

Empirische antibakterielle Therapie einer Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* bei Multipler Sklerose

Dr. med. David Wheldon FRCPATH

Lange war es sehr umstritten, nun aber gibt es deutliche Belege dafür, dass *Chlamydia pneumoniae* ein kausaler Faktor einiger Formen der neurologischen Erkrankung Multiple Sklerose ist. In einer Reihe bemerkenswerter Studien zeigte sich Folgendes:

- ***C. pneumoniae*-Genssequenzen finden sich im Liquor von Patienten, die diese Erkrankung haben, und es lassen sich Kulturen der Keime anzüchten, wenn sensitive Kulturmethoden verwendet werden.** [Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, Mitchell WM. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999 Jul; 46(1):6-14.]
- **Es besteht ein Zusammenhang zwischen neuen respiratorischen Infektionen mit *C. pneumoniae* und MS-Schüben** [Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, Hop W, van der Zwaan LA, van Doorn PA, Hintzen RQ. *Chlamydia pneumoniae* and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2003 Dec; 54(6):828-31.]
- ***C. pneumoniae*-spezifische Serumantikörper steigen beim Übergang der Erkrankung in die progrediente Form signifikant an.** [Munger KL, Peeling RW, Hernán MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter D, Ascherio A. Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003 14: 2 141-147]
- **Im Liquor von Patienten mit der Erkrankung finden sich Antikörper gegen *C. pneumoniae*** [(1.) Yao, S., Stratton, C.W., Mitchell, W.M., Sriram, S. (2001). CSF oligoclonal bands in multiple sclerosis represent antibodies against *Chlamydia pneumoniae*. *Neurology* 56, 1168-76. (2.) Fainardi, E., Castellazzi, M., Casetta, I. et al. (2004). Intrathecal production of *Chlamydia pneumoniae*-specific high-affinity antibodies is significantly associated with a subset of multiple sclerosis patients with progressive forms. *Journal of the Neurological Sciences* 217, 181-8.]
- **Im zentralen Nervensystem finden sich Belege für eine aktive Proteinsynthese von *C. pneumoniae*, dabei führt die Produktion eines Bakterienproteins zur Bildung eines Antikörpers, der nachweislich den Tod von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen verursacht.** [Cid C, Alvarez-Cermeno JC, Camafeita E, Salinas M, Alcazar A. Antibodies reactive to heat shock protein 90 induce oligodendrocyte precursor cell death in culture. Implications for demyelination in multiple sclerosis. *FASEB J.* 2004 Feb; 18(2):409-11.]
- **Ein für *C. pneumoniae* spezifisches Peptid führt bei Ratten zu einer entzündlichen Erkrankung des ZNS (mit einigen Parallelen zu MS)** [Lenz DC, Lu L, Conant SB, Wolf NA, Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Hudson AP, Swanborg RH. A *Chlamydia pneumoniae*-specific peptide induces experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol.* 2001 Aug 1; 167(3):1803-8.]

- **Im Liquor von Patienten mit MS findet sich eine Gentranskription von *C. pneumoniae*.** [Dong-Si T, Weber J, Liu YB, Buhmann C, Bauer H, Bendl C, Schnitzler P, Grond-Ginsbach C, Grau AJ. Increased prevalence of and gene transcription by *Chlamydia pneumoniae* in cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004 May; 251(5):542-547.]
- **Bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung zeigt sich in einer kleinen, jedoch bahnbrechenden Doppelblindstudie mit nicht immunmodulatorisch wirkenden Antibiotika eine Verbesserung des MRT** [Sriram S, Yao SY, Stratton C, Moses H, Narayana PA, Wolinsky JS. Pilot study to examine the effect of antibiotic therapy on MRI outcomes in RRMS. *J Neurol Sci*. 2005 Jul 15; 234(1-2):87-91.]
- **In einer zweiten Therapiestudie mit Minocyclin zeigt sich eine Verbesserung des MRT mit einer Reduktion der Anzahl Gd-anreichernder Läsionen** [Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA, et al. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004 May; 55(5): 756.]
- **Ein Zusammenhang zwischen *C. pneumoniae* im ZNS mit MS wird mit immunhistochemischen, molekularen und ultrastrukturellen Methoden gezeigt.** [Sriram S, Ljunggren-Rose A, Yao SY, Whetsell WO Jr. Detection of chlamydial bodies and antigens in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis*. 2005; 192(7):1219-28.]
- ***C. pneumoniae* findet sich bei Patienten mit aktiver MS im Liquor und in den Monozyten im Blutkreislauf.** [Chlamydomphila pneumoniae DNA and mRNA transcript levels in peripheral blood mononuclear cells and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. Contini C, Seraceni S, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. *Neurosci Res*. 2008 Sep; 62(1):58-61.]

