



Verhaltensstörungen und neuropsychiatrische Erkrankungen – eine wichtige Verbindung zu humanpathogenen Erregern und symbiotischen Bakterien

von Maurizio Italiano MD, MFHom, Psychotherapeut

Die Verbindungen zwischen Verhaltensstörungen und Mikroorganismen sind derzeit von zunehmenden wissenschaftlichen Interesse. Abgesehen von den unvermeidbaren Auswirkungen von systemischen Entzündungen und Infektionen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) (1; 2), wurde die Korrelation zwischen Entzündungsreaktionen und Verhaltensstörungen (Asthenie, Depressionen, kognitive Verschlechterungen) zu lange unterschätzt (3).

Obwohl diese Theorie unter Forschern inzwischen anerkannt ist, müssen praktische Ärzte und Kliniker dies erst noch weiter „verdauen“. Erhöhte Entzündungsmarker (z.B. IL-6, C-reaktives Protein) korrelieren eindeutig mit Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten und emotionalen Störungen (4).

Unglücklicherweise ist diese Erkenntnis noch nicht im Praxis- bzw. Klinikalltag angekommen, es sei denn, die Symptome können bekannten Neurotoxinen (z.B. Botulinumtoxin, Tetanustoxin) oder solchen Toxinen, welche auch neurotoxisch wirken können (z.B. Perfringolysin, Alphahämolyysin) (5; 6; 7) oder neurologischen Erkrankungen wie der *Herpes simplex* Enzephalitis, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (spongiforme Enzephalopathie durch Prione) oder der HIV-assoziierte Demenz zugeordnet werden (8; 9; 10). Die Neurosyphilis, hervorgerufen durch *Treponema pallidum*, war früher eine häufige Diagnose. Die klinischen Manifestationen waren demenzähnliche Symptome, Niedergeschlagenheit/Depressionen, Wahnideen, Halluzinationen bis hin zu psychotischen Symptomen (11; 12; 13). Jedoch wird nur dann,

wenn eine Infektion nachgewiesen wurde, eine Beteiligung der Infektion an den oben genannten Symptomen in Erwägung gezogen. Ein Umkehrschluss, ausgehend von der Verhaltensstörung hin zur Infektion, findet normalerweise nicht statt. Daher ist es das Ziel dieses Artikels, dem aufmerksamen Leser zu erläutern, dass alle Entzündungen einen Einfluss auf das emotionale/kognitive Verhalten ausüben und dass es einen direkten Zusammenhang zwischen den Mikroorganismen (welche unseren Körper besiedeln) und der neuroimmunologischen Balance gibt.

Diese Korrelation (laut Claude Bernard (14) und der angeblichen Aussage Pasteurs auf seinem Sterbebett) muss immer zusammen mit einer Veränderung des inneren Milieus betrachtet werden, da diese mit der Vorherrschaft einer oder mehrerer Mikroorganismen einhergeht. Im Verlauf der Zeit, wenn das Ungleichgewicht des inneren Milieus weiter anhält, können diese Mikroorganismen ihre pathogenen Merkmale exprimieren. Die klinischen und subklinischen Symptome, die daraus entstehen, zeigen sich auf allen anthropologischen Ebenen, demnach auch auf der emotionalen/kognitiven Ebene.

Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass eine überwiegende Mehrheit der Bakterien und Pilze bereits Bestandteil unseres Körpers und der Umwelt sind. Entweder in der klassischen morphologischen Form (mit einer normalen Zellwand) oder als Mykoplasmen-ähnliche Form (L-Form), welche auch als zellwandfreie Form („cell wall deficient form – CWD) bezeichnet wird (15; 16; 17).

In einem mikrobiologischen Labor können diese zellwandfreien Formen jedoch mit Standarduntersuchungsverfahren nicht nachgewiesen werden. CWDs benötigen spezielle, hypertone Nährmedien (im Körper liegen die CWDs häufig intrazellulär vor) und spezielle Färbemethoden, wie z.B. die Kinyoun-Färbung oder die Identifizierung mittels Immunfluoreszenz. Die äußere Membran der CWDs enthält mehr Lipide, als die Membran der klassischen morphologischen Form (die Sterine können jedoch nur aus der Umwelt aufgenommen und nicht synthetisiert werden) und eine modifizierte Polysaccharidstruktur, welche sich von der klassischen Form unterscheidet und eine veränderte Immunogenität aufweist (18). Bedingt durch ihr ubiquitäres, vorwiegend intrazelluläres Vorkommen (in Erythrozyten, Leukozyten, Epithelzellen, endokrinen Zellen, etc.) und dem proinflammatorischen Potential durch die veränderte Homöostase, ist es leicht verständlich, dass CWDs bereits von Beginn an der Aufrechterhaltung von Entzündungszuständen involviert sind, welche das ZNS beeinflussen.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Mikroorganismen und Verhaltensänderungen hat die internationale Literatur durchaus die Verbindung zwischen dem Darmmikrobiom (Human Gut Microbiota (HGM) – die Bakterien des Intestinaltraktes), seiner „Störung“ und der Aktivität des ZNS entdeckt (19; 20). Die Menge des genomischen Materials der HGM ist um das 100fache größer, als das menschliche Genom (21).

