-

zelsubstanz in einer Konzentration von 300 µg/ml vor der Virusinokulation gegeben, hemmt die Plaquebildung auf 12,9 %, besonders in Zellen des unteren Respirationstrakts. Außerdem werden in dieser Konzentration auch die virale Anhaftung und die Replikation in den Epithelzellen gehemmt sowie **vermehrt IFN-β** sezerniert (Chang et al. 2013a).

Die Süßholzwurzel (*Rd. Glycyrrhizae*), die manchmal auch als „Arznei für Jahrtausende“ bezeichnet wird, weil sie schon so lange erfolgreich eingesetzt wird, hat ebenfalls antivirale Eigenschaften bei Herpes-simplex-Viren, RSV, SARS-verwandten Coronaviren, Arboviren und Hepatitis-B-Viren. Die beschriebenen Wirkmechanismen sind **Induktion von IFN-γ**, Hemmung der phosphorylierenden Enzyme und Reduktion der Viruslatenz. Ihr Bestandteil Glycyrrhizin und dessen Derivate reduzierten auch den Leberzellschaden bei chronischer Hepatitis B und C und gelten als Leberzell-schützend bei Intoxikationen (Fiore et al. 2008). Süßholzwurzel ist Bestandteil fast jeder chinesischen Rezeptur und wird meist in Honig-präparierter Form (*Zhi gan cao*) eingesetzt. Bezüglich antiviraler Wirkung scheint jedoch die rohe, unpräparierte Form (*Gan cao*) eine stärkere Wirkung zu erzielen als die in Honig präparierte. Besonders der Bestandteil 18β-Glycyrrhizinsäure (18β-GA) erwies eine potente Anti-RSV-Aktivität, mit Hemmung der viralen Anhaftung und Penetration in die Wirtszelle sowie Reduktion der Virenmenge innerhalb der Zellen und **IFN-β-Stimulation** (Feng 2013).

Für TCM-Kenner: *Gan cao* ist kühler als *Zhi gan cao* und wird selten, aber zum Beispiel in der klassischen Rezeptur *Jie geng tang*, verwendet.

Ein Bestandteil von Süßholz, 7,4-Dihydroxyflavon, hemmt die Eosinophilie und Th2-Zytokine IL-4, IL-13, vermehrt aber die **IFN-γ-Produktion** in Lungenzellkulturen nach Antigenstimulation im Tiermodell bei Asthma und könnte daher auch beim akuten Infekt die Th1/Th2-Balance aufrechterhalten (Yang et al. 2013a).

Die Überprüfung der Effektivität von chinesischen Kräuterrezepturen ist aus unterschiedlichen Gründen schwierig:

- 7
- TCM verwendet niemals Einzelkräuter, sondern immer komplexe Mischungen an Kräutern in Form von Rezepturen, die nach dem **Multi-target-Prinzip** einander verstärken, ohne Nebenwirkungen zu erzeugen, weil die Einzelarznei in ihrer Dosis gering gehalten werden kann. Manchmal enthalten Rezepturen sogar Kräuter, die zart antagonistisch wirken, um mögliche Nebenwirkungen schon auszugleichen, bevor sie auftreten (s. ► Kap. 8).
 - Da jeder Patient eine andere Ausgangssituation hat, reagiert der Patient individuell auf das Eindringen des gleichen Virus. Die Konstitution des Patienten wird in die Behandlung von Anfang an miteinbezogen. Wie im Folgenden beschrieben wird, lässt sich dieses Vorgehen bis zu einem gewissen Grad systematisieren, macht jedoch eine klinische Prüfung im herkömmlichen Sinn schwierig.

Trotzdem gibt es systematische Reviews, die verschiedene Rezepturen mit Placebo oder Kontrollgruppen vergleichen. Meist wird dabei dieselbe Rezeptur bei sämtlichen Patienten verwendet, was aus TCM-Sicht *lege artis* nicht den optimalen Effekt erzeugen kann, weil die individuelle Konstitution des Patienten zum Erkrankungszeitpunkt nicht berücksichtigt wird. Aber immerhin zeigen sich auch bei dieser – für TCM-Ärzte aus therapeutischer Sicht nicht optimalen – Vorgehensweise positive Ergebnisse:

Ein Cochrane Systematic Review von 2013 (Jiang 2013) belegt anhand von 18 Studien mit 2521 Patienten, dass TCM-Kräuter ähnliche antivirale Wirkungen bei respiratorischen Infekten haben wie antivirale Substanzen. Trotzdem werden mehr qualitativ hochstehende RCTs gefordert.

Ein Vergleich (Wang et al. 2011) zwischen Oseltamivir und einer TCM-Rezeptur (**Ma xing shi gan-yin qiao san**) versus einer unbehandelten Kontrollgruppe ergab bei 410 Patienten mit H1N1-Influenza-Virus, dass die Wirkung von Oseltamivir vergleichbar mit der

TCM-Rezeptur war. Bei durchschnittlicher Fieberdauer von 26 Stunden in der Kontrollgruppe fieberte die Oseltamivir-Gruppe bereits nach 20 Stunden ab, die TCM-Gruppe sogar schon nach 16 Stunden, in Kombination von Oseltamivir und TCM-Rezeptur nach 15 Stunden (s. ► Abschn. 8.3.6.1).

Xiao qing long tang, das kleine grüne Drachendekokt, s. ► Abschn. 8.3.4, (bestehend aus *Ephedra Hb.*, *Pinelliae Rh.*, *Schisandrae Fr.*, *Cinnamomi Rm.*, *Paeoniae albae Rd.*, *Asari Hb.*, *Glycyrrhizae präp. Rd.* und *Zingiberis präp. Rh.*) hemmt *in vitro* die RSV-induzierte Plaquebildung, die virale Anhaftung an obere und untere Respirationstraktzelllinien und die Internalisierung des Virus. Außerdem konnte diese Rezeptur die bronchialen Epithelzellen zur Sekretion von **IFN-β** vor und nach viraler Inokulation stimulieren (Chang et al. 2013b). Auch eine japanische Studie zeigte, dass *Xiao qing long tang*, das in der japanischen Kamponmedizin als *Sho-seiryu-to* bezeichnet wird, die Produktion von **IgA-Antikörpern** nach H1N1-Infektion bei Mäusen **erhöhen** und die Replikation der Viren signifikant hemmen konnte (Yamada et al. 1998).

Dieselbe Gruppe demonstrierte ein Jahrzehnt später, dass diese Rezeptur auch antiallergische Wirkung hat, indem bei OVA-sensibilisierten Mäusen die **Eosinophilie der Bronchien** sowie **die IgE-Werte der BAL und die Hyperreaktivität der Bronchien reduziert** werden konnten (Nagai et al. 2011). Diese Rezeptur wirkt somit sowohl antiviral über Stimulation von IFN-β als auch antiallergisch (mit möglicher Reduktion der Th2-Zytokine) und schleimhautschützend über IgA-Sekretion.

Welches Mittel der konventionellen Medizin gegen den akuten Infekt verfügt über ein solches Potenzial zur Vorbeugung einer Sensibilisierung bzw. zur Behandlung einer akuten Exazerbation eines Allergikers, indem es neben Vermehrung von IFN-β und IgA auch gleichzeitig die Th2-Immunantworten senkt?

Eine ähnliche Rezeptur, **Ge gen tang**, kann die virale Anhaftung von RSV-Viren und deren Internalisierung zeit- und dosisabhängig hemmen und die Epithelzellen zur Ausschüttung von **IFN- β** stimulieren (Chang et al. 2011, 2012).

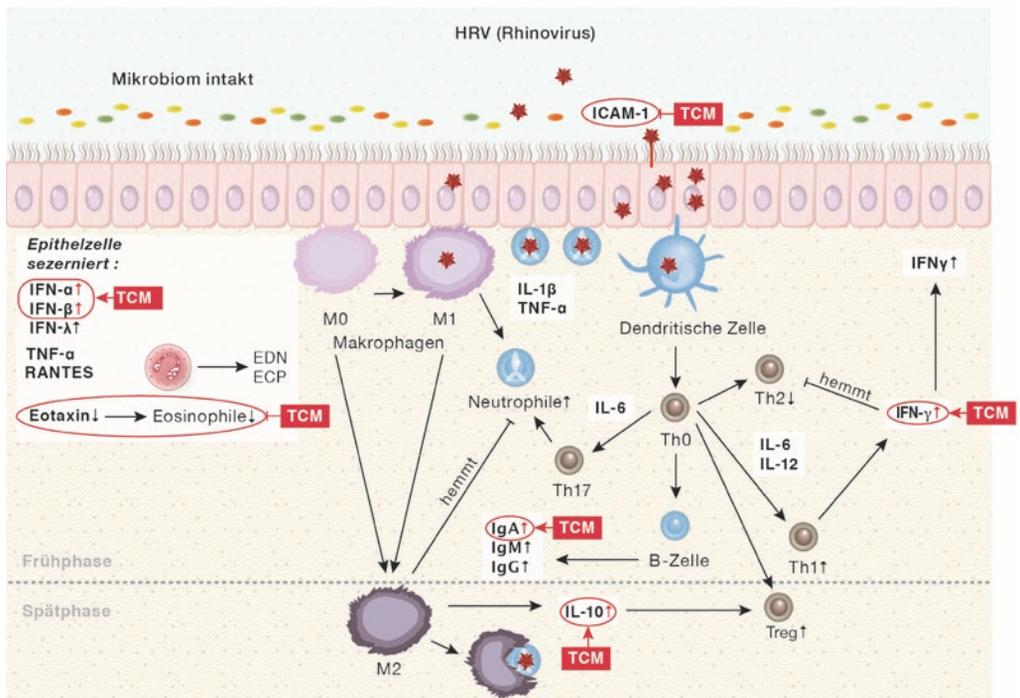
Ebenfalls aktivierend auf die angeborene Immunabwehr erwies sich die sehr häufig verwendete Rezeptur **Xiao chai hu tang**, die an Zellkulturen von Neugeborenen eine Induktion der **IFN- α** und **IFN- β -Sekretion** gegenüber Coxsackie-B-Virus-Typ-1-Infektionen bewirkte und die virale Replikation hemmte. Dieser Effekt trat sowohl prophylaktisch verabreicht in der Frühphase des Infekts auf, als auch therapeutisch gegeben in einer späteren Phase des Infekts (s. ► Abschn. 8.3.1.2).

Zusammenfassend zeigt die ■ Abb. 7.11 die potenziellen immunologischen Wirkungen von TCM-Arzneien beim akuten viralen Infekt beim „Gesunden“.

Auch eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit 480 Erwachsenen, die akut an Influenza-artigen respiratorischen Symptomen oder bestätigter Influenza-Infektion erkrankt waren, zeigte die Wirksamkeit von chinesischen Arzneien. Eine Rezeptur namens **Antiwei** bestehend aus *Hb. Ephedrae*, *Rh. Imperatae*, *Rd. Puerariae*, *Rm. Cinnamomi*, *Rh. Zingiberis*, *Rd. Glycyrrhizae* und *Sm. Armeniacae* wurde 2-mal täglich zu je 6 g verabreicht und demonstrierte eine beschleunigte Erholung um 17 %, sowohl in der Gruppe mit der bestätigten Influenza als auch in der Gruppe mit Influenza-artigen Symptomen, im Vergleich zur Placebogruppe. Auch die Schwere der Erkrankung war, gemessen an einem Symptomen-Score, in der Verumgruppe um 50 % reduziert.

Die Gruppe mit bestätigter Influenza wies nach dem ersten Tag der Behandlung mit *Anti-*

Virale Abwehr beim Gesunden: Therapie mit TCM



■ **Abb. 7.11** Potenzielle immunologische Effekte der TCM bei der viralen Abwehr beim Gesunden. Stärkung der Wirtsabwehr: Reduktion der viralen Anhaftung und deren Internalisierung, Hemmung der ICAM-Expres-

sion, Vermehrung von IFN- α , IFN- β - und IFN- γ -Expression, Aktivierung der IgA-Produktion, Aktivierung von IL-10, reduzierte Aktivierung der Th2-Zytokine

wei eine signifikant verminderte Fieberhöhe sowie weniger Husten und Schleimbildung auf. Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen gleich gut (Wang et al. 2010).

Für die Behandlung von Halsschmerzen mit chinesischen Kräutern gibt es ein systematisches Review der *Cochrane-Database*, das der chinesischen Arzneitherapie eine Effektivität bescheinigt, obwohl auch hier die schlechte Studienqualität bemängelt wird (Huang et al. 2012).

All diese Daten bekräftigen jedoch, dass die systematische Untersuchung der antiviralen und auch antibakteriellen Wirkung von chinesischen Kräutern zur Behandlung von „banalen“ Infekten die konventionelle Medizin durchaus bereichern könnte, auch um akute Exazerbationen bei allergischem Geschehen zu reduzieren.

Während die vorangegangenen Rezepturen eher akut beim viralen Infekt eingesetzt werden, gibt es auch Grundlagenforschung über TCM-Rezepturen, die die „Abwehr stärken“ und zur Infektionsprophylaxe dienen.

Die wohl berühmteste Rezeptur dieser Art ist **Yu ping feng san** („das Jadewindschild“). Diese Rezeptur besteht aus 3 Bestandteilen:

Rd. Astragali (Huang qi) - Stärkt und stabilisiert das Abwehrqi und kräftigt die Lunge.

*Rh. *Attractylodis macrocephalae* (Bai zhu)* - Stärkt die Verdauungsorgane zur ausreichenden Herstellung von Nahrungsqi und stabilisiert den Körper dadurch von innen.