Die Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen *C. pneumoniae* und den meisten Formen der MS wurde anhand einer überraschenden Vielfalt von Methoden nachgewiesen, kulturell, molekular (sowohl auf DNS- als auch auf RNS-Basis), immunhistologisch, serologisch (Blut und Liquor), an Tiermodellen, ultrastrukturell und in therapeutischen Studien. Aufgrund dieser großen Vielfalt der Methoden sind diese Belege so überzeugend. Das Thema wurde ausführlich von Chuck Stratton und mir beleuchtet [Stratton CW, Wheldon DB. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving *Chlamydomphila pneumoniae*. *Trends Microbiol*. 2006 Nov; 14(11):474-9.]

Die Ergebnisse einer gegen Chlamydien gerichteten Therapie waren bislang sehr überzeugend, vor allem bei MS im Frühstadium.

Es sollte von vorneherein betont werden, dass dieses Bakterium nicht sexuell übertragen wird. Es verursacht Infektionen der Atemwege und wird durch Tröpfcheninfektion übertragen – husten und niesen.

Bei Sarah, meiner Frau, einer sehr begabten Künstlerin, wurde im Juli 2003 MS diagnostiziert. Ihre Erkrankung begann eigentlich bereits 1989, damals litt sie unter einer plötzlichen Schwäche im rechten Arm. Nach vierzehn Tagen war dessen Funktion wieder vollständig hergestellt. Einige Jahre später litt sie unter einer leichten Verschlechterung des Sehvermögens in einem Auge. Diese legte sich im Verlauf weniger Wochen. Es folgten gelegentliche Schübe, jeweils mit vollständigem Rückgang. Ab 1999 waren die Remissionen nicht mehr so vollständig. Plötzlich hatte sie rechts einen Spitzfuß, das legte sich nicht. Im Jahr 2001 schließlich begann bei Sarah kurz nach einer längeren Infektion der oberen Atemwege, die zu einem leichten neu aufgetretenen Asthma führte, ein

neues, rasch progredientes Erkrankungsstadium. Innerhalb von zwei Jahren war sie nicht mehr dazu in der Lage, ohne Hilfe zu stehen, musste sich an Möbeln festhalten, konnte keinen Stift oder Pinsel mehr in ihrer rechten Hand halten und ihr war schwindelig. Sie sagte, sie fühle sich benebelt. Ihre Sprache wurde verwaschen. Kontinuierlich zeigten sich neurologische Schädigungen, die schlimmer wurden. Sie litt unter einem Tinnitus, hörte ständig Geräusche einer weiter entfernten Maschine. Es entwickelte sich ein L'Hermitte-Zeichen in Form von Schmerzen entlang der Wirbelsäule wie bei einem elektrischen Schock, wenn sie ihren Kopf nach vorne beugte, was auf eine Schädigung des zervikalen Rückenmarks hindeutet.

In einer MRT zeigten sich viele typische aktive Läsionen, erkennbar als tropfenförmige Hyperintensitäten unterschiedlicher Größe in der weißen Hirnsubstanz.

Der Neurologe teilte Sarah mit, sie habe Multiple Sklerose. Die Erkrankung sei in eine aggressive sekundär progrediente Form übergegangen, für die es keine Therapie gäbe, und von der zu erwarten sei, dass sie fortschreiten würde. Er nahm mich beiseite und sagte mir, ihre kreativen Tage seien beendet. (Er sagte dies mit einer verzweifelten Geste seiner Hände). Er riet mir, Vorbereitungen zu treffen und ein Pflegeheim zu finden.