Eine adäquate Kolonisierung des Darms beinhaltet, bereits in den ersten Lebenstagen eines Säuglings, eine korrekte Entwicklung des Immun- und des endokrinen Systems, aber auch des gesamten Nervensystems. Sie schließt den Schutz gegen die Entwicklung infektiöser-entzündlicher Erkrankungen und Verhaltensstörungen mit ein, welche teilweise durch eine Modulation des enterischen Nervensystems (ENS) und der Aktivität des *Nervus vagus* bedingt sind (3).

Die von den Eingeweiden kommenden, sensorischen Reize des *Nervus vagus* erreichen den *Nucleus tractus solitarii* (NST) und werden von hier aus an verschiedene Gebiete im ZNS, inkl. *Cortex* und *Medulla oblongata* (verlängerte Mark) weitergeleitet. Die Neuronen der rostral ventrolateralen Medulla (RVLM) repräsentieren den afferenten Hauptinput zum *Locus caeruleus*, welcher diese zu verschiedenen Hirnrindenarealen weiterleitet, welche mit Verhaltensreaktionen, Stress und affektiven Störungen assoziiert sind. Der *Locus caeruleus* wird auch als Hauptregion für die Einordnung einer Stressantwort betrachtet. Eine abnormale Stimulation dieser Reizwege kann Ängste und Panikattacken oder Depressionen auslösen (22; 23; 24). Experimentelle Vagotomien konnten zeigen, dass die angstlösende oder antidepressive Wirkung von Probiotika abnimmt, wenn diese afferente Reizleitung unterbrochen ist (41).

Da die Kommunikation zwischen ZNS und Darmsystem bidirektional ist, ist es sehr wichtig den afferenten Aspekt zu betonen, welcher die Modulation der Zytokine und eine generelle Modulation der Immunantwort höhere Nervenfunktionen, wozu auch die Stimmungslage gehört, beeinflusst (25). Die Darmflora ist in der Lage, verschiedene neuroaktive Moleküle zu bilden, wie z.B. γ -Aminobuttersäure (GABA), Serotonin, Melatonin, Histamin und Acetylcholin und gasförmige Verbindungen

wie Stickstoffmonoxid (NO durch Laktobazillen) und Schwefelwasserstoff (H_2S , z.B. durch Streptokokken, Enterokokken, *Prevotella* spp. (26) und *Desulfovibrio* spp. (27)). Schwefelwasserstoff, in physiologischen Mengen, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Blutkreislaufs, des arteriellen Drucks, der Körpertemperatur, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HPA), aber auch als Neuromodulator der Darmmotorik und, auf zentraler Ebene, erhöht Schwefelwasserstoff die Reaktion des postsynaptischen NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptors und fördert damit eine „Langzeit-Potenzierung“, welche für die Gedächtnisbildung und Lernprozesse wichtig ist (28).

Eine Eubiose ist von besonderer Bedeutung, da ein hoher Gehalt an Schwefelwasserstoff die mitochondriale Enzymaktivität inhibiert, was die Entstehung eines chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS) oder CFS-ähnlichen Symptomen, wie auch Kopfschmerzerkrankungen, Schlafstörungen, Photophobie, Gedächtnisstörungen und Gleichgewichtsstörungen begünstigt (19). Übereinstimmend mit einigen Autoren, sollte ein horizontaler Gentransfer in Erwägung gezogen werden, welcher die Bildung und Nutzung von denselben Molekülen mit einer neuroendokrinen Funktion (z.B. Katecholamine, GABA) bewirkt. Dies führt dann zu einem Einfluss der Mikroorganismen auf die Kommunikation und Sensibilisierung im neuroendokrinen System (29). Die Mikrobiota ist, durch verschiedene afferente Wege, in der Lage die enterozeptive viszerale Empfindlichkeit zu beeinflussen, was wiederum die Stimmungslage verändert und Verhaltensstörungen lindert oder verhindern kann (30). Einer der Hauptwege führt wahrscheinlich über primär intrinsische, afferente Neuronen des Intestinums (IPAN, Intrinsic Primary Afferent Neurons), welche zum Auerbach Plexus gehören, der Bestandteil des enteralen Nervensy-

stems ist. IPANs sind chemosensitiv und reagieren auf bakterielle Neuroaktivität.