*Rd. *Saposhnikovia* (Fang feng)* - Eliminiert den pathogenen Faktor Wind, an den sich andere pathogene Faktoren anhaften könnten, um in den Körper zu gelangen.

Somit wird – wie bei einem „Schild aus Jade“ oder einem Vollvisierhelm – der Körper außen vor Viren geschützt und im Inneren tonisiert. Bei In-vitro-Testung von *Yu ping feng san* an Zellen des unteren Respirationstrakts wurden sowohl Influenzaviren als auch RSV-Viren beim Eintritt in die Zellen blockiert. Vorbehandlung mit der Rezeptur bewirkte eine **Hemmung der ICAM-1-Expression**. *Yu ping feng san* erhöhte auch die Überlebensrate bei

letal der Influenza-Dosis bei Mäusen und milderte die virusinduzierten Lungenläsionen (Liu et al. 2013). Außerdem wurde gezeigt, dass *Yu ping feng san* die Zahl der CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen erhöht, die phagozytäre Aktivität der Makrophagen verstärkt und die IgA-Werte vermehrt (Hou und Xin 2000).

Der Bestandteil *Astragalus (Huang qi)* zeigte auch eine **IFN- γ -aktivierende sowie eine IL-4-hemmende Wirkung** bei Asthmatikern und könnte daher zu einer Verbesserung der Dysregulation der Th1/Th2-Balance bei Asthmatikern beitragen (Wang et al. 2006).

Auch Magnolol, ein Bestandteil von *Co. *Magnoliae officinalis**, unterdrückte in menschlichen Pulmonalepithelzellen die Aktivierung von NF- κ B und dadurch die TNF- α -induzierte Hochregulation von ICAM-1 (Chunlian et al. 2014).

Eine andere Qi stärkende Arznei ist der amerikanische Ginseng (*Panax quinquefolius*), der als Einzelsubstanz in einem Präparat enthalten ist, das eines der meistverkauften „Over-the-counter“-Produkte beim akuten Infekt in Kanada sein dürfte. Amerikanischer Ginseng soll nach 4-monatiger Einnahme zur Prävention von Infekten die Anzahl der Infekte sowie der Infekttage reduzieren (Predy et al. 2005) und in einer Meta-Analyse von 5 RCTs zeigte sich eine Tendenz, die Dauer eines banalen akuten Infekts im Vergleich zu Placebo zu verkürzen. Die Wirkung ist jedoch umstritten, es gibt auch Arbeiten, die keinen Effekt für amerikanischen Ginseng finden (Seida et al. 2011).

Chinesische Medizin kann jedoch auch bei der bakteriellen Superinfektion, die – wie oben beschrieben – zu einer vermehrten Anfälligkeit für HRV-Infektionen führen kann, sinnvoll die Behandlung ergänzen:

An 53 Patienten mit chronischer Rhinosinuitis ohne Polyposis wurde eine chinesische Kräuterrezeptur (**Cang er zi san** plus *Houttuynia extract*) mit Erythromycin verglichen. In beiden Gruppen verbesserte sich der 20-Item-sino-nasal-outcome-Test signifikant, ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Saccharin-Transitzeit, das Maß für die ziliäre Clearance, war in

der TCM-Gruppe kürzer als in der Erythromycin-Gruppe (Jiang et al. 2012). *Cang er zi san* besteht aus 4 Arzneien, von denen *Fl. Magnoliae* und *Fr. Xanthii* sowohl Schleimhaut-abschwellend wirken, als auch die Histaminfreisetzung aus den Mastzellen hemmen und somit auch antiallergische Wirkung im Sinne einer Hemmung der Typ-1-Sofortreaktion haben (Kim et al. 1999; Hong et al. 2003).

Die bei dieser Studie (Jiang et al. 2012) zur antiken Rezeptur hinzugefügte Arznei *Hb. Houttuynia* (*Yu xing cao*) zeichnet sich durch eine starke antibakterielle, aber auch antivirale Aktivität aus, die bei Pneumonien verschiedenster Genese wirksam ist, aber auch gegen die SARS-Coronavirus-Pneumonie während der Epidemie 2002–2003 in Ermangelung „westlicher“ therapeutisch wirksamer Substanzen effizient eingesetzt wurde. Die scharfe, kalte und „nach Fisch stinkende“ Arznei *Hb. Houttuynia* hemmte in einem murinen Modell die SARS-CoV 3C-like Protease und die RNA-abhängige RNA-Polymerase signifikant. Darüber hinaus beobachtete man eine signifikante Erhöhung der Zahl der CD4⁺-T- und CD8⁺-T-Zellen und eine **signifikante Vermehrung der Sekretion von IL-2 und IL-10 in Lymphozyten der Milz**. Toxikologisch gesehen stellte sich diese Arznei als sicher dar (Lau et al. 2008).

Rezente konnte die antibakterielle Wirkung einer wässrigen Abkochung von *Hb. Houttuynia* gegen den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und andere orale Mikroorganismen der Mundhöhle, wie *Fusobacterium nucleatum* und *Candida albicans*, nachgewiesen werden sowie eine hemmende Wirkung auf IL-8 (Sekita et al. 2017).

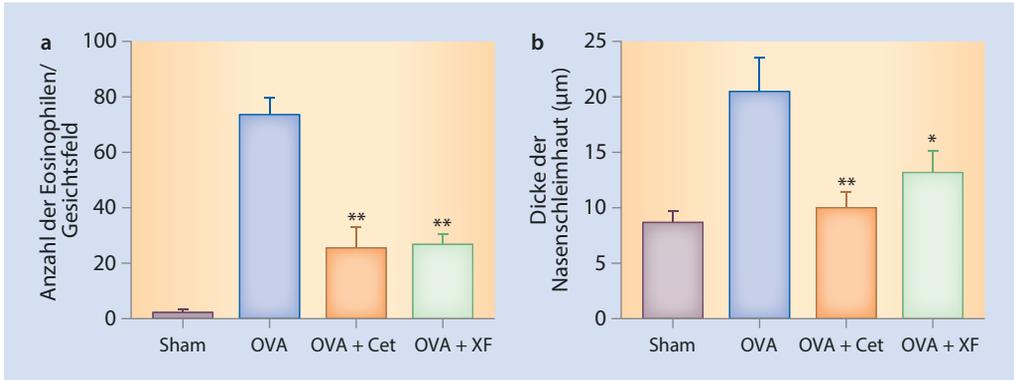
➤ **Dies macht deutlich, dass chinesische Rezepturen durch das breite Spektrum der antimikrobiellen Effekte und durch das Zusammenwirken der verschiedenen Einzelarzneien sowohl bei schnell mutierenden Viren als auch bei resistenten Keimen ein interessantes therapeutisches Potenzial haben könnten.**

Eine aktuelle Studie bescheinigt *Fr. Xanthii* (*Cang er zi*) in einem Mausmodell nach Sensibilisierung mit OVA und darauffolgender Challenge eine Reduktion der Histamin-, IgE-, IL-5-, IL-6- und IL-1 β -Werte sowie eine Hemmung der Dicke der Nasenschleimhautmukosa, des eosinophilen Influx und der Phosphorylierung von „nuclear factor kappa-B“ (NF- κ B) und „inhibitor of nuclear factor kappa B-alpha“ (I κ B- α) im Vergleich zu Placebo und Cetirizin (Gwak et al. 2015). Nachdem man erkannt hat, dass auch die chronische Rhinosinusitis in Phänotypen einteilbar ist (Akdis et al. 2013) und besonders häufig der eosinophile Phänotyp vorherrscht, zeigt diese Studie das Potenzial dieser Arznei bei akuter Exazerbation einer chronischen Rhinosinusitis, einerseits die Schleimhaut abschwellen zu lassen und andererseits auch der Th2-gerichteten Immunantwort gegenzusteuern (▣ Abb. 7.12). Ebenso wirksam ist diese Arznei im Rahmen einer akuten Exazerbation bei allergischer Rhinitis einsetzbar.

Die Blätter von Xanthium, die im Iran verwendet werden, haben eine antibakterielle Wirkung auf *Staphylococcus aureus* und auch auf den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (Rad et al. 2013).

➤ **Somit zeigt sich ein spannender potenzieller Vorteil dieser chinesischen Arzneien gegenüber konventionellen Schnupfenmitteln: Einerseits wirken sie antiviral und antibakteriell, andererseits aber auch antiallergisch und könnten so bei der Interaktion zwischen Infekt und allergischen Geschehen eine spannende therapeutische Option darstellen.**

Diese Daten bekräftigen, dass systematische Untersuchungen der antiviralen und auch antibakteriellen Wirkung sowie der proinflammatorischen, antiinflammatorischen und entzündungsauflösenden Wirkungen von chinesischen Kräutern zur Behandlung von „banalen“ Infekten die konventionelle Medizin durchaus bereichern könnten, um die Th2-Aktivierung zu reduzieren und akute Exazerbationen bei aller-



■ **Abb. 7.12** Effekte von *Fructus Xanthii* (XF) auf die Infiltration von Eosinophilen (a) und die Nasenschleimhautdicke (b) bei allergischer Rhinitis im Vergleich zu:

Cetirizin, unbehandelte OVA-Gruppe und Kontrollgruppe. (Mod. nach Gwak et al. 2015)

7

gischem Geschehen sowie deren negative immunologische Auswirkungen zu minimieren.

Herausforderungen wie multiresistente Keime und virale Mutationen, wie die SARS-Epidemie, aber auch die Interaktion zwischen Infekt und Allergie, die mit herkömmlichen Therapien schwierig zu behandeln sind, rechtfertigen die Anstrengung, altes traditionelles Wissen über Heilpflanzen mit neuesten Technologien und Grundlagenforschung zu untersuchen.

Vergleicht man das komplexe Zusammenspiel der Lipidmediatoren mit seinen vielfältigen Rückkoppelungsmechanismen, das die Evolution geschaffen hat, um Infekte zunächst zu bekämpfen und danach die Schleimhautschäden wieder zu heilen, mit dem komplexen Aufbau einer chinesischen Rezeptur, die immer aus mehreren Arzneien mit wiederum sehr vielen chemischen Inhaltsstoffen besteht, so wird auch hier die Komplexität, die die Natur kreiert hat, deutlich. Durch den zarten, aber gekonnten Umgang mit diesen Arzneien ist es möglich, vielschichtig zu arbeiten und keine Extreme aufkommen zu lassen, weil sehr oft in einer Rezeptur bereits Arzneien mit gegenteiliger Wirkung enthalten sind, um bewusst Nebenwirkungen auszugleichen, bevor sie entstehen können.

7.4.2 Immunologische Wirkung der TCM-Phytotherapie als Vorbeugung/Therapie der akuten Exazerbation beim Th2-hohen manifesten Asthma bzw. zur Behandlung des Th2-hohen Asthmas: Sekundär- und Tertiärprävention

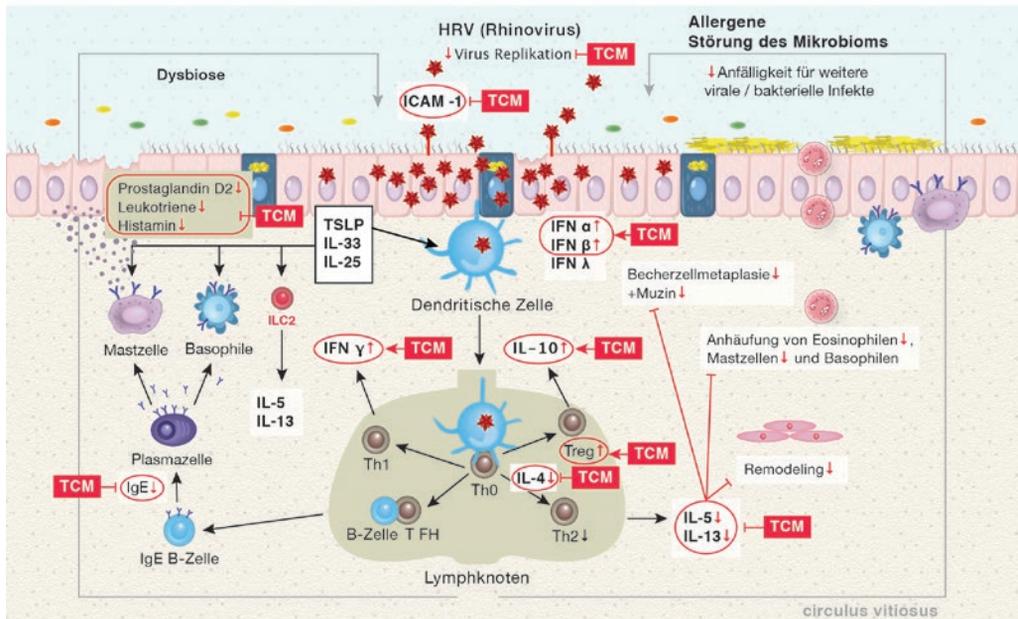
■ **Abb. 7.13** zeigt die potenziellen Wirkungen von TCM-Arzneien auf die akute Exazerbation durch virale Infekte bei Th2-hohem Asthma in der Zusammenfassung.