Ich bin wesentlich entdeckungsfreudiger als er – das kommt daher, dass ich Chefarzt im Fachbereich Medizinische Mikrobiologie bin – und fand schnell den Artikel der Vanderbilt-Universität, in dem erstmals der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *C. pneumoniae* und MS beschrieben wurde. [Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, Mitchell WM. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999 Jul; 46(1):6-14.]

Dann musste das Problem gelöst werden, wie sich eine Infektion mit *C. pneumoniae* behandeln lässt. Viele Mikrobiologen, die in diesem Bereich arbeiten, sind der Meinung, diese Infektion lasse sich nicht adäquat behandeln. Mit Hilfe des Internets fand ich rasch ein US-Patent zweier Ärzte von Vanderbilt, W.M. Mitchell und C.W. Stratton, mit dem sie ihre Entdeckung als intellektuelles Eigentum festlegen:

[<http://www.patentstorm.us/patents/6884784.html>]. Mit Hilfe der in diesem Patent beschriebenen Information als Grundlage empfahl ich folgendes Therapieschema zum Einnehmen gegen Chlamydien:

Doxycyclin 200 mg einmal täglich

Roxithromycin 300 mg einmal täglich (Azithromycin 250 mg dreimal wöchentlich ist eine Alternative.)

Kurze Therapiezyklen mit Metronidazol werden diesem Therapieschema später hinzugefügt.

Wir begannen zunächst mit dem Doxycyclin, da es sofort erhältlich war. Die Ergebnisse waren erstaunlich. Fünf Tage lang litt Sarah unter einer Verschlechterung ihrer Symptome. Dies ging einher mit einer grippeähnlichen Erkrankung, mit Kopfschmerzen im Bereich der Augen, Schmerzen in den großen Gelenken (Hüften und Schultern) und nächtlichem Schwitzen. Es handelt sich hierbei um eine typische Herxheimer-ähnliche Reaktion. Sie wird hervorgerufen, wenn durch Antibiotika oder andere Substanzen eine große Bakterienlast aufgebrochen wird. Nach fünf Tagen verschwand das Gefühl des Benebelt-Seins. Sie sagte, sie fühle sich mental klarer als in den beiden Jahren zuvor. Roxithromycin wurde drei Wochen später hinzugefügt, als es erhältlich war.

Diese Informationen wurden auf Sarahs Bitte hin veröffentlicht. Es muss gesagt werden, dass trotz aller Forschungsergebnisse, die in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht wurden, die Existenz – geschweige denn die Therapie – von chronischen Infektionen mit *C. pneumoniae* in medizinischen Kreisen kaum bekannt ist.

[Neuigkeiten zum weiteren Verlauf finden sich hier](#)

Belege dafür, dass *Chlamydia pneumoniae* in kausalem Zusammenhang zu Multipler Sklerose steht: eine kurze Übersicht

C. pneumoniae lähmt bekanntermaßen fleckförmig die Zellen, die die kleinen Blutgefäße auskleiden, was zu Vaskulitiden führt. Es handelt sich um einen lokalen entzündlichen Prozess, der durch winzige Löcher in den Gefäßwänden und einen Austritt von Blutbestandteilen in das umgebende Gewebe gekennzeichnet ist. Das lässt sich direkt in den Venae retinae erkennen, die Gefäße scheinen hier mit einer grauen Schicht umhüllt zu sein. Diese Schicht besteht aus T-Lymphozyten. Ein sehr ähnlicher pathologischer Vorgang findet im Frühstadium der MS im Gehirn statt. Der Zusammenhang zwischen einer Umhüllung der Venae retinae und MS wurde erstmals 1944 hergestellt. Läsionen innerhalb des Gehirns liegen bei MS häufig um kleine Venen herum. Längliche Plaques können den Windungen der Venen folgen, die sie umgeben. [Esiri MM, ed. *Oppenheimer's Diagnostic Neuropathology*, 2nd edition, 1996 Blackwell: 256-9.] Vaskulitische Phänomene wurden überraschend früh erkannt: 1873 kommentierte Rindfleisch: "Schaut man sich frische Läsionen in der weißen Substanz sorgfältig an, sieht man mit bloßem Auge einen roten Punkt oder eine rote Linie in der Mitte jeder einzelnen Läsion, das quer oder längs geschnittene Lumen eines kleinen, mit Blut verstopften Gefäßes. Alle Gefäße innerhalb des Herdes, jedoch auch diejenigen, die das unmittelbar umgebende, noch intakte Parenchym durchziehen, befinden sich im Stadium einer chronischen Entzündung." Rindfleisch hatte vor über 130 Jahren erkannt, dass die Entzündung kleiner Gefäße – *Vaskulitis* – der neuronalen Schädigung vorausgeht. In einer neueren Studie hat sich tatsächlich gezeigt, dass *C. pneumoniae* sich über eine vaskuläre Infektion im Gehirn ansiedeln kann. [De Pietro M, et al. *Could past Chlamydial vascular infection promote the dissemination of Chlamydia pneumoniae to the brain?* J Biol Regul Homeost Agents 2013 27(1) 155-164.]