Bei einigen Probiotika konnte klar gezeigt werden, dass sie eine schmerzlindernde Wirkung haben und die Fähigkeit besitzen, über einen pseudo-affektiven Weg die Schmerzantwort zu modulieren (z.B. *Lactobacillus (L.) rhamnosus* (38), *L. acidophilus* (31), *L. paracasei* (32)). Dabei ist es wichtig zu wissen, dass, um die Balance wiederherzustellen, nicht notwendigerweise ganze und lebende Probiotika verwendet werden müssen. Einige Bestandteile der Zellmembran oder Stoffwechselprodukte sind ausreichend, um diesen Prozess auszulösen. Bei Experimenten mit *L. rhamnosus* führte die Gabe entweder einer lebenden oder einer inaktivierten Kultur, in beiden Fällen zu den gleichen Ergebnissen (31). An dieser Stelle wäre es sinnvoll, dass obige Experiment zu überdenken, da ein Beweis möglicherweise nur ein Nebenprodukt einer kulturellen oder prozesstechnischen Aufbereitung war. Die Auswertung der Daten lässt keine eindeutige Interpretation zu, berücksichtigt man die Kenntnisse über CWDs oder L-Formen und über die Unwirksamkeit verschiedener Sterilisationsprozesse, welche diese Abtöten sollen (33).

Die Ergebnisse verschiedener Studien an Meerschweinchen zeigen deutlich, dass eine adäquate Besiedlung durch die Mikrobiota wichtig ist für eine gesunde Entwicklung des neuroendokrinen Immunsystems, eine bessere Anpassung an belastende Reize, die Entwicklung bestimmter Hirnregionen (z.B. präfrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus), die Produktion von Neurotrophinen wie dem BDNF (brain-derived neurotrophic factor) und folglich auch für das Verhalten (34; 35). Ein niedriger Spiegel an BDNF korreliert mit Depressionen. Bei suicidalen Patienten, wo eine Depression vorlag, wurde postmortal im Hippocampus ein deutlicher Mangel



an BDNF nachgewiesen (36; 37). In der Literatur, aber auch in klinischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass eine Eubiose mit einer Verbesserung der affektiven/emotionalen Aspekte korreliert, welche häufig bei chronisch entzündlichen Erkrankungen vorkommen (z.B. bei rheumatoider Arthritis, Asthma, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

Probiotika können hier sehr hilfreich bei der Reduzierung von Ängsten, Depressionen und anderen Verhaltensstörungen sein. Es gibt viele Hinweise, dass *Lactobacillus rhamnosus* (38) bei der Reduzierung von Ängsten und Depressionen erfolgreich eingesetzt werden kann. Weniger Hinweise ergaben sich für einen Einsatz von *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* (39). Pathogene Mikroorganismen, maskiert als CWDs, könnten als stiller „Bewohner“ im Verlauf der Zeit zu Verhaltensänderungen führen. Für *Salmonella* Typhimurium konnte experimentell gezeigt werden (40), dass die Bakterien eine negative neurotrope Reaktion hervorrufen, sogar in Abwesenheit einer Immunreaktion. Dies gilt auch für *Campylobacter* spp. (41). Auf diese Weise können wir beobachten, dass dieselben afferenten Bahnen (Vagusnerv und die dazugehörigen Strukturen) den Stimulus je nach Bakterientyp (Probiotika oder fakultativ pathogene Bakterien) selektiv und in unterschiedlicher Weise weiterleiten, was zu einer Aktivierung, auch ohne einen manifesten Entzündungszustand, führt (42). Der Vagusnerv ist nicht der einzige Weg für eine Verhaltensänderung durch das Darmsystem.

Auch hormonelle Aspekte spielen dabei eine relevante Rolle (43). Eine hormonelle Aktivierung wird vermutlich durch Enteropeptide, welche von enteroendokrinen Zellen produziert werden, ausgelöst. Diese Enteropeptide wirken auf die Area postrema ein (die Area postrema ist ein zirkumventrikuläres Organ am kaudalen Ende der Rautengrube).

Sie enthält Chemorezeptoren und gehört zum Dorsal Vagal Complex (DVC), zusammen mit dem *Nucleus dorsalis nervi vagi* und dem *Nucleus tractus solitarii*. Die Enteropeptide sind (neben ihrer Funktionen bezüglich der Nahrungsaufnahme und Stoffwechsel) beteiligt am Schlaf-Wach Rhythmus, Sexualverhalten, Erregung und Furcht (44). Zu den wichtigsten Peptiden mit einer Verbindung zum Darmtrakt gehören Galanin, Ghrelin, Peptide des Pankreas (wie z.B. Neuropeptid Y, das pankreatische Hormon, kurz PP) und Leptin. Die Enteropeptide sind beteiligt an der Stressregulation und bei der Modulation der Stimmungslage. Vermutlich verändert eine gestörte Mikrobiota die Nährstoffaufnahme im Darm und in den betroffenen Gebieten kommt es ebenfalls zu einer veränderten Freisetzung der Enteropeptide. Darüber hinaus, aufgrund einer veränderten Immunantwort bei einer Dysbiose, kommt es zur Bildung von Autoantikörpern (IgA und IgG) gegen Enteropeptide, was vermutlich pathologisch eine wichtige Rolle spielt. Kommensale und pathogene Mikroorganismen bedienen sich beide der molekularen Mimikry und bilden mikrobielle Proteine, welche analog zu den Enteropeptiden sind. Dadurch kann ein direkter neurotroper Effekt und eine Autoimmunreaktion ausgelöst werden (45).