Bisher wurden in diesem Buch folgende Wirkungen beschrieben:

- Hemmung der ICAM-Expression
- Vermehrung von IFN- α und IFN- β
- Vermehrung von IFN- γ
- Reduktion von IL-4, IL-5 und IL-13
- Reduktion von IgE
- Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität

In letzter Zeit wurden noch weitere **klinische Studien** zur Behandlung des allergischen Asthmas bzw. zur Vorbeugung/Behandlung der akuten Exazerbation bei Asthmatikern mit chinesischen Kräutern publiziert:

Virale Abwehr bei Asthma: Therapie mit TCM



■ **Abb. 7.13** Potenzielle immunmodulatorische Wirkung von TCM auf die Abwehr von viralen Infekten bei Th2-hohen Atemwegserkrankungen. Potenzielle Stärkung der Wirtsabwehr: Reduktion der viralen Anheftung und deren Internalisierung, Hemmung der ICAM-Expression, Vermehrung von IFN- α , IFN- β und der IFN- γ -Expression, Reduktion der IgE-Sekretion, Reduk-

tion der Leukotrien-, PGD2- und Histaminsekretion, Aktivierung von Prostaglandin E2 über die EP2/EP4-Rezeptoren, Aktivierung von IL-10 und Treg, hemmende Wirkung auf die IL-4-, IL-5- und IL-13-Sekretion, Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität, Reduktion der Eosinophilie

Im Mai 2018 stellte eine chinesische Gruppe eine Placebo-kontrollierte Studie an 300 Asthmatikern vor, die innerhalb 72 Stunden einer milden bis moderaten Exazerbation die Rezeptur **Pingchuan Yiqi**, bestehend aus 9 Arzneien, erhielten: *Hb. Ephedrae* (*Ma huang*), *Rd. Ginseng* (*Hong shen*), *Rh. Dioscoreae nipponicae* (*Chuan sha long*), *Sm. Armeniacae* (*Ku xing ren*), *Co. Magnoliae* (*Hou po*), *Hb. Perillae* (*Su ye*), *Rd. Bupleuri* (*Chai hu*), *Pc. Citri ret.* (*Chen pi*) und *Rd. Glycyrrhizae* (*Gan cao*). Die TCM-Rezeptur bewirkte eine signifikante Verbesserung des Peak Expiratory Flow (PEF) und von klinischen Symptomen-Scores im Vergleich zur Placebogruppe. Außerdem benötigte die TCM-Gruppe weniger SABAs („short-acting beta-agonists“). Die verwendete Rezeptur

reduzierte die Serumwerte von IL-5, IL-8, IL-1 β und PGD2 nach nur 7 Behandlungstagen signifikant, wohingegen Interferon- α , - β und - γ sowie IL-4, IL-6 und IL-17A keine Unterschiede aufwiesen (Zhang et al. 2018).

Bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit intermittierendem Th2-hohen Asthma wurde eine milz- und nierenstärkende TCM-Rezeptur zur Vorbeugung von akuten Exazerbationen Placebo-kontrolliert für 3 Monate verabreicht. Die Rezeptur enthielt folgende Arzneien: *Rd. Astragali* (*Huang qi*), *Rh. Polygonati odorati* (*Yu zhu*), *Fructus Ligustri Lucidi* (*Nu zhen zi*), *Fr. Psoraleae* (*Bu gu zhi*), *Rd. Pseudostellariae* (*Tai zi shen*), *Fr. Schisandrae* (*Wu wei zi*), *Fr. Jujubae* (*Da zaou*), *Co. Ostreae* (*Mu li*), *Endoconcha Sepiellae* (*Hai piao xia*). Die **Anzahl der**

Asthmaexazerbationen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten reduzierte sich in der TCM-Gruppe verglichen mit einer Placebogruppe (2.18 +/-2.91 vs. 4.94 +/-3.13). Signifikant wurde der Unterschied erst nach 2 Monaten Behandlung, blieb dann jedoch noch 9 Monate nach Beendigung der TCM-Kräutereinnahme bestehen. Somit zeigte sich ein eher langsamer Therapieeffekt, der aber sehr lange anhält. Daher wurde vorgeschlagen, die Kräuter mindestens 3 Monate lang einzunehmen. Auch die bronchiale Hyperreaktivität war deutlich verbessert ($p = 0.05$). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Geng und Wang 2016).

7 In einer anderen Studie erhielten von 100 Kindern mit allergischem Asthma je 40 Kinder eine chinesische Rezeptur namens **Mai men dong tang**, jeweils 800 mg bzw. 400 mg/Tag, und 20 Kinder bekamen eine Placebo-Kräutertherapie (Hsu et al. 2005). Nach 4 Monaten fand man eine signifikante Verbesserung des Symptomen-Scores und eine Verbesserung der FEV1 in den beiden Verumgruppen, aber eine Verschlechterung der FEV1 und eine geringere Verbesserung des Symptomenscores in der Kontrollgruppe. Leber- und Nierenfunktionsparameter blieben im Normbereich und auch sonst waren keine Nebenwirkungen beobachtbar.

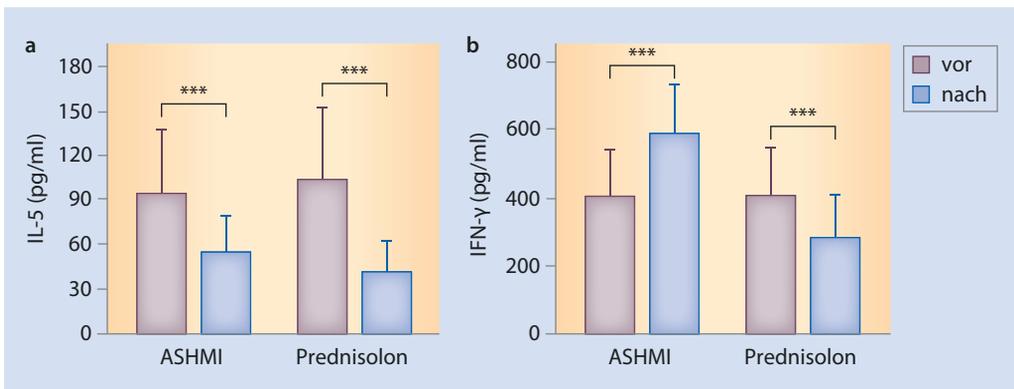
Eine Arbeitsgruppe um Li XM aus New York publizierte eine aufsehenerregende Arbeit über die Behandlung von Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma im *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, dem Top-Journal der Allergologen (Wen et al. 2005). Zunächst vereinfachte man eine bewährte komplexe chinesische Asthmarezeptur zu **ASHMI** („anti asthma simplified herbal medicine“) mit folgenden Bestandteilen:

Rd. Glycyrrhizae (Süßholzwurzel),

Rd. Sophorae flavescens (Schnurbaumwurzel) und

Ganoderma lucidum (Reishi Pilz).

Danach schloss man in einer klinischen Studie 91 Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma ein. Eine Hälfte erhielt ASHMI (1,2 g/Tag), die andere Hälfte bekam orales Kortison 20 mg/Tag. Nach 4 Wochen zeigten sich in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der FEV1, ein verbesserter Symptomen-Score und eine Reduktion der Beta-Mimetika-Einnahme sowie immunologisch eine **Reduktion der Bluteosinophilie, der IgE und der Th2-Zytokine (IL-5, IL-13)**. ■ Abb. 7.14 demonstriert, dass interessanterweise die orale Kortisontherapie eine Reduktion von IFN- γ bewirkte, während das IFN- γ in der ASHMI-Gruppe nach der Therapie **erhöht** war. Wie man weiß, hemmt IFN- γ als Th1-Zytokin die



■ **Abb. 7.14** Reduziertes IL-5 und vermehrtes IFN- γ im Serum nach 4 Wochen ASHMI- im Vergleich zu oraler Kortisonbehandlung. **a:** Serum-IL-5 (pg/ml) vor (violetter Balken) und nach (blauer Balken) oraler ASHMI („anti

asthma simplified herbal medicine“) oder oraler Prednisoloneinnahme. **b:** Serum-IFN- γ (pg/ml) vor (violetter Balken) und nach (blauer Balken) oraler ASHMI oder oraler Prednisoloneinnahme (Mod. nach Wen et al. 2005)

Differenzierung der Th0- in die Th2-Zelle und hat dadurch eine wesentliche Rolle für die Th1/Th2-Balance. ASHMI war sicher und zeigte keine schweren Nebenwirkungen.

Daraufhin wurden in einem Mausmodell Mäuse auf Ovalbumin (OVA) sowohl intraperitoneal als auch intratracheal sensibilisiert und asthmatische Reaktionen ausgelöst (Srivastava et al. 2010). Eine Gruppe von Mäusen bekam dann für 4 Wochen regelmäßig ASHMI, die Kontrollgruppe Wasser. Nach weiteren OVA-Challenges 8 Wochen nach Beendigung der ASHMI-Therapie zeigten sich eine **signifikante Reduktion von IL-4, IL-5, IL-13**, eine **signifikante Erhöhung des IFN- γ** (Abb. 7.15) sowie eine **signifikante Reduktion des OVA-spezifischen IgE** und eine verbesserte Lungenfunktion in der mit ASHMI behandelten Gruppe.

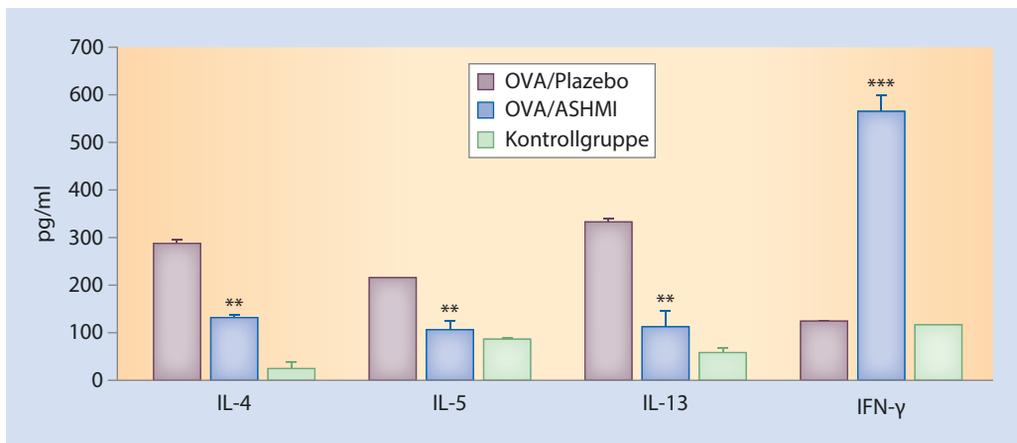
Die Forschungsgruppe wollte die Wirkung dann noch genauer überprüfen und verwendete in dieser Versuchsreihe Anti-IFN- γ - und Anti-TGF- β -Antikörper. Daraufhin kehrten die erniedrigten Werte der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 und die erhöhten Werte des IFN- γ der ASHMI-Gruppe auf die Ausgangswerte zurück, wogegen sich bei der ASHMI+ Anti-TGF- β -Gruppe keine Veränderung ergab

(Abb. 7.16). Dieser Effekt war sowohl am Tag nach Beendigung der ASHMI-Therapie als auch noch 8 Wochen später nachweisbar. Die Autoren schlossen daraus, dass der Verbesserungseffekt durch ASHMI IFN- γ -abhängig, nicht aber TGF- β abhängig war.

Am histologischen Präparat (Abb. 7.17) erkennt man die erhöhte Anzahl von Eosinophilen sowie die vermehrte Schleimbildung und -einlagerung in der Placebogruppe im Vergleich zur ASHMI-Gruppe.

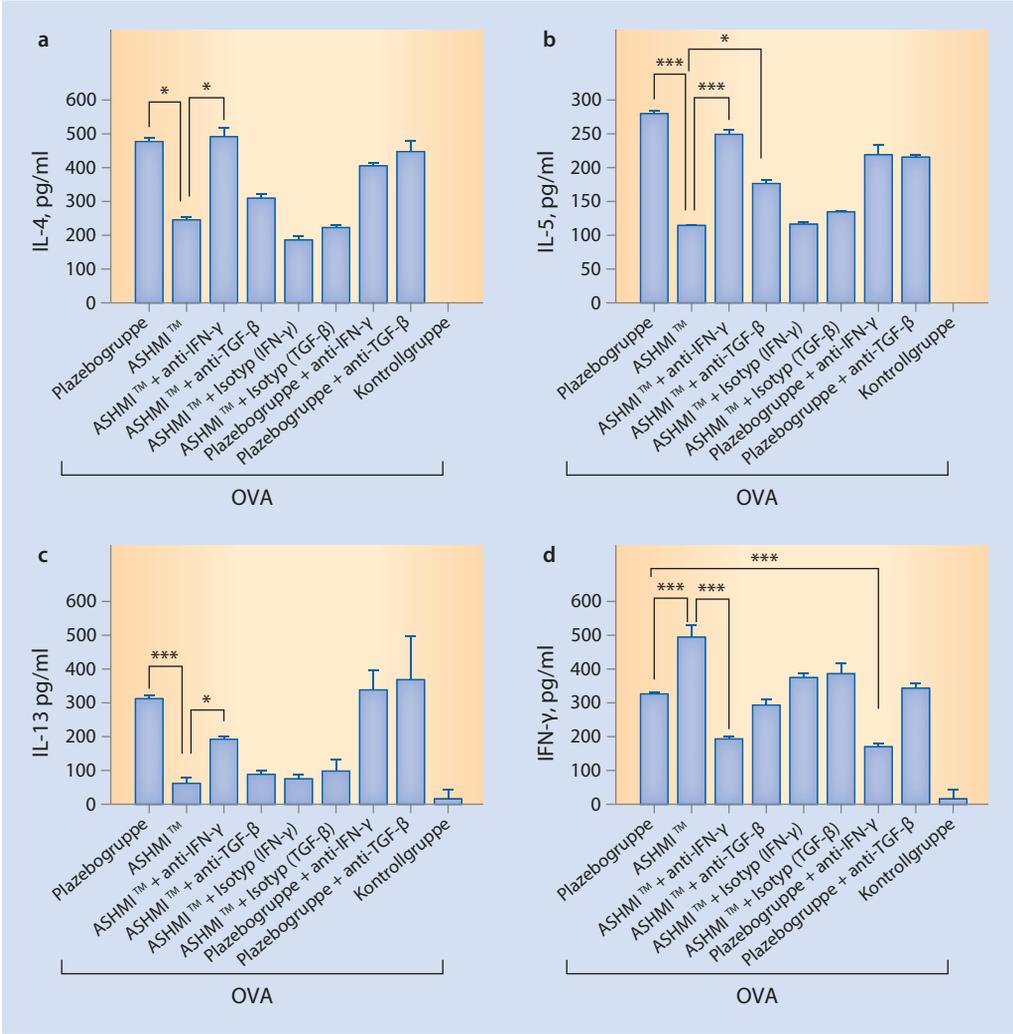
In einer Phase-I-Studie wurde ASHMI als sicher und gut verträglich eingestuft (Kelly-Pieper et al. 2009).