Bei einer Untersuchung des Auges zeigt sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit MS im Frühstadium eine Vaskulitis der Retina. Sie findet sich jedoch vermutlich bei weitaus mehr Patienten. Sie ist besonders häufig nach einer Opticusneuritis (ein häufiger Vorläufer der MS) und geht mit einer Leckage von Farbstoff in einem Fluorescein-Test sowie von Blutzellen und einer Umhüllung der Gefäßwände mit Entzündungszellen einher. Findet sich ein solches Untersuchungsergebnis, besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer MS. Ich habe bemerkt, dass eine Episkleritis (eine Entzündung des Bindegewebes zwischen der Konjunktiva und Sklera mit Merkmalen einer Vaskulitis) ebenfalls ein häufiger Befund bei MS-Kranken ist (unveröffentlichte Daten).

Die MS wird momentan als demyelinisierende Autoimmunkrankheit angesehen. Myelin ist ein isolierendes Lipoprotein. Bei einem plötzlichen lokalen Verlust von Myelin kommt es zu einem akuten MS-Schub. Dieser Myelinverlust könnte jedoch gut ein sekundäres Phänomen sein. Die Tatsache an sich, dass bei MS häufig eine retinale Vaskulitis vorliegt, wirft erhebliche Zweifel auf, ob eine Myelinopathie tatsächlich die zugrundeliegende Ursache der MS ist. Myelin und die Oligodendrozyten, die es produzieren, findet sich nicht in der Retina, und die frühesten pathologischen Anzeichen der MS zeigen sich in Blutgefäßen, nicht in Nerven und Gliazellen. Kürzlich wurde gezeigt, dass die Demyelinisierung im akuten, typischen MS-Herd ein sekundäres Phänomen ist. Das erste Ereignis in einem neu entstehenden, fatalen MS-Herd ist das plötzliche, systematische, nicht entzündliche Massensterben von Oligodendrozyten, den Zellen, die Myelin herstellen und stützen. [Barnett MH, Prineas JW. *Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion.* Ann Neurol. 2004; 55(4): 458-68.] Dies lässt die Vermutung, MS sei eine primäre Autoimmunerkrankung, noch stärker anzweifeln. Der Abbau nicht gestützten Myelins durch Entzündungszellen könnte auch ein sekundäres Phänomen von ‚Aufräumarbeiten‘ sein. Wir sehen hier möglicherweise den

Beginn einer bahnbrechenden Veränderung der Denkweise. [Chaudhuri A, Behan PO. Multiple sclerosis: looking beyond autoimmunity. *J Roy Soc Med* 2005; 98: 303-306.] Diese Autoren führen zehn wesentliche Überlegungen zu MS an, die sich nicht mit dem Konzept eines Myelin-spezifischen Autoimmunprozesses erklären lassen.