Wenn man bedenkt, wie viele Symbioten den menschlichen Körper bewohnen (incl. der CWD-Formen bei Bakterien und Pilzen), so kann die Balance schnell gestört werden, wenn sich das Milieu zugunsten proinflammatorischer Elemente (Azidität/ hohe Basizität der extracellulären Matrix, Hypoperfusion des Gewebes, freie Radikale, anhaltende Chemotherapie) verschiebt. Diese lösen eine Überlebensreaktion der Mikroorganismen aus, wodurch sich aus apathogenen pathogenen Mikroorganismen entwickeln oder sich ihr entzündliches Potential ändern kann. Im Jahr 1967 publizierte Dr. Lynn Margulis (1938 – 2011) von

der Boston Universität (46) ihre Ergebnisse zur Endosymbioten Theorie, welche in den 80er Jahren bestätigt wurde; Mitochondrien haben einen bakteriellen, symbiotischen Ursprung. Basierend auf der Annahme, dass der Mensch wie ein Kulturmedium für die Bakterien ist, veröffentlichte Dr. Margulis ihre Forschungsergebnisse, welche jene, die mit der Theorie des Pleomorphismus vertraut sind, bereits kennen. Dieser wurde zeitgleich von Lida Mattmann (1912 – 2008) und in der Vergangenheit von Antoine Béchamp (1816 – 1908), Wilhelm Reich (1897 – 1957) und Günther Enderlein (1872 – 1968) entdeckt.

Lynn Margulis betont die fundamentale Rolle der CWDs (oder Sphäroplasten) von Spirochäten für ein Ungleichgewicht des Immunsystems, Stimmungsschwankungen und Verhaltensveränderungen (47). Dank ihrer Laborerfahrungen und der zahlreichen Nachweise einiger, vor allem russischer Forscher, warnt Lynn Margulis uns vor den symbiotischen Zyklen der Spirochäten im Menschen, welche nicht leicht nachzuweisen sind. *Treponema (T.) pallidum*, gemäß molekularer Mimikry, produziert Proteine, welche eine Autoimmunantwort (gegen Fibronectin und Kollagen) auslösen. Dieser Mechanismus ist häufig die Grundlage für die Aufrechterhaltung und Chronizität der Entzündung (48). Im Verlauf der Zeit haben die Spirochäten nach unzähligen symbiotischen Zyklen Anteile ihres genetischen Materials zugunsten einer echten funktionellen Symbiose abgegeben (*T. pallidum* und *Borrelia (B.) burgdorferi* wurden von einigen Nebenprodukten des humanen Genoms abhängig) nebst der Präsenz einiger extremer Formen, sogenannter „virus-ähnliche Partikel“ (virus-like particles) welche eine reverse Transkriptase synthetisieren können (als Bestandteil der Beziehung zwischen Erreger und Wirt). Die genannten Formen werden von Generation zu Generation weitergegeben. Die Spirochäten haben (genau

wie die Mitochondrien) zur Evolution der eukaryotischen Zelle beigetragen, indem sie der Zelle die Motilität des Zytoskelets ermöglicht haben (49). Nach belastenden Ereignissen (Antibiotika, Oxidierung, Nährstoffdefizit, inadäquate Konzentration von Vitaminen und Mineralsalzen, Proteaseinhibitoren, wie z.B. in der HIV Therapie) verändert sich das Milieu in einer unvorteilhaften Weise, die Spirochäten können L- oder CWD Formen ausbilden. Die letztere erscheint, in extremen Phasen, mit Symptomen, welche einer Immunsuppression und AIDS ähneln und sie können demenz-ähnliche Symptome (welche Alzheimer und Verhaltensauffälligkeiten ähneln) auslösen. Alle oben genannten Symptome können in alten Büchern über Syphilis und ihre Symptome nachgelesen werden.