In einem Mausmodell (Kamal et al. 2010) wurden nach Sensibilisierung auf OVA intratracheale Antigen-Challenges durchgeführt, die bei ASHMI-behandelten Mäusen zu einer reduzierten „early airway reaction“ (EAR) mit reduzierter IgE-mediierter Hypersensibilität führten. 30 Minuten nach Antigenexposition zeigten sich **weniger Histamine und Leukotriene (LTC₄)**, welche durch aktivierte Mastzellen generiert werden, im Vergleich zu Placebo, sowie eine bessere Lungenfunktion. Der Peak Expiratory Flow (PEF) nach der Challenge war bei Placebomäusen im Vergleich zu



■ **Abb. 7.15** Zytokinwerte (aus BAL-Zellen) im Mausmodell 48 Stunden nach der finalen OVA-Challenge bzw. 8 Wochen nach Beendigung der ASHMI-/Placebotherapie (via ELISA-Test): IL-4, IL-5, IL-13 und IFN- γ (pg/

ml). OVA/Placebo: violette Balken, OVA/ASHMI: blaue Balken, Kontrollgruppe: grüne Balken. (Mod. nach Srivastava et al. 2010)



■ **Abb. 7.16** Zytokine aus BAL-Zellen. 8 Wochen nach Beendigung der ASHMI-/Placebothherapie (via ELISA-Test) nach Zugabe von anti-IFN-γ und anti-TGF-β: (a)

IL-4, (b) IL-5, (c) IL-13, (d) IFN-γ (Mod. aus Srivastava et al. 2010)

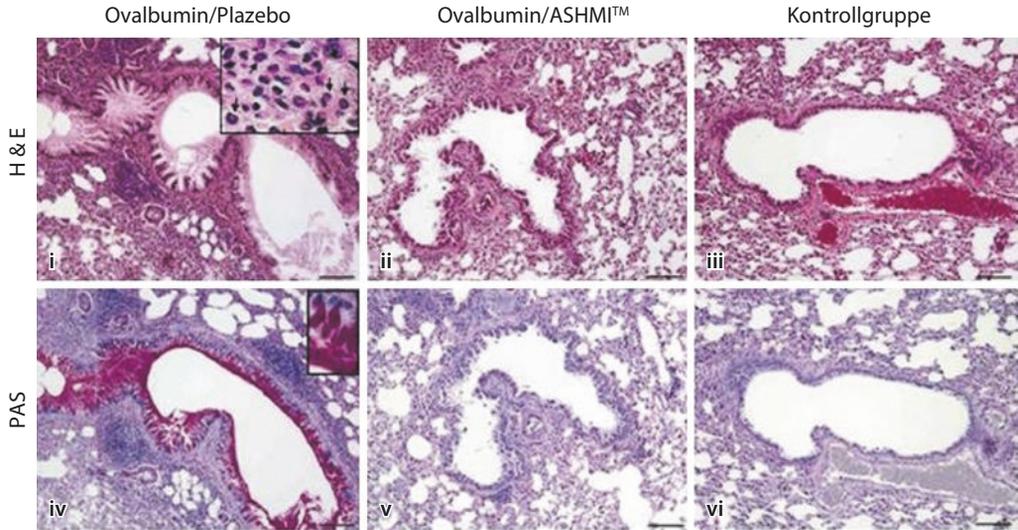
nicht-sensibilisierten Mäusen um 50 % reduziert, während der PEF bei ASHMI-behandelten Mäusen gleich hoch wie bei nicht-sensibilisierten Mäusen war.

Auch die allergische Spätreaktion (LAR, „late airway reaction“) 6–12 h nach Antigenexposition wurde mit ASHMI reduziert. Der Prozentsatz der Eosinophilen in der BAL sowie der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 war signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe, wäh-

rend die Th1-Zytokine IFN-γ und TGF-β, aber auch IL-10 deutlich erhöht waren. **Der Kollagengehalt der Bronchien und die Anzahl der Becherzellen waren im Vergleich zu Placebo-behandelten Mäusen signifikant reduziert.**

Zusammenfassend bewirkte ASHMI im murinen Mausmodell

- in der allergischen Frühreaktion eine Reduktion von Histamin und Leukotrienen,



■ **Abb. 7.17** Reduzierte Anzahl von bronchialen Eosinophilen nach ASHMI-Therapie im Vergleich zu Sham und Kontrollgruppe. H&E: Hämatoxylin-Eosin. PAS: pe-

riodic acid Schiff: zur Darstellung von muköser Sekretion (Srivastava et al 2010; mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons Inc.)

- in der allergischen Spätreaktion eine Reduktion von inflammatorischen Zellen in der Bronchialschleimhaut, verbunden mit weniger Th2-Antworten und Atemwegsremodeling,
- Reduktionen der Kontraktilität der glatten Atemwegsmuskulatur.

Außerdem wurden im Rahmen dieses Versuchs auch menschliche Trachealzellen mit ASHMI inkubiert und beobachtet, dass dadurch eine vermehrte PGI₂-Produktion induziert wurde. Da PGI₂ bronchoprotektive und antiallergische Wirkung hat (s. ► Abschn. 6.1.5), könnte PGI₂ eventuell eine Rolle bei der ASHMI-induzierten Verbesserung der Hyperreaktivität der Atemwegsmuskulatur spielen. Eine Vermehrung von PGE₂ wurde in diesem Versuch nicht beobachtet (Kamal et al. 2010).

In einer weiteren Studie (Liu et al. 2015) konnte einer der drei Inhaltsstoffe, *Ganoderma lucidum*, der Reishi-Pilz, als Hemmer der TNF- α -Produktion der Makrophagen identifiziert werden. Von 15 Triterpenoiden konnte nur GAC 1 („ganoderic acid“), ein Bestandteil des Reishi-Pilzes, die Produktion von TNF- α

aus den Makrophagen hemmen. Die beiden anderen Inhaltsstoffe, *Rd. Glycyrrhizae* und *Rd. Sophorae flavescens* hatten keine Wirkung auf die TNF- α -Produktion.

In vitro hemmt ASHMI verschiedene Th2-Antworten. Sowohl die Th2-Zytokine IL-4 und IL-5 als auch Eotaxin-1, ein kleines Protein, das in den Fibroblasten gebildet wird und die Migration von Eosinophilen von den Blutgefäßen in die Lunge stimuliert, wurden von allen 3 Einzelkomponenten, aber auch als Wirkstoffkombination mit allen Komponenten gemeinsam gehemmt. Die stärkste Wirkung hatte die gesamte Mischung, als Einzelsubstanz war Süßholz der kräftigste Immunmodulator (Jayaprakasam et al. 2013).

Weil ältere asthmatische Patienten oft ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen bei der Kortikoidtherapie haben, wurde die Wirkung von ASHMI bei jungen, aber auch älteren Mäusen getestet, um eventuell eine sichere additive Therapie für ältere Asthmatiker bieten zu können. Auch ältere Mäuse zeigten nach ASHMI-Therapie eine signifikant verbesserte Lungenfunktion, weniger Eosinophile in der Bronchiallavage, niedrigere IgE-Werte, redu-

zierte IL-4, IL-5 und IL-13, erhöhtes IFN- γ , **weniger Schleimhautmetaplasie und reduzierte Kollagenproduktion** gemessen mittels Colorimetric Assay (Busse et al. 2010).

Auch die **bronchiale Hyperreaktivität** wird durch ASHMI beeinflusst. In einem In-vivo-Experiment bekamen Ovalbumin-sensibilisierte Mäuse eine Dosis ASHMI vor einer Acetylcholin-Challenge. Mit Myographie wurde daraufhin die Acetylcholin-verursachte Kontraktion der Trachea gemessen. Bereits eine Einzeldosis ASHMI reduzierte die Hyperreaktivität signifikant. Der Wirkmechanismus war assoziiert mit erhöhten cAMP-Werten. Dieser Effekt wurde durch Hemmung der COX-1- und durch EP2/EP4-Rezeptorblockade aufgehoben. **Somit konnte bewiesen werden, dass die Entspannung der glatten Muskulatur des Trachealrings durch Aktivierung von Prostaglandin E2 über die EP2/EP4-Rezeptoren zustande kam.** Folglich zeigt dieses Experiment, dass der ASHMI-Effekt von einer intakten COX-1-Aktivität und EP2/EP4-Rezeptorfunktion abhängig ist und zu einer **Vermehrung des bronchoprotektiven und bronchodilatativen PGE2** sowie cAMP führt. Die Autoren vermuten, dass PGE2 hier vermutlich von Fibroblasten, glatten Muskelzellen oder vom Knorpel gebildet wird (Srivastava et al. 2013).

Die Muskelkontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur scheint durch den Bestandteil *Rd. Sophorae flavescens* gehemmt zu werden. Nach High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) und spektroskopischen Analysen machte man den Inhaltsstoff Trifolirhizin dafür verantwortlich und zeigte, dass Trifolirhizin die Acetylcholin-medierte Muskelkontraktion der Atemwege hemmt und direkt, unabhängig von β 2-Rezeptoren, entspannt (Yang et al. 2013b). Somit könnte ASHMI ein interessanter Bronchodilatator sein, der unabhängig von β 2-Rezeptoren wirkt.

Präventive Wirkung von ASHMI: Mütterliches Asthma gilt als Risikofaktor für die Atopieentwicklung bei deren Kindern. Um zu testen, ob der Nachwuchs von OVA-sensibilisierten Muttertieren allergische Symptome beim ersten Kontakt mit dem Allergen entwickelt und ob

diese Symptome durch ASHMI reduziert werden können, wurde der nächste Versuch gestartet: Weibliche, mit OVA sensibilisierte asthmatische Mäuse wurden entweder mit ASHMI, Dexamethason oder Wasser 6–7 Wochen behandelt. Dann wurden die Mäuse befruchtet. Der 12 Tage alte Nachwuchs erhielt 3 nasale OVA-Expositionen. 48 Stunden später zeigten sich beim Nachwuchs der mit OVA sensibilisierten Mäusemütter sowohl eosinophile als auch neutrophile Inflammation der Atemwege, sowie Schleimhauthyperplasien. Der Nachwuchs der ASHMI- und Dexamethason-behandelten Mütter demonstrierte nach niedrig-dosiertem OVA weniger Inflammation der Atemwege und Schleimhyperplasie, bei hohen Dosen waren nur die ASHMI-Jungtiere geschützt. Mütterliche ASHMI-Therapie war assoziiert mit erhöhten IgG2a-Werten und signifikant reduzierten CXCL-1- und Eotaxin-1-Werten im Vergleich zur Kortison- und Sham-Therapie. Die Jungtiere der ASHMI-behandelten Muttertiere hatten eine geringere Anfälligkeit für allergische Erkrankungen (López-Expósito et al. 2015).

Süßholz (*Rd. Glycyrrhizae*), einer der drei Bestandteile von ASHMI, scheint eine besonders starke immunologische Wirkung zu haben. 3 Flavonoide wurden aus Süßholz extrahiert: Isoliquiritigenin, 7,4'-Dihydroxyflavon und Liquiritigenin. Am stärksten hemmend auf Eosinophilie und Th2-Zytokine IL-4, IL-13 wirkt 7,4'-Dihydroxyflavon, das sich aber auch durch erhöhte IFN- γ -Produktion in Lungenzellkulturen nach Antigenstimulation im Tiermodell bei Asthma auszeichnet.

Weiters zeigte dieser Versuch auch eine Reduktion der D10-Zellproliferation, GATA-3-Expression und IL-4-mRNA-Expression, ohne Verlust der Zellviabilität (Patil et al. 2013).

Der Effekt von ASHMI auf die Zytokine könnte als Additivum zur konventionellen symptomatischen Behandlung (durch Kortikoide) von allergischen Erkrankungen interessant sein. Eine Arznei, die die Th2-Zytokine senkt, ohne auch das IFN- γ zu reduzieren (wie es bei Steroiden der Fall ist), sondern das IFN- γ sogar erhöht, sodass die Th1/Th2-Balance re-

guliert wird, ist es wert, in klinischen Studien noch genauer überprüft zu werden, was derzeit auch schon stattfindet.

Aber auch andere Arbeitsgruppen untersuchen die antiasthmatische Wirkung von chinesischen Kräutern:

Mit einer chinesischen Rezeptur, die auch in der japanischen Kampomedizin verwendet wird (**Xiao qing long tang**), s. ► Abschn. 8.3.4, konnte ebenfalls in einem Mausmodell eine Reduktion von IL-4 und IL-5 in Serum und BAL sowie eine Erhöhung von IFN- γ nachgewiesen werden. Als Conclusio wird postuliert, dass *Xiao qing long tang* die Th1/Th2-Balance moduliert (Nagai et al. 2004).