Die Epidemiologie der MS wurde auf den Färöer-Inseln gut untersucht. Dort war die MS bis zum zweiten Weltkrieg nicht bekannt. Die Untersuchungen weisen auf eine übertragbare Komponente hin, die in der frühen Jugendzeit erworben wird, etwa ab dem Alter von 11 Jahren. [Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Färöer Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol.* 2001 Jan; 54(1):1-22.] Das ist das Alter, in dem eine Serokonversion durch *C. pneumoniae* häufig beginnt. Zwei weitere Organismen, die als Auslöser der MS diskutiert wurden – Humanes Herpes Virus 6 und Epstein-Barr-Virus – scheinen als Kandidaten unwahrscheinlich, wenn dies in Betracht gezogen wird. HHV-6 bekommen fast alle Personen bis zum Alter von 3 Jahren. Eine Serokonversion durch das Epstein-Barr-Virus tritt in zwei Peaks auf, einem bei sehr kleinen Kindern und der zweite in der späteren Jugendzeit und im Erwachsenenalter. Zudem weisen die Färöer-Daten von Kurtzke darauf hin, dass es ein Pathogen ist, das in Abständen von 13 Jahren zu Erkrankungsausbrüchen führte. EBV führt selten zu Ausbrüchen, da es nur durch engen persönlichen Kontakt übertragen wird. Die Substanz, die auf den Färöer-Inseln MS verursachte, schien eher wenig verbreitet zu werden. Das entspricht einer Infektion durch *C. pneumoniae*, das sich bekanntermaßen nur wenig verbreitet und so zu fleckförmigen Ausbrüchen führt. Im Jahr 2000 gab es auf den Färöer-Inseln Gebiete ohne MS [Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space - geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000; 6 Suppl 2: S134-40.] Niki und Kishimoto führen hinsichtlich von Ausbrüchen von Erkrankungen durch *C. pneumoniae* an, die 'Übertragung erfolge nur nach wiederholtem und engem Kontakt. Kleine Ausbrüche können in Haushalten und Schulen auftreten, in denen die Personen längeren engen Kontakt haben. Im Gegensatz zu viralen Infektionen kann es sich langsam ausbreiten.' [Niki Y, Kishimoto T. Epidemiology of intracellular pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 1996 Mar; 1 Suppl 1: S11-S13.] In einer städtischen Umgebung ist die Situation anders als auf einer Insel: *C. pneumoniae* ist hier ubiquitär, Infektionen sind endemisch und Ausbrüche sind entsprechend schwierig abzugrenzen.

C. pneumoniae wurde bereits mit anderen schubförmig verlaufenden Erkrankungen wie Asthma, reaktive Arthritis und koronare Herzkrankheit in Zusammenhang gebracht. Ein kausaler Zusammenhang wurde durch Isolation der Keime und Nachweis von diagnostisch erhöhten Antikörperspiegeln hergestellt, die unter der Therapie absinken. MS kann als Analogon dieser Erkrankungen betrachtet werden. Sie ist beispielsweise charakterisiert durch eine Lipidperoxidation, erhöhtes Serum-Homocystein und Depletion von Antioxidantien – ein pathologisches Charakteristikum einer chronischen Chlamydieninfektion, das vermutlich durch lokale Endotoxinaktivität verursacht wird. Da die MS jedoch eine intrazerebrale Infektion ist, die vom Körperkreislauf getrennt verläuft, sind hohe Titer zirkulierender Antikörper nicht zu erwarten. Genau genommen ist die *C pneumoniae*-Serologie unglaublich schwer zu interpretieren.

Von Mitarbeitern der Vanderbilt School of Medicine wurde 1999 eine bedeutende Studie veröffentlicht. Liquorproben von 17 Patienten mit schubförmiger MS, 20 Patienten mit progredienter MS und 27 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (OND) wurden mit Kultur, PCR und Antikörpernachweis untersucht. *C. pneumoniae* wurde bei 64 % der MS-Patienten aus dem Liquor isoliert, im Vergleich zu 11 % der OND-Kontrollen. Polymerase-Kettenreaktion-Assays zeigten, dass das MOMP-Gen von *C. Pneumonia* bei 97 % der MS-Patienten im Liquor nachweisbar war, im Vergleich zu 18 % der OND-Kontrollen. Schließlich hatten 86 % der MS-Patienten erhöhte Antikörper gegen Elementarkörperchen-Antigene von *C pneumonia*. Dies wurde anhand von Absorptions-Werten eines ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) gezeigt, die um 3 Standardabweichungen höher waren als diejenigen, die sich bei OND-Patienten fanden. Die Spezifität dieser Antikörperreaktion wurde durch Western-Blot-Assays des Liquors bestätigt, hierfür wurden Elementarkörperchen-Antigene verwendet. Zudem zeigte sich in