Unglücklicherweise werden diese Symptome selten in diesem Zusammenhang diagnostiziert (es sei denn, es kommen Zweifel von jemanden auf, der die Zusammenhänge erkennt und in einer Klinik arbeitet, wo CWDs auch nachgewiesen werden können). Im Fall von *Treponema pallidum* hat der unkritische Einsatz von Antibiotika zu einer Verbreitung von CWDs geführt, welche verschiedenen Symptomen (PARESIS) zugeordnet werden können. Diese Symptome repräsentieren ein fortgeschrittenes Stadium der Syphilis: Persönlichkeitsstörungen, Veränderungen der Affektivität, gesteigerte Reflexe, Augen- (Eye-) anomalien, intellektuelle Beeinträchtigung, undeutliche (slurred) Sprache. Eine Ursache, die zur Störung des Immunsystems führt, ist laut Margulis die Stimulierung von *Treponema* spp., wodurch opportunistische Infektionen, wie z.B. eine Candidose ermöglicht werden.

Im Fall von *Borrelia (B.) burgdorferi* kann man ähnliche Zustände wie bei *Treponema* spp. beobachten, die CWDs von *B. burgdorferi* führen häufig zur Ausbildung von peripheren Affektionen (Erythema migrans,

Hautentzündungen, Gelenkschmerzen), welche typisch für die Lyme-Borreliose sind, aber auch bei neurologischen Affektionen (Überträger der Erkrankung sind Zecken der Gattung *Ixodes*). Laut einiger Forscher wird die Lyme-Borreliose durch mehr als einen mikrobiellen Erreger, in einer Art „Partnerschaft“, verursacht, *Borrelia* spp. ist eine davon (50). Das Ziel dieser „Partnerschaft“ ist die Deaktivierung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR; der VDR hat eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung des angeborenen Immunsystems (51). Eine Neuroborreliose (52) zeigt in der akuten Phase häufig keine typischen pathognomischen Symptome, aber heftige Kopfschmerzen, Nackenschmerzen und radikuläre Schmerzen. Eine Fazialislähmung kann ein- oder beidseitig auftreten. Ein Teil der betroffenen Patienten kann eine Myelitis und eine Enzephalitis entwickeln. Von gesellschaftlicher Bedeutung sind subakute oder späte Ausbrüche der Erkrankung. Aufgrund des häufigen Vorkommens von CWDs (53), gibt es keine korrekte Diagnose. In diesen Fällen findet sich eine subakute Enzephalopathie mit Gedächtnisverlust und Wortfindungsstörungen, Schlafstörungen, Myalgien, Missempfindungen, Depressionen, psychotische Störungen, Alzheimer (54) bis hin zu Multipler Sklerose (55) und Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Bei Kindern manifestiert sich die Erkrankung als widersetzliches Verhalten, Angststörungen und ADHS (56).

Brucella (B.) melitensis, bzw. *Brucella* spp. sind ebenfalls in der Lage, *Borellia*-ähnliche Symptome im ZNS hervorzurufen. Es gibt verschiedene *Brucella*-Arten, die wichtigsten humanpathogenen Arten sind *B. melitensis*, *B. suis* und *B. abortus*, wobei *B. melitensis* und *B. abortus* die Mehrheit der Infektionen im Menschen hervorrufen. Sie können innerhalb von Makrophagen überleben und die Hauptinfektionsquellen sind Milch, infizierte Milchprodukte

oder der Kontakt mit Tieren (Schafe, Ziegen, Rinder, Nagetiere, Hunde und Pferde). Die ZNS-Symptome sind Demenz, Meningitis und periphere Neuropathien (57). Psychiatrische Erkrankungen (u.a. mit visuellen und auditiven Halluzinationen (58)) sind ebenso häufig wie Multiple Sklerose und Amyotrophe Laterale Sklerose (59) bis hin zu Fällen mit dem Guillain-Barré-Syndrom (60). Das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) ist häufig mit der Infektion assoziiert, aber es wird so gut wie nie eine differenzierte Diagnostik durchgeführt. Wegen der guten Ausbreitung und der Beschwerdesymptomatik wurde erwogen, *Brucella melitensis* zur Entwicklung biologischer Waffen einzusetzen (61).

In Anbetracht der Tatsache, dass Mikroorganismen Verhaltensstörungen und ZNS Erkrankungen auslösen können, ist es wichtig, auch Viren, intrazelluläre Bakterien und Protozoon zu berücksichtigen. Schizophrenie ist häufig assoziiert mit den Herpes Simplex Viren (HSV) 1 (62) und 2 (63) (ebenso das Borna Virus; das humane endogene Retrovirus ist assoziiert mit Multipler Sklerose; Infektionen mit *Chlamydomydia pneumoniae*, *Chlamydomydia psittaci* und *Toxoplasma gondii*) (63). Kinder von Müttern, bei denen während der Schwangerschaft eine Infektion mit HSV2 nachgewiesen wurde, haben ein 6fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie (64) als Kinder von nicht erkrankten Müttern (dies gilt auch für Infektionen mit *Toxoplasma gondii* und *Borrelia* spp.). Generell können Infektionen mit Parasiten, besonders bei subklinischen Infektionen, mit psychiatrischen Symptomen beginnen (*Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichinella* spp.).