Qingfei Xiaoyan Wan, eine Rezeptur die aus der klassischen TCM-Rezeptur *Mxing Shigan Tan*, s. ► Abschn. 8.3.2.2, entstanden ist, besteht aus folgenden 8 häufig verwendeten chinesischen Arzneien: *Herba Ephedrae*, *Gypsum Fibrosum*, *Pheretima*, *Fructus Arctii*, *Semen Lepidii*, *Bovis Calculus*, *Semen Armeniacae Amarum* und *Cornu Saigae Tataricae*. Diese Rezeptur wird für die Behandlung von akuter Bronchitis, akuter Exazerbation eines Asthma bronchiale oder COPD eingesetzt. Mittels UPLC/Q-TOF-MS wurde erkannt, dass die Bestandteile Arctiin, Arctigenin und 2 weitere Lignine über adjuvante Wirkung mit dem ebenfalls enthaltenen β -Agonisten Ephedrin das intrazelluläre Ca^{2+} und den Kalziumeinstrom in die Zelle beeinflussen und so eine synergistische **bronchodilatative Wirkung** entfalten (Hou et al. 2014). Vier verschiedene Bestandteile (Arctigenin Derivate, Cholsäure Derivate, Chlorogensäure und Senfsäure) wurden für die NF- κ B-Hemmung und für die antiinflammatorische Wirkung verantwortlich gemacht (Cheng et al. 2012).

Ganz aktuell, im April 2018, wurde eine Studie über die Wirkung der Rezeptur **Wen tong tang** auf allergisches Asthma bronchiale publiziert (Yan et al. 2018). *Wen tong tang* besteht aus 12 Arzneien: *Rd. Astragali*, *Rm. Cinnamomi*, *Rh. Zingiberis*, *Rh. Atractylodes*, *Fr. Corni*, *Rh. Anemarrhenae*, *Rd. Asteris*, *Hb. Epi-medii*, *Fl. Inulae*, *Fl. Magnoliae*, *Fr. Schisandrae*, *Rd. Glycyrrhizae*. In einem Modell mit

OVA-sensibilisierten asthmatischen Ratten reduzierte *Wen tong tang* den Atemwegswiderstand sowie die Eosinophilen im Blut und in der BAL-Flüssigkeit. Die eosinophile Apoptose war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant gesteigert. *Wen tong tang* führte zu einer **Reduktion der Expression von IL-5, CCL5 und GM-CSF im Serum und Eotaxin-mRNA im Lungengewebe** und zu einer **vermehrten Expression von IL-10, TGF- β 1 und IFN- γ im Serum** im Vergleich zur Kontrollgruppe.

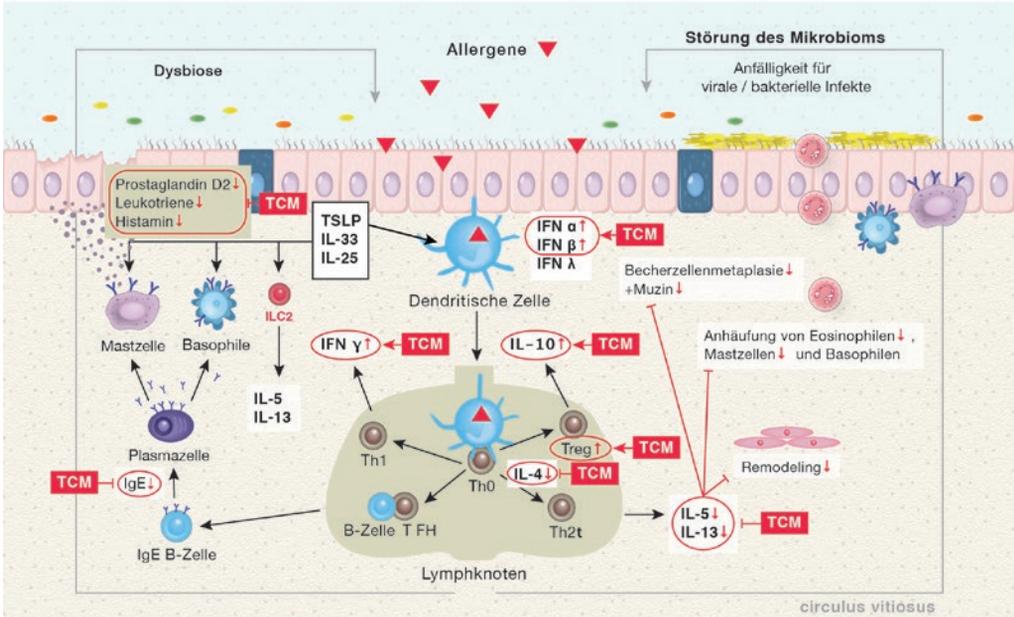
► Abb. 7.18 zeigt zusammenfassend die potenziellen immunologischen Wirkungen der TCM-Phytotherapie bei Th2-hohem Asthma.

Obwohl chinesische Kräuterrezepturen als Multi-target-Therapie in ihrer Gesamtheit besser wirken und die chinesische Medizin mit 2000-jähriger Erfahrung Kräutermischungen verwendet, ist es in der heutigen Zeit wichtig, die Wirkungen der Einzelkräuter genauer zu erforschen. Die **potenzielle Fähigkeit, in menschlichen B-Zelllinien IgE-Sekretion zu reduzieren**, wurde an 70 chinesischen Arzneien getestet (Lopez-Exposito et al. 2011). Die Kräuterextrakte wurden in zwei verschiedenen Konzentrationen auf die Zellen aufgebracht (500 $\mu\text{g/ml}$ und 100 $\mu\text{g/ml}$), 6 Tage inkubiert und IgE-Werte gemessen.

IgE-Hemmung bei einer Konzentration von 500 $\mu\text{g/ml}$:

<i>Co. Phellodendri (Huang bai)</i>	96,6 %
<i>Rd. Scutellariae (Huang qin)</i>	94,4 %
<i>Fo. Perillae (Zi su ye)</i>	92,7 %
<i>Rh. Drynariae (Gu sui bu)</i>	90,6 %
<i>Co. Magnoliae (Hou po)</i>	90,1 %
<i>Sp. Prunellae (Xia ku cao)</i>	87,7 %
<i>Rd. Pulsatillae (Bai tou weng)</i>	86,5 %
<i>Rd. Salviae (Dan shen)</i>	81 %
<i>Rd. Rubiae cordifoliae (Qian cao)</i>	98,7 %
<i>Hb. Dianthi (Qu mai)</i>	98,4 %
<i>Rd. et Rh. Rhei (Da huang)</i>	71,2 %

Potenzielle Wirkungen: TCM Therapie bei Asthma



7

Abb. 7.18 Potenzielle Wirkungen der TCM-Phytotherapie bei Th2-hohem Asthma. Antiallergische Wirkung der TCM: Hemmende Wirkung auf die IL-4-, IL-5- und IL-13-Sekretion, Reduktion der IgE-Sekretion, Reduktion der Leukotrien-, Prostaglandin-D- und Histaminsekretion, Aktivierung von Prostaglandin E2 über

die EP2/EP4-Rezeptoren, Aktivierung von IL-10, Induktion von Treg-Zellen, Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität, Reduktion der Eosinophilie, Schleimhautmetaplasie und Remodeling, Vermehrung von IFN-α-, IFN-β- und IFN-γ-Expression

Die „besten“ Arzneien wurden danach bei einer Konzentration von 100 yg/ml getestet.

<i>Co. Magnoliae (Hou po)</i>	64 %
<i>Co. Phellodendri (Huang bai)</i>	63,3 %
<i>Rd. Scutellariae (Huang qin)</i>	63,9 %
<i>Rd. Rubiae cordifoliae (Qian cao)</i>	98,5 %
<i>Hb. Dianthi (Qu mai)</i>	96 %

Rd. Rubiae cordifoliae (Qian cao) und *Hb. Dianthi (Qu mai)* waren bisher eigentlich nicht als antiallergen wirksame Arzneien bekannt. *In vivo* getestet reduzierte jede der beiden Arzneien in einem Mausmodell mit Erdnussallergie die anaphylaktische Reaktion signifikant.

Ein **Extrakt aus Zimt** konnte die Degranulation der Mastzellen hemmen, indem er die Bildung von Proteasen, Tryptasen und β-Hexosaminidase der Mastzellen reduzierte. Auch die Synthese von Leukotrienen, TNF-α sowie der Chemokine CXCL8, CCL2, CCL3 und CCL4 wurde durch diesen Zimtextrakt fast komplett *in vitro* und *in vivo* ausgeschaltet (Hagenlocher et al. 2013). 2 Jahre später untersuchte dieselbe Gruppe Zimtaldehyd, einen wesentlichen Inhaltsstoff des Zimtexttraktes. Behandlung von intestinalen Mastzellen mit Zimtaldehyd vor Stimulation mittels FcεRI-Crosslinking reduzierte ebenfalls die IgE-medierte Expression von CXCL8, CCL2, CCL3 und CCL4 und die Freisetzung von β-Hexosaminidase und Leukotrien C4 (Hagenlocher et al. 2015).

Ein Review aus 2015 demonstrierte anhand von 400 Studien über Asthma und TCM akkumulierende Evidenz, dass die TCM-Therapie über **Induktion von Treg-Zellen** und über hemmende Wirkung auf die DCs das Th1/Th2-Gleichgewicht ausbalancieren kann. Dadurch wird die Aktivierung und Migration von inflammatorischen Zellen gehemmt und die bronchiale Hyperreaktivität verbessert (Li et al. 2015).

Abschließend sei noch ein aktuelles systematisches Review aus 2016 erwähnt, bei dem 29 randomisiert, kontrollierte Studien von 3001 Erwachsenen mit Asthma analysiert wurden. Verglichen mit alleiniger Routine-Pharmatherapie verbesserte eine Add-on-TCM-Arzneitherapie im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktionsparameter FEV1 und PEF deutlich, reduzierte die akuten Asthmaexazerbationen im Verlauf eines Jahres (MD -1.20 , 95 % CI -1.82 , -0.58) und den Salbutamolverbrauch (MD -1.14 Hübe/Tag 95 % CI -2.20 , -0.09). Die Qualität der Studien wurde jedoch nur mit niedrig bis moderat bewertet und weitere Studien wurden vorgeschlagen (Shergis et al. 2016).

Die Wirkung der TCM Phytotherapie wurde auch bei der allergischen Rhinitis überprüft. In einer randomisierten Doppelblind-Studie erhielten 108 Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis 3 Monate lang entweder **Xin yi san** oder Placebo. Die Rezeptur Xin yi san bestehend aus *Fl. Magnoliae*, *Rd. Ligustici Chuanxiong*, *Cl. Akebiae*, *Rd. Saposhnikoviae*, *Rh. et Rd. Notopterygii*, *Rd. et Rh. Ligustici*, *Rh. Cimicifugae*, *Rd. Angelicae dahuricae* und *Rd. Glycyrrhizae präp.* hemmte nasale Symptome und die nasale Verstopfung durch Reduktion der „Nasal Airflow Resistance“ und reduzierte das Serum-IgE. Außerdem wurde eine vermehrte Sekretion von IL-10 beobachtet (Yang et al. 2010). Eine in *Allergy* publizierte Meta-Analyse (Wang et al. 2012) untersuchte 7 Studien mit insgesamt 533 Patienten mit persistierender allergischer Rhinitis. Chinesische Kräutertherapie reduzierte im Vergleich zu Placebo die „Total Nasal Scores“ signifikant (SMD $-1,82$; 95% CI, 3.03 bis -0.62 ; $p= 0.003$) und verbesserte tendenziell das Serum IgE (SMD $-1,09$; 95% CI, 2.74 bis 0.55; $p= 0.19$).

7.4.3 Immunologische Wirkung der TCM-Phytotherapie als Therapie beim Th2-niedrigen neutrophilen Asthma: Tertiärprävention

Auch bei der neutrophilen Asthmaform versuchte man ASHMI anzuwenden (Srivastava et al. 2014). In einem murinen Mausmodell bewirkte die Gabe von ASHMI eine Hemmung der neutrophilen Atemwegsinfektion. Therapeutische Effekte waren assoziiert mit Reduktion von IL-8, TNF- α und IL-17.

Da neutrophiles Asthma klassischerweise nicht auf Kortison anspricht, testete man, wie in diesem Modell ASHMI im Vergleich zu Dexamethason die Neutrophilie beeinflusst:

Dexamethasonbehandlung verbesserte die Lungenfunktion, zum Unterschied von ASHMI, nicht. Dexamethason verbesserte die Eosinophilie, jedoch nicht die Neutrophilie, während ASHMI sowohl die neutrophile Prädominanz als auch die Eosinophilen reduzierte.

Dieses In-vitro-Modell zeigte auch, dass Ganoderic Acid C1, aus dem Bestandteil *Ganoderma lucidum* der Rezeptur, die TNF- α -Produktion der Makrophagen durch Unterdrückung der NF- κ B-Aktivität hemmte. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass ASHMI eine interessante Therapieoption auch für neutrophiles Asthma sein könnte.

Die bereits in ► Abschn. 7.4.2 erwähnte (Cheng et al. 2012) Rezeptur **Qingfei Xiaoyan Wan** zeigte gute Wirkung auf *Pseudomonas aeruginosa*-induzierte Bronchitis im Mausversuch (Hou et al. 2016). Vorbehandlung mit *Qingfei Xiaoyan Wan* reduzierte die Ausschüttung der Zytokine IL-6 und IL-8 sowie von TNF- α und RANTES. Im Vergleich zu nicht mit der Rezeptur vorbehandelten Mäusen wurde das Leukozytenrekrutment in der entzündeten Schleimhaut reduziert und Schleimhautödem und Nekrose hintangehalten. Arc-tigenin war, über Inaktivierung von NF- κ B, der stärkste antiinflammatorische Bestandteil.