einer isoelektrischen Fokussierung, gefolgt von Western-Blot-Assays, kationische Antikörper gegen *C. pneumoniae*. [Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, Mitchell WM. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999 Jul; 46(1):6-14.] Hierbei ist zu beachten, dass die Methodik, die die Mitarbeiter von Vanderbilt angewendet haben, anspruchsvoll ist. Beispielsweise wurden isolierte Gewebekulturen wiederholt zentrifugiert und länger inkubiert. Das ist sehr wichtig, da sich im Körper bei einer chronischen Infektion möglicherweise weniger der sporenlähnlichen Elementarkörperchen bilden, und diejenigen, die gebildet werden, sind möglicherweise geschädigt. (Interessant hierbei ist, dass die Entdeckung von *Helicobacter pylori* durch eine Verlängerung der normalerweise verwendeten Inkubationszeiten ermöglicht wurde.)

Schübe gehen bei MS-Patienten mit neuen Atemwegsinfektionen mit einher. [Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, Hop W, van der Zwaan LA, van Doorn PA, Hintzen RQ. *Chlamydia pneumoniae* and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2003 Dec; 54(6):828-31.] Der Schub ist Ausdruck einer 'Kollateralschädigung' des Wirts.

Der Antikörperspiegel gegen *C pneumonia* steigt insgesamt an, wenn die Erkrankung progredient wird. [Munger KL, Peeling RW, Hernán MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, Hunter D, Ascherio A. Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003 14:2 141-147.]

Diese drei grundlegenden Studien sprechen deutlich dafür, dass *C. pneumoniae* eine pathogene Bedeutung in der Entwicklung der Multiplen Sklerose hat.

Eine Seite zu Fragen und Antworten zum natürlichen Verlauf einer Infektion mit *C. pneumoniae* findet sich auf Seite 3.

Therapieschema

Dies ist ein Therapieschema, das sich gegen alle Stadien des Lebenszyklus der Bakterien richtet. Andere gleichermaßen gute Schemata sind möglich. Es ist wichtig, dass eine gute Pflegeperson (beispielsweise Ehepartner, Partner oder Elternteil) dauerhaft sicherstellt, dass die Arzneimittel verabreicht und eingenommen werden.

Doxycyclin 100 mg oral einmal täglich mit viel Wasser. Wenn es gut vertragen wird

Azithromycin 250 mg oral dreimal wöchentlich hinzufügen (**Roxithromycin** 150 mg zweimal täglich ist eine Alternative.)

Wenn diese gut vertragen werden, wird die Doxycyclin-Dosis auf 200 mg täglich erhöht. Der Grund für diese langsame, schrittweise Einführung von gegen Chlamydien wirksamen Antibiotika ist, Reaktionen möglichst gering zu halten, die durch ein Absterben von Bakterien verursacht werden. Diese können unangenehm sein.

HINWEIS: Bei rasch progredienter MS kann es empfehlenswert sein, den Nutzen eines Unterbrechens der Progression gegen das Risiko von Reaktionen abzuwägen und von Anfang an die gesamte Dosis Azithromycin und Doxycyclin zu verabreichen.

Diese Kombination wird ständig eingenommen. Zwei oder drei Monate nach Therapiebeginn wird alle drei Wochen intermittierend **Metronidazol** hinzugefügt. Im ersten Zyklus wird Metronidazol nur einen Tag lang eingenommen. Wird es gut vertragen, wird die Dauer der Einnahme schrittweise in jedem Zyklus verlängert, bis auf fünf Tage insgesamt. Einziger Grund für die intermittierende Anwendung von