Aufgrund der klinischen Erfahrungen in den letzten Jahren, möchten wir Ihre Aufmerksamkeit auf einige Toll Like Rezeptoren (TLR) lenken,



welche in die Antwort des angeborenem Immunsystems gegen die oben beschriebenen Erreger, involviert sind. Diese Überlegungen sind die Grundlage für die Wahl des isopathisch-immunmodulatorischen Therapiesystems.

Bei Infektionen mit *Brucella* spp. sind überwiegend TLR2 und TLR4 involviert (65; 66), ebenso bei Infektionen mit *Treponema* spp. (67) und teilweise (TLR2) auch bei Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* (68; 69). Derselbe TLR2 ist eine Schlüsselstelle für die Verbreitung einer HSV1 und HSV2 Infektion, ebenfalls ins ZNS (70; 71). Patienten, die eine HSV2 Meningitis entwickeln, scheinen eine Prädisposition für eine überschießende Immunantwort aufzuweisen (welche reguliert werden muss), diese ist bedingt durch eine erhöhte Produktion von IFN- α (Alpha-Interferon) nach einer Stimulation des TLR2 (72). TLR2 spielt jedoch auch eine zentrale Rolle beim Schutz vor Protozoon, teilweise auch vor *Toxoplasma gondii* (73).

Aufgrund des umfangreichen Themas, werden nur noch zwei Mikroorganismen, die einen relevanten, klinischen Einfluss haben, vorgestellt. Die ersten Mikroorganismen gehören zur Gattung *Streptococcus* (S.) und im speziellen handelt es sich um β -hämolisierende *S. pyogenes* der Gruppe A (GA β HS). Die GA β HS scheinen für den Ausbruch von PANDAS verantwortlich zu sein. PANDAS ist das Akronym von "pädiatrische autoimmune-neuropsychiatrische Erkrankungen (Disorders) assoziiert mit Streptokokkeninfektionen". Dieser Ausdruck wurde geprägt von Swedo et al. 1998 (74). Die Gestalt von GA β HS in PANDAS ist kugelförmig, nicht beweglich, grampositiv und GA β HS sind eine der Hauptursachen einer akuten Pharyngitis im Kindes- und Jugendalter. Es ist nicht ganz klar, welche Serotypen in PANDAS involviert sind (die Oberflächenproteine M und T prägen viele verschiedene Serotypen).

Therapieschema Candidose

- ALBICANSAN® D5 Tropfen 1x 10 tgl.,
- PEFRAKEHL® D5 Tropfen 1x 10 tgl. und
- SANUKEHL® Cand D6 Tropfen 1x 10 tgl. für mind. 1-2 Monate.

Bei einer Genitalmykose zusätzlich:

EXMYKEHL® D3 Zäpfchen 1x 1 tgl. für mind. 10 Tage.

Generell: Ernährungsumstellung, ggf. Veränderung der Lebensgewohnheiten

Zu Beginn kommt es normalerweise zu pharyngealen Symptomen, denen andere, seltsame Symptome folgen, wie: Zwangsstörungen, motorische Tics (75) und, in manchen Fällen, bis hin zum Tourette Syndrom (76). Molekulare Mimikry scheint der Hauptmechanismus zu sein, wobei es zu einer T-Zell vermittelten Immunantwort gegen zerebrale Lyso-Ganglioside-GM1 kommt (77).

Unabhängig von der gegenwärtigen wissenschaftlichen Debatte muss betont werden, dass GA β HS als Auslöser bestimmter Erkrankungen angesehen werden, insbesondere bei Patienten mit einer erhöhten Sensitivität. Diese Sensitivität zeigt sich häufig durch eine gegenwärtige oder frühere Episode eines rheumatischen Fiebers (auch in der Familienkrankengeschichte präsent) (78). In PANDAS Fällen zeigen die Kinder für gewöhnlich ein ritualisiertes Verhalten. Dies repräsentiert die Art und Weise, wie die Kinder versuchen ihre erlebten Zwangsvorstellungen zu bewältigen (wie z.B. die Vorstellung eines Kindes, dass es beim Zähne putzen mehrmals täglich immer genau 10x bürsten muss, um zu verhindern, dass die Eltern vom Wind weggeweht werden). Jeder Arzt (besonders Pädiater und Psychiater) sollte geschult werden, wie diese Erkrankung diagnostiziert wird. Denn in der Realität wird sie häufig nicht oder fehldiagnostiziert.

Die letzte zu erörternde Gattung ist *Candida*, welche pathogen für den Menschen ist. Unter ihnen ist *Candida* (*C.*) *albicans* die am meisten

verbreitet Art (dann folgen *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis* und *C. lusitanae*).