Chinesische Medizin zu evaluieren ist eine Herausforderung, weil die Mechanismen oft unklar sind und die vielen Bestandteile einer Rezeptur viele unterschiedliche Effekte auslösen. Trotzdem hat die TCM-Arzneitherapie ein unglaubliches Repertoire an interessanten Therapieansätzen in der Pipeline, die erforscht werden müssen, damit sie die konventionelle Medizin bereichern können.

7.5 Akupunktur bei Allergien: Welche Evidenz gibt es ?

7.5.1 Akupunktur bei der allergischen Rhinitis

Die Effizienz der Akupunktur bei Allergien ist relativ gut erforscht und dokumentiert. Bereits 2002 bewertete ein WHO-Report die Akupunktur als „sufficient method“ für die Behandlung der allergischen Rhinitis (WHO 2002). Mehrere klinische Studien zeigten einen positiven Effekt der Akupunktur bei der perennialen allergischen Rhinitis. Eine Gruppe um Edzard Ernst (Lee et al. 2009) beschrieb 2009 in einem systematischen Review eine Evidenz für die Effektivität der Akupunktur bei perennialer Rhinitis, konnte diese jedoch bei saisonaler Rhinitis nicht nachweisen. Choi et al. (2013) publizierten 2013 eine Studie in *Allergy*, bei der sich der TNSS („total nasal symptom score“) bei 97 Verum-Akupunktur-Patienten mit allergischer Rhinitis gegenüber 94 Sham-Akupunktur-Patienten signifikant ($p = 0,03$) und hochsignifikant im Vergleich zu einer Wartelistengruppe ($p < 0,0001$) verbesserte. Als Conclusio wurde die Akupunktur bei allergischer Rhinitis von den Autoren als effektiv und sicher bezeichnet.

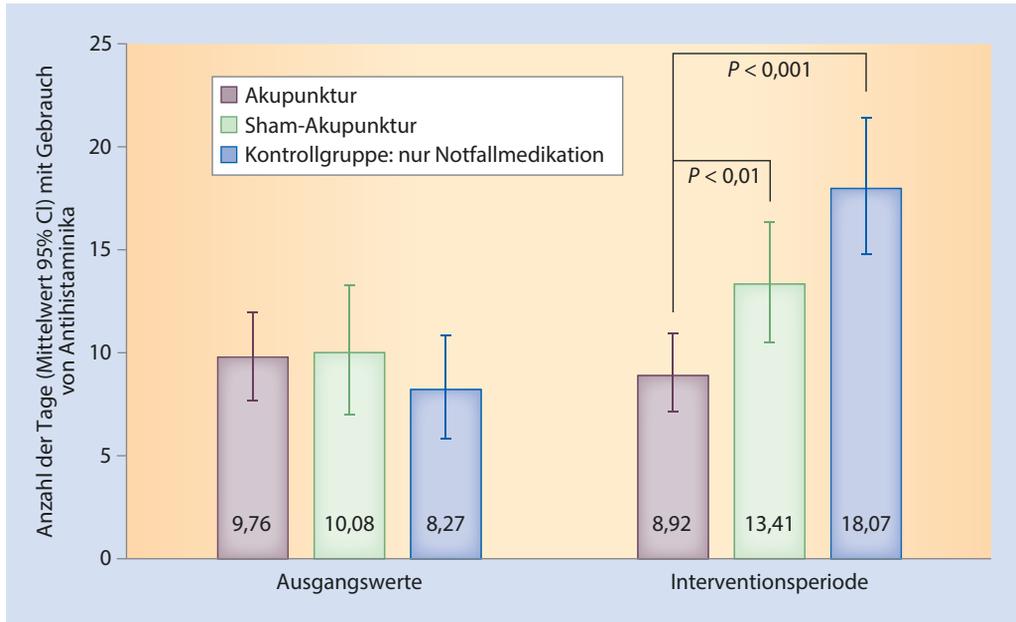
Benno Brinkhaus von der Charité in Berlin veröffentlichte in den *Ann Intern Med* 2013 (Brinkhaus et al. 2013) eine randomisierte Studie von 422 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis. 212 Patienten bekamen 12 Akupunkturbehandlungen innerhalb von 8 Wochen plus Notfallmedikation, 102 Patienten erhielten Sham-Akupunktur plus Notfallmedikation und 108 Patienten erhielten nur Notfallmedikation.

Nach 8 Wochen waren der RQLQ („rhinitis quality of life questionnaire“) und der RMS („rescue medication score“) in der Verumgruppe signifikant reduziert, verglichen mit der Sham-akupunkturierten Gruppe (jeweils $p < 0,001$) und der nicht akupunkturierten Gruppe ($p < 0,001$). Nach 16 Wochen zeigten sich keine Unterschiede. Bei einer Nachuntersuchung dieses Patientenkollektivs fand man heraus, dass die Verumgruppe auch signifikant weniger Antihistaminika verwendete als die Sham- und die Kontrollgruppe (s. ■ Abb. 7.19). 38 % der Akupunkturgruppe brauchten gar keine Antihistaminika während der saisonalen Belastung, im Vergleich zu 16 % der Kontrollgruppe, die nur Notfallmedikation erhielt (Adam et al. 2018).

In einer kleinen Studie von 2014 zeigte eine deutsche Arbeitsgruppe um Bettina Hauswald et al. (2014) im *J Allergy*, dass akupunkturierte Patienten mit Hausstaubmilbenallergie im Vergleich zu einer mit Loratadin behandelten Gruppe zu 87 % bzw. 67 % (resp.) eine Verbesserung der Symptome zeigten, die auch noch 10 Wochen nach Therapieende bei 80 % der Akupunkturgruppe nachzuweisen war, im Vergleich zu 0 % aus der Loratadin-Gruppe. Spannenderweise fand man auch eine Tendenz zu einer **vermehrten IL-10-Sekretion** in beiden Gruppen, die ebenfalls nach Beendigung der Therapie nur in der Akupunkturgruppe anhält.

2015 bestätigte eine Meta-Analyse von 13 Studien im *American Journal of Rhinology & Allergy* anhand von 2365 Patienten, dass die Akupunkturtherapie im Vergleich zu nicht akupunkturierten Kontrollgruppen zu signifikanten Verbesserungen der Nasen-Symptomen-Scores und zu Reduktionen der Medikamenteneinnahme und der IgE-Werte führte. Zusätzlich demonstrierten die Rhinitis Quality of Life Scores und die SF-36-Scores eine deutliche Effektivität der Akupunktur, bei keinerlei fatalen Nebenwirkungen oder schweren systemischen Reaktionen. Diese Meta-Analyse bescheinigte der Akupunktur, eine sichere und wertvolle Behandlungsoption für die Behandlung der allergischen Rhinitis zu sein (Feng et al. 2015).

7.5 · Akupunktur bei Allergien: Welche Evidenz gibt es ?



■ **Abb. 7.19** Vergleich des Antihistaminikabedarfs von Verum-Akupunktur, Sham-Akupunktur und Kontrollgruppe vor der Behandlung und während der Behandlungsphase in der Pollensaison (Adam et al. 2018).

Tage mit Antihistaminikabedarf (Mittelwert, 95 % CI). Akupunktur: violette Balken, Sham-Akupunktur: grüne Balken, Kontrollgruppe (nur Notfallmedikation): blaue Balken

2016 wurde nochmals anhand von 151 Patienten mit perennialer allergischer Rhinitis eine signifikante Reduktion der allergenspezifischen IgE-Werte nur in der Verum-Akupunktur Gruppe im Vergleich zu einer Sham- und einer nicht mit Akupunktur-behandelten Gruppe festgestellt. Auch klinische Symptome wie Nasenverstopfung, Juckreiz, Niesen, Augenjucken und Schlafqualität waren in der Verum-Akupunkturgruppe signifikant besser als in den Kontrollgruppen (McDonald et al. 2016).

➤ **Aufgrund dieser Datenlage wurde im Februar 2015 in den Clinical Practice Guidelines der American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation die Akupunktur als mögliche Therapie der allergischen Rhinitis empfohlen, insbesondere für Patienten, die an einer pharmakologischen Therapie nicht interessiert sind (Seidmann et al. 2015).**

7.5.2 Akupunktur beim Asthma bronchiale

Die Evidenzlage für Akupunktur bei Asthma bronchiale ist noch eher dürrig. Ein systematisches Review von 2015, das 7 Studien mit 410 asthmatischen Kindern einschloss, kam zu dem Schluss, dass der Effekt der Akupunktur noch unklar sei, obwohl einige Studien eine Verbesserung der PEF (Peak Expiratory flow), der PEF-Variabilität und des asthmaspezifischen Angst-Scores demonstrierten (Liu und Chien 2015). In einem systematisches Review von randomisierten kontrollierten Studien mit Laserakupunktur bei Asthma im Kindesalter fand Edzard Ernst 2012 (Zhang et al. 2012) aufgrund der heterogenen Studien und der schlechten methodologischen Qualität **keine überzeugende Evidenz, dass Akupunktur keine effektive Behandlung für kindliches Asthma darstelle (sic!)**.

Wie schon in ► Abschn. 7.3.2 beschrieben, führte auch meine eigene Gruppe eine Placebo-kontrollierte Studie mit Laserakupunktur in Kombination mit Probiotika bei asthmatischen Kindern durch (Stockert et al. 2007), bei der die PEF-Variabilität im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant verbessert werden konnte. Als exploratorisches Ergebnis fiel eine deutliche Reduktion der Tage mit akuten respiratorischen Infekten (1.14 vs. 2.66 $p = 0.18$) in den Wintermonaten November bis Februar, in denen diese Studie durchgeführt wurde, auf. Möglicherweise waren die relativ guten Ergebnisse auf die zusätzlich durchgeführte Therapie mit Probiotika zurückzuführen.

Aufhorchen ließen auch ganz aktuelle Studien aus 2017 und 2018. Zunächst konnte Laserakupunktur bei asthmatischen Kindern (12 Laserakupunkturtherapien innerhalb von 4 Wochen) die Lungenfunktion signifikant verbessern und die FENO-Konzentration (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid, als diagnostischen Verfahren zur Erkennung von pulmonalen Entzündungsprozessen) des Ausatemkondensates im Vergleich zu einer Sham-Laserakupunkturgruppe signifikant senken (Dabbous et al. 2017).

Auch eine Gruppe um Benno Brinkhaus et al. (2017) publizierte 2017 eine Studie, bei der 1445 Patienten mit Asthma entweder zu einer Akupunkturgruppe ($n = 184$) oder zu einer Kontrollgruppe ($n = 173$) mit Routinebehandlung randomisiert wurden. Zusätzlich wurde eine Gruppe beobachtet, die der Randomisierung nicht zustimmte und daraufhin trotzdem akupunktiert wurde ($n = 1088$). Im randomisierten Teil der Studie war Akupunktur mit einer Verbesserung des Asthma Quality of Life Scores und des SF-36 Scores nach 3 Monaten Therapie im Vergleich zur nicht akupunktierten Kontrollgruppe verbunden. Der Effekt hielt auch noch nach 6 Monaten an. Die nicht randomisierte, aber akupunktierte Gruppe zeigte ähnliche Verbesserungen wie die randomisierte Akupunkturgruppe. Die Ergebnisse dieser Untersuchung veranschaulichen, dass additive Akupunktur zur Standard-Asthmathherapie sowohl die asthma-spezifische als auch die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern kann.

Pathophysiologisch ist bekannt, dass der Akupunktur beim Asthma antientzündliche Effekte (Reduktion von IL-4) zugrunde liegen (Joos et al. 2000). Ein aktuelles murines Experiment (Dong et al. 2018) aus 2018 gab noch genauere Hinweise über die potenzielle Wirkweise der Akupunktur beim Asthma. Dong et al. demonstrierten an asthmatischen Mäusen, dass die Akupunktur die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-33 im Serum und die Th17-Zellen in der BAL im Vergleich zu unbehandelten asthmatischen Mäusen reduzierte. Klinisch ging diese Reduktion mit einer Verbesserung der Hyperreaktivität der Bronchien und der Schleimsekretion einher.

Zusammenfassend muss man trotzdem betonen, dass die Akupunktur beim Asthma noch mehr sauber durchgeführte Studien braucht, um als additive Therapie zur Behandlung nach GINA-Kriterien empfohlen werden zu können bzw. um einen ähnlich hohen Stellenwert zu bekommen wie die Akupunktur bei der allergischen Rhinitis.

Wesentlich besser dokumentiert ist die Wirkung der chinesischen Phytotherapie bei der Behandlung von Asthma bronchiale.

Das größte – bisher noch unentdeckte – Potenzial der TCM zur primären, sekundären und tertiären Prävention von Allergien liegt jedoch sicherlich bei der Vermeidung und Therapie von akuten Infekten. Hier könnte die TCM genau jene Lücke füllen, für die die Mainstream-Medizin so dringend eine Behandlungsmöglichkeit sucht, und die herkömmliche Therapie wunderbar ergänzen. Für diese Indikation ist die chinesische Phytotherapie wesentlich erfolgversprechender als die Akupunktur und deshalb soll das „Know how“ im nächsten Kapitel genauer erklärt werden.