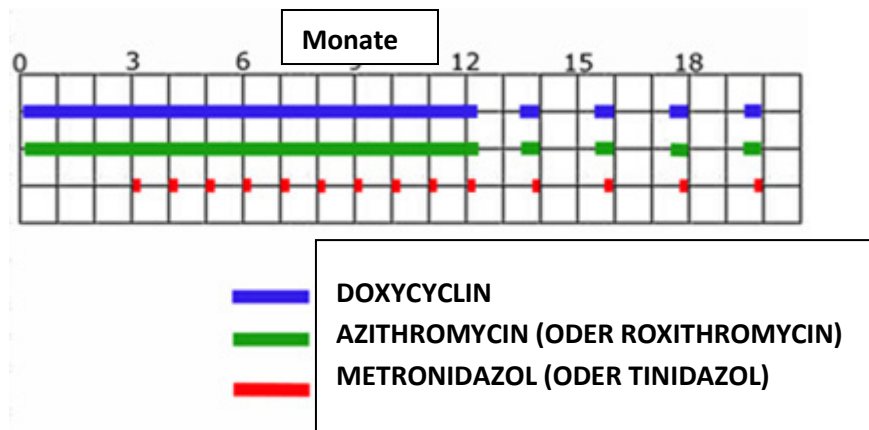
Metronidazol ist dessen Verträglichkeit. Wenn ein Patient, der die Therapie einnimmt, längere Zyklen verträgt, scheint es vernünftig, es länger einzunehmen. Die Dosierung von Metronidazol beträgt 400 mg dreimal täglich. Besteht der Verdacht, dass ein Patient eine hohe Chlamydienlast hat, kann anfänglich eine geringere Dosis verabreicht werden.

N-Acetylcystein (NAC) 600 mg täglich – 1.200 mg zweimal täglich sollte kontinuierlich eingenommen werden. Dies ist eine häufig eingenommene Nahrungsergänzung, die in der Drogerie erhältlich ist. Es ist eine acetylierte, schwefelhaltige Aminosäure, es ist zu erwarten, dass durch sie die EBs der Chlamydien vorzeitig aufgebrochen und somit abgetötet werden. Die Einnahme von NAC sollte in der geringeren Dosis von 600 mg begonnen werden. Die Dosis sollte bei guter Verträglichkeit verdoppelt werden. NAC schützt die Leber. Das kann sinnvoll sein, da ein rasches Absterben der Bakterien die Leberfunktion beeinträchtigen kann. Wenn die Einnahme von NAC zu unangenehmen Reaktionen führt, kann seine Einnahme hinausgezögert werden, bis die Antibiotika gut vertragen werden. Es ist zu erwarten, dass Doxycyclin und Acithromycin die Last an Chlamydien-EBs langsam absenken, indem sie sie zerstören, wenn sie in die Wirtszellen eintreten.

Die Therapie sollte kontinuierlich etwa ein Jahr lang erfolgen. Das ist sehr wichtig, da die Keime sich nur sehr schwer aus bestimmten Zelltypen eliminieren lassen. Die Empfehlungen für eine akute Infektion (üblicherweise 2 - 6 Wochen Monotherapie mit Doxycyclin oder einem Makrolid) sind *völlig unzureichend*. Die Bakterien werden durch eine derartige Therapie nicht abgetötet, jedoch anstelle dessen in ein persistierendes Stadium getrieben. Dies wird erkannt, jedoch nicht weitläufig akzeptiert. [Siehe: [Woessner R, Grauer MT, Frese A et al., Long-term Antibiotic Treatment with Roxithromycin in Patients with Multiple Sclerosis. Infection. 2006; 34\(6\): 342-4.](#)] Roxithromycin alleine über dreimal 6 Wochen half diesen Patienten nicht. Dieses Ergebnis war vorhersehbar. Die Probleme der Therapie einer persistierenden Chlamydieninfektion mit herkömmlichen Antibiotika-Schemata werden sehr gut von Villareal und Co. geschildert. [Villareal C, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. [Persistent Chlamydiae and chronic arthritis. Arthritis Res. 2002; 4\(1\):5-9.](#)] Eine effiziente Therapie muss sich gegen alle Stadien des Lebenszyklus der Bakterien richten.

Letztendlich wird angestrebt, alle Präparate intermittierend zu verabreichen, so dass zwischendrin eine Pause der Antibiotikaeinnahme erfolgen kann. Die letzten Therapiezyklen können in Form einer 14-tägigen Einnahme von Doxycyclin und Roxithromycin erfolgen, in der Mitte dieser 14 Tage wird 5 Tage lang Metronidazol eingenommen. Diese Therapie erfolgt einmal monatlich. Nach einigen Monaten kann der zeitliche Abstand zwischen den Antibiotikaeinnahmen vorsichtig verlängert werden. Rifampicin eignet sich nicht zur intermittierenden Anwendung, stattdessen kann Azithromycin verabreicht werden.