Auch bei *Candida* spp. kommen CWDs neben der klassischen Form vor und solange eine gute systemische Balance vorliegt, kommt es zu keiner Proliferation. Während einer Dysbiose und begünstigenden Bedingungen kann es bei den *Candida* spp. zur Hyphenbildung kommen (welche häufig die Mukosa des Dünndarms infiltrieren). Auf die ätiologischen Faktoren und den Invasionsmechanismus kann an dieser Stelle leider nicht eingegangen werden, aber aufgrund dem Schweregrad der weitverbreiteten Infektion ist es unerlässlich daran zu erinnern, dass eine Intoxikation mit Schwermetallen, Antibiotika, invasive Therapien oder Chemotherapien, das Essen von einfachen Zuckern, Milchprodukte und ein stressiger Lebensstil sind einige der Hauptfaktoren sind, die die pathogene Transformation der *Candida* spp. begünstigen. Quecksilber und andere Schwermetalle sind ein unbemerkt schwächender Umweltfaktor, welcher zu einer Dysbiose führt. In der Anwesenheit von Quecksilber können *Candida* spp. besser wachsen als andere Mikroorganismen, indem sie das Quecksilber chelatieren, einlagern und in organisches Quecksilber (Methylquecksilber) umwandeln (79; 80). Daher muss die wichtige Rolle von Eisen für die Transformation von pathogenen zu apathogenen *Candida* spp. betont werden, dabei wird das Eisen durch Mizelbildung gespeichert (81; 82; 83).

Dr. Truss nahm bereits 1978 an, dass Infektionen mit *Candida* spp. weit verbreitet waren und dass es im Rahmen einer Infektion zu systemischen, allergischen Reaktionen zusammen mit mentalen und neurologischen Effekten kommen könnte (84). Seitdem hat unser Wissen deutlich zugenommen, auch wenn der Fokus noch immer mehr bei Vaginalmykosen (gefolgt von den Darmmykosen) liegt und nicht bei den Effekten auf das ZNS, welche zu einer Verhaltensänderung führen können. Trotz der mangelnden Verbreitung dieses Wissens wurde der Zusammenhang zwischen Depressionen, Serotonin und einer Candidose mehrfach nachgewiesen; z.B. durch die Tatsache, dass Antidepressiva, welche die Serotoninaufnahme verhindern zu einem Verschwinden der Schleimhautentzündung führen (85). Die Verbindung zwischen *Candida* spp. und Serotonin konnte *in vivo* (86) und *in vitro* gezeigt werden. Dabei reduziert das Serotonin die Virulenz der *Candida* spp. (87). *Candida* spp. verursachen einen Tryptophanmangel (88) während der Infiltration des Dünndarms, sind beteiligt an der Entwicklung eines Leaky-Gut-Syndroms und verursachen eine Reduzierung des enterischen Serotoninspiegels (welcher toxisch für *Candida* spp. ist). Zusätzlich kommt es zu einem Anstieg von Ammoniak, welcher von *Candida* spp. produziert wird. Ammoniak kann eine encephalopathische Wirkung haben. Symptome, die im Zusammenhang mit dem ZNS stehen sind: Fatigue, Kopfschmerzen, prämenstruelles Syndrom, Depressionen, Restless Legs Syndrom, Nervosität, Hyperaktivität, Verwirrtheit und Desorientierung, Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, Gedächtnisverlust und Autismus (89). Die Behandlung einer Candidose bei autistischen Kindern (besonders in Kombination mit einer Hyperaktivität) führt zu einer deutlichen Verbesserung von Stimmung und Verhalten, welche sich (je nach Fall) in einer

Öffnung gegenüber Beziehungen und Interaktionen mit Anderen äußert.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass entstehendes Ammoniak frei wird für eine Reaktion mit Propionsäure, welche sich im Darmtrakt befindet (teilweise in größeren Mengen, da Propionsäure auch als Lebensmittelzusatzstoff verwendet wird). Dadurch kommt es zur Bildung von β -Alanin. β -Alanin kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wo es als GABA Rezeptorantagonist agiert und zu einem stabilen Anstieg des zirkulierenden GABA führt (dies konnte bereits nachgewiesen werden), wodurch autistisches Verhalten gefördert wird (90). Zu den Lebensmittelzusatzstoffen, die Propionsäure enthalten, gehören E280, E281, E282 und E283.

Fazit und therapeutischer Ansatz:

Wenn man einen isopathischen und immunmodulierenden therapeutischen Ansatz wählt, kann man das physiologische System wieder ins Gleichgewicht bringen, wobei so wenig wie nötig in die körpereigenen Reparatursysteme eingegriffen wird.