Literatur

-
- Abt MC et al (2012) Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity* 37(1):158–170
- Adam D, Grabenhenrich L, Ortiz M, Binting S, Reinhold T, Brinkhaus B (2018) Impact of acupuncture on antihistamine use in patients suffering seasonal

- allergic rhinitis: secondary analysis of results from a randomised controlled trial. *Acupunct Med* 36(3):139–145. <https://doi.org/10.1136/acup-med-2017-011382>
- Akdiss CA et al (2013) Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 131(6):1479–1490
- Barr RG et al (2007) Aspirin and decreased adult-onset asthma: randomized comparisons from the physicians' health study. *Am J Respir Crit Care Med* 175(2):129–125
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E et al (2008) Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhino-conjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase three of the ISAAC programme. *Lancet* 372(9643):1039–1048. = Kap. 4: Ref. 272
- Beasley RW, Clayton T et al (2011) Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 183(2):171–178. = Kap. 4: Ref. 273
- Biesbroek G, Bosch AA, Wang X et al (2014) The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 190(3):298–308
- Blaho VA, Mitchell WJ, Brown CR (2008) Arthritis develops but fails to resolve during inhibition of cyclooxygenase 2 in a murine model of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 58(5):1485–1495
- Brinkhaus B et al (2013) Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis – a randomized trial. *Ann Intern Med* 185(4):225–234
- Brinkhaus B et al (2017) Acupuncture in patients with allergic asthma: a randomized pragmatic trial. *J Altern Complement Med* 23(4):268–277. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0357>
- van den Broek MFL et al (2018) Multifactorial inhibition of lactobacilli against the respiratory tract pathogen *Moraxella catarrhalis*. *Benefic Microbes* 10:1–12. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0101>
- Busse PJ, Schofield B, Birmingham N, Yang N, Wen MC, Zhang T, Srivastava K, Li XM (2010) The traditional Chinese herbal formula ASHMI inhibits allergic lung inflammation in antigen-sensitized and antigen-challenged aged mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104(3):236–246. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.12.006>
- Chan MM, Moore AR (2010) Resolution of inflammation in murine autoimmune arthritis is disrupted by cyclooxygenase-2 inhibition and restored by prostaglandin E2-mediated lipoxin A4 production. *J Immunol* 184(11):6418–6426
- Chang JS et al (2011) Liu-He-Tang inhibited plaque formation by human respiratory syncytial virus infection in cell lines of the human respiratory tract. *J Ethnopharmacol* 137(3):1149–1155
- Chang JS et al (2012) Ge-Gen-Tang has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol* 139(1):305–310. Auch Liu he tang hat anti-RSV Eigenschaften
- Chang JS et al (2013a) Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol* 145(1):146–151. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.043>. Epub 2012 Nov 1
- Chang JS et al (2013b) Xiao-Qing-Long-Tang (Shoseiryu-to) inhibited cytopathic effect of human respiratory syncytial virus in cell lines of human respiratory tract. *J Ethnopharmacol* 147(2):481–487
- Chen YS et al (2010) Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 45:1111–1120
- Cheng B, Hou Y, Wang L, Dong L, Peng J, Bai G (2012) Dual-bioactivity-based liquid chromatography-coupled quadrupole time-of-flight mass spectrometry for NF- κ B inhibitors and β 2AR agonists identification in Chinese Medicinal Preparation Qingfei Xiaoyan Wan. *Anal Bioanal Chem* 404(8):2445–2452. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6332-9>. Epub 2012 Sep 11
- Chinen T, Komai K, Muto G, Morita R, Inoue N, Yoshida H et al (2011) Prostaglandin E2 and SOCS1 have a role in intestinal immune tolerance. *Nat Commun* 2:190
- Choi SM et al (2013) A multicenter, randomized, controlled trial testing the effects of acupuncture on allergic rhinitis. *Allergy* 68(3):365–374
- Costa DJ et al (2014) Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind randomized, placebo controlled trial (GA2LEN Study). *Eur J Clin Nutr* 68(5):602–607
- Chunlian W, Heyong W et al (2014) Magnolol inhibits tumor necrosis factor- α -induced ICAM-1 expression via suppressing NF- κ B and MAPK signaling pathways in human lung epithelial cells. *Inflammation* 37(6):1957–1967
- Dabbous OA et al (2017) Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide. *Lasers Med Sci* 32(1):53–59. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2082-9>
- Dalli J, Serhan CN (2012) Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood* 120:e60–e72
- Das RR (2013) Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. *Biomed Res Int* 2013:1–10
- Diener HC et al (2008) Pro-Kopf-Verbrauch von Schmerzmitteln: Eine Erhebung in neun Ländern über 20 Jahre - 1985 bis 2005. *Pharm Ztg* 153(37):72–79

- Dong M et al (2018) Regulation of the IL-33/ST2 pathway contributes to the anti-inflammatory effect of acupuncture in the ovalbumin-induced murine asthma model. *Acupunct Med.* <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011377>. pii: acupmed-2017-011377
- Feleszko W, Jaworska J et al (2007) Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T-regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 37(4):498–505
- Feng YC (2013) Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol* 148(2):466–473. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.040>. Epub 2013 Apr 30
- Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, Li H (2015) Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 29(1):57–62. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4116>
- Fiore C et al (2008) Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res* 22(2):141–148
- Forsythe P (2011) Probiotics and lung disease. *Chest* 139(4):901–908
- Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD (2005) Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J Immunol* 174:5033–5039. = Kap. 6: Ref. 160
- Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM (1999) Protective effects of inhaled PGE2 on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:31. = Kap. 6: Ref. 39
- Geng Y, Wang W (2016) Effects of Traditional Chinese Medicine herbs for tonifying Qi and kidney, and replenishing spleen on intermittent asthma in children aged 2 to 5 years old. *J Tradit Chin Med* 36(1):32–38
- Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA (1999) Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 5:698–701
- Giovanni M et al (2007) A randomized, prospective double blind controlled trial on effects of long-termed consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 62(2):215–220
- Griffiths CE, Dearman RJ, Cumberbatch M, Kimber I (2005) Cytokines and Langerhans cell mobilisation in mouse and man. *Cytokine* 32:67–70
- Gwak NG et al (2015) Xanthii Fructus inhibits allergic response in the ovalbumin-sensitized mouse allergic rhinitis model. *Pharmacogn Mag* 11(Suppl 2):S352–S361
- Hagenlocher Y, Berheim I et al (2013) Cinnamon extract inhibits degranulation and de novo synthesis of inflammatory mediators in mast cells. *Allergy* 68(4):490–497
- Hagenlocher Y, Kießling K et al (2015) Cinnamaldehyde is the main mediator of cinnamon extract in mast cell inhibition. *Eur J Nutr* 54(8):1297–1309
- Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I (2013) Anti-infective properties of bacteriocins: an update. *Cell Mol Life Sci CMLS* 70:2947–2967
- Hao Q et al (2015) Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD006895
- Hartert TV, Dworski RT, Mellen BG et al (2000) Prostaglandin E(2) decreases allergen-stimulated release of prostaglandin D(2) in airways of subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1):637–640
- Hashimoto K et al (2005) Cyclooxygenase inhibition augments allergic inflammation through CD4-dependent, STAT6-independent mechanisms. *J Immunol* 174:525
- Hauswald B et al (2014) The effectiveness of acupuncture compared to loratadine in patients allergic to house dust mites. *J Allergy* 2014:654632. <https://doi.org/10.1155/2014/654632>. Epub 2014 June 5
- Hong SH et al (2003) Inhibitory effects of Xanthii fructus extract on mast cell-mediated allergic reaction in murine model. *J Ethnopharmacol* 88(2–3):229–234
- Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H (2001) Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 8:593–597. <https://doi.org/10.1128/CDLI.8.3.593-597>
- Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H (2002) Augmentation of cellular immunity and reduction of influenza virus titer in aged mice fed *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 9:105–108. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.1.105-108.2002>
- Hou LJ, Xin HT (2000) Progress in immunopharmacologic study of Yupingfeng powder. *CJIM* 6:157. <https://doi.org/10.1007/BF02970605>
- Hou Y, Cheng B, Zhou M, Fang R, Jiang M, Hou W, Bai G (2014) Searching for synergistic bronchodilators and novel therapeutic regimens for chronic lung diseases from a traditional Chinese medicine, Qingfei Xiaoyan Wan. *PLoS One* 9(11):e113104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113104>
- Hou Y, Nie Y, Cheng B, Tao J, Ma X, Jiang M, Gao J, Bai G (2016) Qingfei Xiaoyan Wan, a traditional Chinese medicine formula, ameliorates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung inflammation by regulation of PI3K/AKT and Ras/MAPK pathways. *Acta Pharm Sin B* 6(3):212–221. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.03.002>. Epub 2016 Mar 22
- Hsu CH et al (2005) Efficacy and safety of modified Mai-Men-Dong-Tang for treatment of allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 16:76–81
- Huang Y, Wu T, Zeng L, Li S (2012) Chinese medicinal herbs for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004877

- Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB (1999) The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 20:528
- Ichinohe T, Lee HK, Ogura Y, Flavell R, Iwasaki A (2009) Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. *J Exp Med* 16:79–87
- Ichinohe T et al (2011) Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(13):5354–5359
- IMS Health Institut für medizinische Statistik (2015) DPMÖ/DPMÖK Sonderstudie für das Umweltbundesamt: Arzneimittelverbrauch 2014 Wien Österreich. http://www.umweltbundesamt.at/news_160823
- Iwasaki A, Medzhitov R (2004) Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 5:987–995
- Jayaprakasam B, Yang N, Wen MC, Wang R, Goldfarb J, Sampson H, Li XM (2013) Constituents of the anti-asthma herbal formula ASHMI(TM) synergistically inhibit IL-4 and IL-5 secretion by murine Th2 memory cells, and eotaxin by human lung fibroblasts in vitro. *J Integr Med* 11(3):195–205
- Jiang L (2013) Chinese medicinal herbs for influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004559. <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Jiang RS et al (2012) Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 26(4):293–297
- Joetham A, Takeda K, Takada K, Taube C, Miyahara N, Matsubara S et al (2007) Naturally occurring lung CD4(+)CD25(+) T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF-beta. *J Immunol* 178(3):1433–1442
- Joos S et al (2000) Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med* 6:519–525
- Jurak LM, Xi Y, Landgraf M, Carroll ML, Murray L, Upham JW (2018) Interleukin 33 selectively augments rhinovirus-induced type 2 immune responses in asthmatic but not healthy people. *Front Immunol* 9:1895. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01895>. eCollection 2018
- Kamal TF, Srivastava K et al (2010) Pharmacology and immunological mechanisms of an herbal medicine, ASHMI™ on allergic asthma. *Phytother Res* 24(7):1047–1055
- Karimi K et al (2009) *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 177(3):186–193
- Kawase M, He F, Kubota A, Harata G, Hiramatsu M (2010) Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol* 51:6–10. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2010.02849.x>
- Kelly-Pieper K, Patil SP, Busse P, Yang N, Sampson H, Li XM, Wisnivesky JP, Kattan M (2009) Safety and tolerability of an antiasthma herbal Formula (ASHMI) in adult subjects with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation phase I study. *J Altern Complement Med* 15(7):735–743
- Kim HM et al (1999) Magnoliae flos inhibits mast cell-dependent immediate-type allergic reactions. *Pharmacol Res* 39(2):107–111
- Kloepfer KM et al (2014) Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 133(5):1301–1307
- Kobayashi N, Saito T, Uematsu T, Kishi K, Toba M, Kohda N, Suzuki T (2011) Oral administration of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 11(2):199–203
- Kong SK et al (2016) Aspirin induces IL-4 production: augmented IL-4 production in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Exp Mol Med* 48(1):e202
- Kumpu U et al (2015) Effect of live and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG on experimentally induced rhinovirus colds: randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Benefic Microbes* 6(5):631–639. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0164>. Epub 2015 Aug 31
- Kunikata T et al (2005) Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nat Immunol* 6(5):524–531. Epub 2005 Apr 3=Kap. 6: Ref. 66
- Kunkel SL, Chensue SW, Phan SH (1986) Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin 1 production. *J Immunol* 136(1):186–192
- Laouini D, Elkhali A, Yalcindag A et al (2005) COX-2 inhibition enhances the TH2 immune response to epicutaneous sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 116(2):390–396
- Lau KM, Lee KM et al (2008) Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J Ethnopharmacol* 118(1):79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.03.018>. Epub 2008 Mar 30
- Lauffer AS, Metlay JP, Gent JF et al (2011) Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *MBio* 2(1):e00245–e00210
- Lee MS et al (2009) Acupuncture for allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102(4):269–279
- Lee YN, Youn HN, Kwon JH, Lee DH, Park JK, Yuk SS et al (2013) Sublingual administration of *Lactobacillus rhamnosus* affects respiratory immune responses and facilitates protection against influenza virus infection in mice. *Antivir Res* 98:284–290. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.013>