Ein Schwerpunkt bei der Behandlung von Verhaltensstörungen und Erkrankungen des ZNS ist es, den Zustand des Gastrointestinaltrakts zu überprüfen und dann zu stabilisieren. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass bei den Patienten bislang nie ein optimal funktionierender Verdauungstrakt in Verbindung mit einer psychischen oder neurologischen Erkrankung gefunden wurde, vermutlich wegen der engen Interaktion, Mechanismen.

Eine weitere Erfahrung ist, dass subjektive Angaben bezüglich des Wohlbefindens und der Funktionalität stets hinterfragt werden müssen. Gibt es eindeutige Symptome, müssen diese weiter abgeklärt werden, z.B. in speziellen Laboren, wel-

che klassische, pathogene Formen aber auch CWDs nachweisen können. Auf diese Weise kann eine spezifische Therapie durchgeführt werden. Die Ernährung muss angepasst werden, damit die Proliferation pathogener Formen vermieden wird und proinflammatorische Elemente neutralisiert werden können. Dabei darf die Aufmerksamkeit nicht nur auf den Säure- bzw. Basengehalt der Lebensmittel gerichtet werden, der glykämische Index der Lebensmittel muss ebenfalls berücksichtigt werden.

Eine besondere Aufmerksamkeit bedarf die Betrachtung der emotionalen und der kognitiv-emotional-affektiven Balance, sowie der körperlichen und äußeren Umstände des Patienten. Obwohl dieser Ansatz häufig verspottet wird, ist er doch grundlegend bei der Behandlung von PANDAS (91), um die individuelle Gesundheit des Patienten zu fördern. Im Falle von PANDAS verschreiben wir hauptsächlich SANUKEHL® Strep D6 Tropfen mit einer variablen Dosierung (2x 5 tgl. bis zu 5-6x 5 tgl.) entsprechend dem Beschwerdebild des Patienten. MUCEDOKEHL® (eine gute Wahl, wenn Angststörungen Bestandteil des klinischen Bildes sind) wird diesen Patienten häufig verschrieben. Die eingesetzte Dosierung schwankt dabei zwischen 1x 10 und 3x 10 Tropfen täglich.

Unabhängig von der Symptomatik empfehle ich zunächst hinsichtlich einer schweren intestinalen Dysbiose zu untersuchen und ob eine Candidose oder eine Infektion mit Protozoen vorliegt. *Candida* spp. zeigen normalerweise viele Symptome (s.o.) und normalerweise können *Candida* spp. bei degenerativen ZNS Erkrankungen, als auch bei Autismus, Epilepsie oder ähnlichen irritativen Syndromen nachgewiesen werden. Bei allen vorgestellten Fällen verfahren wir in ähnlicher Weise, Abweichungen ergeben sich durch individuelle Umstände. Bei einer Candidose wird normalerweise



das klassische SANUM-Therapieschema eingesetzt. Im Falle von Depressionen oder depressiven Verstimmungen, Alzheimer, Psychosen und allen wichtigen neurologischen Erkrankungen, die nicht vaskulär bedingt sind, empfehlen wir, parallel zur bestehenden Therapie, den Einsatz von SANUKEHL® Brucel. In solchen Situationen lässt sich normalerweise eine Beteiligung einiger der oben beschriebenen Mikroorganismen nachweisen (Spirocheten oder *Brucella* spp.). Wir können dies bestätigen und in mehreren Fällen konnten CWDs auf spezifischen Kulturmedien isoliert werden (92). SANUKEHL® Brucel D6 Tropfen werden als Isopathikum oder (bei Infektionen mit *Borrelia* spp. und

Herpes simplex) als Immunmodulator eingesetzt, da es eine Antwort des involvierten TLR auslöst. Die empfohlene Dosierung (welche in jedem Fall individualisiert werden muss) ist normalerweise 3x 5 Tropfen täglich über einen Zeitraum von nicht weniger als zwei Wochen. Bei Demenz und chronischen Erkrankungen empfehlen wir eine Wiederholung des Therapieschemas mit einer einmonatigen Pause, in welcher die klinischen Reaktionen beobachtet werden, um ggf. das Therapieschema anzupassen. □

Literatur

Die Literaturliste kann bei der SANUM-Post Redaktion angefordert werden (E-Mail: info@semmelweis.de).

Adresse des Autors:

Maurizio Italiano, Presidente del Centro Studi La Ruota - Mailand, Italien

E-Mail:

segreteria@centrostudilaruota.org

Anmerkung der Redaktion:

Die Publikation erfolgte mit freundlicher Genehmigung von:

IMO S.p.A., Via Firenze, 34

20060 Trezzano Rosa (MI), Italy

Teile des Vortrags wurden bereits in der folgenden Zeitschrift publiziert:

OMEOPATIA OGGI, Rivista semestrale a cura del CSOA anno 23, N. 49, Febbraio 2013