- Levy BD, Serhan CN (2014) Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol* 76:467–492
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN (2001) Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2(7):612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>. = Kap. 6: Ref. 129
- Leyer GJ et al (2009) Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 124(2):e172–e179
- Li J, Zhang F, Li J (2015) The immunoregulatory effects of traditional Chinese medicine on treatment of asthma or asthmatic inflammation. *Am J Chin Med* 43(6):1059–1081
- Lin TY et al (2013) Effect on probiotics on allergic rhinitis in Df,Dp or dust sensitive children: a randomized double blind controlled trial. *Indian Pediatr* 50:209–1356
- Lin J, Zhang Y, He C, Dai J (2018) Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 54:953–961
- Liu CF, Chien LW (2015) Efficacy of acupuncture in children with asthma: a systematic review. *Ital J Pediatr* 41:48. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0155-1>
- Liu Q et al (2013) Jiawei-Yupingfeng-Tang, a Chinese herbal formula, inhibits respiratory viral infections in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* 150(2):521–528. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.056>. Epub 2013 Sep 16
- Liu C et al (2015) Ganoderic acid C1 isolated from the anti-asthma formula, ASHMI™ suppresses TNF- α production by mouse macrophages and peripheral blood mononuclear cells from asthma patients. *Int Immunopharmacol* 27(2):224–231
- Lohner S et al (2014) Prebiotics in healthy children für prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 72(8):523–523
- Lopez-Exposito I, Castillo A et al (2011) Chinese herbal extract of *Rubia cordifolia* and *Dianthus superbus* suppress IgE production and prevent peanut-induced anaphylaxis. *Chin Med* 6:35
- López-Expósito I, Srivastava KD, Birmingham N, Castillo A, Miller RL, Li XM (2015) Maternal Antiasthma Simplified Herbal Medicine Intervention therapy prevents airway inflammation and modulates pulmonary innate immune responses in young offspring mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114(1):43–51
- Luoto R et al (2014) Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 133(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.020>. Epub 2013 Oct 13
- MacKenzie KF, Clark K, Naqvi S, McGuire VA, Noehren G, Kristariyanto Y et al (2013) PGE(2) induces macrophage IL-10 production and a regulatory-like phenotype via a protein kinase A-SIK-CRTC3 pathway. *J Immunol* 190(2):565–577
- Maderna P (2009) 4, Godson C. Lipoxins: resolutionary road. *Br J Pharmacol* 158:947–959
- Maeda N, Nakamura R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Kase T et al (2009) Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int Immunopharmacol* 9:1122–1125. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.04.015>
- Markworth JF et al (2013) Human inflammatory and resolving lipid mediator responses to resistance exercise and ibuprofen treatment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Phys* 305(11):R1281–R1296
- Martinon F (2008) Detection of immune danger signals by NALP. *J Leukoc Biol* 83(3):507–511
- McDonald JL, Smith PK, Smith CA, Changli Xue C, Golianu B, Cripps AW, Mucosal Immunology Research Group (2016) Effect of acupuncture on house dust mite specific IgE, substance P, and symptoms in persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 116(6):497–505. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.04.00>
- Miraglia Del Giudice M et al (2017) Bifidobacterium mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. *Ital J Pediatr* 43(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0340-5>
- Mozhina NV et al (2008) Isolation and properties of *Serratia proteamaculans* 94 cysteine protease. *Russ J Bioorganic Chem* 34(3):274–279
- Nagai T et al (2004) Anti-allergic activity of a Kampo (Japanese herbal) medicine Sho-seiryu-ti (Xiao-Qing-Long-Tang) on airway inflammation in a mouse model. *Int Immunopharmacol* 4(10–11):1353–1365
- Nagai T et al (2011) Proteomic analysis of anti-inflammatory effects of a Kampo (Japanese herbal) medicine „Sho-seiryu-to (Xiao-Qing-Long-Tang)“ on airway inflammation in a mouse model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011:604196
- Nagalingam NA, Cope EK, Lynch SV (2013) Probiotic strategies for treatment of respiratory diseases. *Trends Microbiol* 21(9):485–492. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.04.008>. Epub 2013 May 23
- Nakata J, Kondo M, Tamaoki J et al (2005) Augmentation of allergic inflammation in the airways of cyclooxygenase-2-deficient mice. *Respirology* 10(2):149–156
- Norris PC, Gosselin D, Reichart D, Glass CK, Dennis EA (2014) Phospholipase A2 regulates eicosanoid class switching during inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(35):12746–5. = Kap. 6: Ref. 127
- Oh JE et al (2016) Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(6):E762–E771
- Ostroukhova M, Seguin-Devaux C, Oriss TB, Dixon-McCarthy B, Yang L, Ameredes BT et al (2004) Tole-

- rance induced by inhaled antigen involves CD4(+) T cells expressing membrane-bound TGF-beta and FOXP3. *J Clin Invest* 114:28–38
- Patil S, Zhuge J, Wen MC, Bolleddula J, Doddaga S, Goldfarb J, Sampson HA, Li XM (2013) Phytother Res. *Glycyrrhiza uralensis* flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit memory Th2 responses in vitro and in vivo. *Phytother Res* 27(9):1381–1391. <https://doi.org/10.1002/ptr.4862>. Epub 2012 Nov 19
- Pavord ID, Tattersfield AE (1995) Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2. *Lancet* 345(8947):436–438. = Kap. 6: Ref. 33
- Peebles RS Jr, Dworski R, Collins RD et al (2000) Cyclooxygenase inhibition increases interleukin 5 and interleukin 13 production and airway hyperresponsiveness in allergic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 162:676–686
- Peebles RS Jr, Hashimoto K, Sheller JR et al (2005) Allergen-induced airway hyperresponsiveness mediated by cyclooxygenase inhibition is not dependent on 5-lipoxygenase or IL-5, but is IL-13 dependent. *J Immunol* 175(12):8253–8259
- Peebles RS, Hashimoto K, Morrow JD et al (2002) Selective cyclooxygenase-1 and-2 inhibitors each increase allergic inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 165(8):1154–1160
- Platts-Mills TA (2015) The Allergy Epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol* 136(1):3–13
- Predy GN et al (2005) Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *CMAJ* 173(9):1043–1048
- Rad JS et al (2013) *In-vitro* antioxidant and antibacterial activities of *Xanthium strumarium* L. extracts on methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Anc Sci Life* 33(2):109–113
- Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Frank DN (2016) The sinonasal bacterial microbiome in health and disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 24(1):20–25. Review
- Reye RDK et al (1963) Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 2:749–752
- Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA et al (2011) The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 20(332):974–977. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>
- Samuelsson B (1982) Les Prix Nobel: Nobel prizes, presentations, biographies and lectures. Almqvist & Wiksell, Stockholm. From studies of biochemical mechanisms to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes and leukotrienes, S 153–174
- Schamberger GP, Diez-Gonzalez F (2002) Selection of recently isolated colicinogenic *Escherichia coli* strains inhibitory to *Escherichia coli* O157:H7. *J Food Prot* 65:1381–1387
- Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN (2007) Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447:869–874. = Kap. 6: Ref. 163
- Seida JK et al (2011) North American (*Panax quinquefolius*) and Asian Ginseng (*Panax Ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011:282151
- Seidmann MD et al (2015) Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(1 Suppl):S1–S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>
- Sekita Y, Murakami K et al (2017) Antibiofilm and anti-inflammatory activities of *Houttuynia cordata* decoction for oral care. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:2850947
- Serhan CN (2014) Novel Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510:92–101. = Kap. 6: Ref. 173
- Serhan CN, Savill J (2005) Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6:1191–1197
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA et al (2007) Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 21(2):325–332. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev>
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE (2008) Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 8(5):349–361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>
- Serhan CN et al (2011) Novel pro-resolving aspirin-triggered DHA pathway. *Chem Biol* 18(8):976–987. = Kap. 6: Ref. 204
- Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD (2015) Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(2):a016311. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>
- Shergis JL et al (2016) Herbal medicine for adults with asthma: a systematic review. *J Asthma* 53(6):650–659
- Shinomiya S et al (2001) Regulation of TNFalpha and interleukin-10 production by prostaglandins I(2) and E(2): studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists. *Biochem Pharmacol* 61:1153–1116. = Kap. 6: Ref. 72
- Sordillo JE et al (2015) Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 135(2):441–448. = Kap. 4: Ref. 275
- Spacova I, Petrova MI, Fremau A et al (2018) Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamno-*

- sus GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model 74(1):100–110
- Srivastava K, Zhang TF et al (2010) ASHMI induced long lasting tolerance to allergen exposure in an asthma model is interferon- γ but not TGF- β dependent. *Clin Exp Allergy* 40(11):1678–1688
- Srivastava K, Sampson HA, Emala CW Sr, Li XM (2013) The anti-asthma herbal medicine ASHMI acutely inhibits airway smooth muscle contraction via prostaglandin E2 activation of EP2/EP4 receptors. *Am J Phys Lung Cell Mol Phys* 305(12):L1002–L1010. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00423.2012>. Epub 2013 Oct 25
- Srivastava KD, Dunkin D, Liu C, Yang N, Miller RL, Sampson HA, Li XM (2014) Effect of Antiasthma Simplified Herbal Medicine Intervention on neutrophil predominant airway inflammation in a ragweed sensitized murine asthma model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(4):339–347.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.01.021>
- Stockert K et al (2007) Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine. *Pediatr Allergy Immunol* 18:160–166
- Stumm CL, Wettlaufer SH, Jancar S et al (2011) Airway remodeling in murine asthma correlates with a defect in PGE2 synthesis by lung fibroblasts. *Am J Phys Lung Cell Mol Phys* 301(5):L636–L644
- Surth YJ et al (2011) 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, an electrophilic lipid mediator of anti-inflammatory and pro-resolving signaling. *Biochem Pharmacol* 82(10):1335–1351
- Teo SM, Mok D, Pham K et al (2015) The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 17:704–715
- Teufelsberger AR et al (2018) The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by *Staphylococcus aureus*-derived serine protease-like protein D. *J Allergy Clin Immunol* 141(2):549–559.e7
- Thomsen SF, Kyvik KO, Skadhauge LR, Steffensen I, Backer V (2009) Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of adult-onset asthma: a population-based follow-up study. *Clin Respir J* 3(2):82–84
- Tomosada Y et al (2013) Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol* 14:40. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-14-4>. Published online 2013 Aug 15
- Turner RB et al (2017) Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – a randomised controlled trial. *Benefic Microbes* 8(2):207–215
- Villena J, Chiba E, Tomosada Y, Salva S, Marranzino G, Kitazawa H et al (2012) Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). *BMC Immunol* 13:53. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-53>
- Vissing NH, Chawes BL, Bisgaard H (2013) Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 188(10):1246–1252
- Wall EA, Zavzavadjian JR, Chang MS, Randhawa B, Zhu X, Hsueh RC, Liu J, Driver A, Bao XR, Sternweis PC et al (2009) Suppression of LPS-induced TNF- α production in macrophages by cAMP is mediated by PKA-AKAP95-p105. *Sci Signal* 2:ra28
- Wang G et al (2006) Effects of *Astragalus membranaceus* in promoting T-helper cell type 1 polarization and interferon- γ production by up-regulating T-bet expression in patients with asthma. *Chin J Integr Med* 12:262–267
- Wang L, Zhang RM et al (2010) Chinese herbs in treatment of influenza: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respir Med* 104(9):1362–1369
- Wang C et al (2011) Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial. *Ann Intern Med* 158(4):217–225
- Wang S, Charbonnier LM, Noval Rivas M, Georgiev P, Li N, Gerber G et al (2015) MyD88 adaptor-dependent microbial sensing by regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism. *Immunity* 18(4):289–303
- Wang S, Tang Q, Qian W, Fan Y (2012) Meta-analysis of clinical trials on traditional Chinese herbal medicine for treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2012; 67(5): 583–592
- Wen MC, Wei CH, Hu ZQ, Srivastava K, Ko J, Xi ST, Mu DZ, Du JB LGH, Wallenstein S, Sampson H, Kattan M, Li XM (2005) Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 116(3):517–524
- WHO (2002) Acupuncture-review and analysis of reports on controlled clinical trials. WHO, Geneva
- Yamada H et al (1998) In vivo antiinfluenza virus activity of Kampo medicine Sho-seiryu-to through mucosal immune system. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 20(3):185–192
- Yan Y et al (2018) Wentong decoction cures allergic bronchial asthma by regulating the apoptosis imbalance of EOS. *Chin Med* 13:21. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0180-2>
- Yang N et al (2013a) Glycyrrhiza uralensis flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI, inhibit memory Th2 responses in vitro and in vivo. *Phytother Res* 27(9):1381–1391. <https://doi.org/10.1002/ptr.4862>
- Yang N, Liang B, Srivastava K, Zeng J, Zhan J, Brown L, Sampson H, Goldfarb J, Emala C, Li XM (2013b) The *Sophora flavescens* flavonoid compound trifolirhin-

- zin inhibits acetylcholine induced airway smooth muscle contraction. *Phytochemistry* 95:259–267. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.07.023>. Epub 2013 Aug 27
- Yang SH, Yu CL, Chen YL, Chiao SL, Chen ML (2010) Traditional Chinese medicine, Xin-yi-san, reduces nasal symptoms of patients with perennial allergic rhinitis by its diverse immunomodulatory effects. *Int Immunopharmacol* 10(8):951–8
- Yasui H, Kiyoshima J, Hori T (2004) Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 11:675–679
- Zelaya H, Tada A, Vizoso-Pinto MG, Salva S, Kanmani P, Aguero G et al (2015) Nasal priming with immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates inflammation-coagulation interactions and reduces influenza virus-associated pulmonary damage. *Inflamm Res* 64(8):589–602
- Zhang J, Li X, Xu J, Ernst E (2012) Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Asthma* 49(7):773–777. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.691194>. Epub 2012 Aug 9
- Zhang HP et al (2018) Chinese herbal medicine formula for acute asthma: a multi-center, randomized, double-blind, proof-of-concept trial. *Respir Med* 140:42–49
- Zhong-Jing Z (1997) Shang Han Lun – Abhandlung über fieberhafte, durch Kälte verursachte Erkrankungen. Verlag f. Ganzheitl. Med. ISBN 10: 392734418437
- Zhou W et al (2014) Cyclooxygenase inhibition abrogates aeroallergen-induced immune tolerance by suppressing prostaglandin I2 receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):698–705. = Kap. 6: Ref. 78