Im Folgenden ist eine mögliche Therapie grafisch dargestellt. Die Einzelheiten unterscheiden sich je nach der vermuteten Bakterienlast:



Adjunvanzien

Das Gehirn verfügt über außerordentliche Reparaturkräfte, muss jedoch die Bausteine erhalten, mit denen es diese durchführen kann. Diese Infektion ist intrazellulär. Der Keim interferiert mit den Mitochondrien, dem Kraftwerk der Zellen. Viele der Erkrankungssymptome – insbesondere die Fatigue – sind möglicherweise Folge einer Erschöpfung der Mitochondrien. Toxine, so genannte freie Radikale, werden durch die Unterbrechung verschiedener Synthesewege freigesetzt. Hält der oxidative Stress unbemerkt zu lange an, kann eine irreversible Schädigung der Mitochondrien eintreten. Eine zusätzliche Zufuhr von Antioxidanzien über die Ernährung wird wärmstens empfohlen. (Siehe Syburra C, Passi S. Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr Biokhim Zh.* 1999 May-Jun; 71(3): 112-5.)

Vitamin C 1 g täglich
 Vitamin E 800 I.E. täglich
 Omega 3 Fischöl täglich
 Nachtkerzenöl 1 g täglich
 Acetyl-L-Carnitin 500 mg täglich
 Alpha-Liponsäure 150 mg täglich
 Ubiquinon (Coenzym Q10) 200 mg täglich
 Selen 200 Mikrogramm täglich
 N-Acetylcystein 600 mg zweimal täglich
 Melatonin 1,5 mg vor dem Zubettgehen kann erwogen werden.

Das wirkt möglicherweise wie eine Übermedikamentierung, es gibt jedoch gute Gründe dafür, die Einnahme dieser Substanzen in Erwägung zu ziehen. Das liegt daran, dass die Mitochondrienmembran der Flaschenhals für zahlreiche zelluläre Schlüsselreaktionen ist, und genau hier greifen die Chlamydien an, wenn sie die Wirtszelle kontrollieren und über winzige Ausstülpungen deren lebenswichtige Moleküle steuern. Diese Substanzen sind in Drogerien frei verkäuflich erhältlich.

Weitere Einzelheiten dazu, wie Antioxidanzien synergistisch wirken können um ihre Wirkungen zu verstärken und sich zu regenerieren, finden sich auf Seite 7.

Außer einer Unterstützung der Mitochondrien wird noch Vitamin D benötigt. Es gibt Hinweise darauf, dass bei MS-Patienten häufig ein relativer Vitamin-D-Mangel vorliegt, was einen Erkrankungsbeginn ermöglichen kann. Eine Hochdosis-Supplementierung

(4000 I.E.) wird empfohlen (eine geringere Dosis ist möglicherweise bei anderen Infektionen als der MS erforderlich). Dies wird auf Seite 11 näher beschrieben.

Zusätzlich sollten Vitamin-B-Komplex, 300 mg Magnesium und 500 mg Kalzium eingenommen werden (Kalziumsalze sollten zeitlich getrennt von Doxycyclin eingenommen werden, da sie mit dessen Resorption interferieren können.)

Hochdosiertes sublinguales Vitamin B12 (Methylcobalamin) sollte eingenommen werden – anfänglich 4000 – 5000 mg mehrmals täglich, mit einer Reduktion auf einmal täglich nach drei Monaten. Das dient dazu, den Körper mit Methylcobalamin zu versorgen, da häufig ein funktioneller Vitamin B12-Mangel besteht, was sich an erhöhten Werten von Methylcobalamin oder Homocystein im Serum zeigt. Vitamin B12 (zusammen mit B6 und Folsäure) wirkt der Hyperhomocysteinämie entgegen, die häufig mit einer chronischen *C. pneumoniae*-Infektion einhergeht und von der angenommen wird, dass sie eine Bindegewebsschädigung hervorruft. Zu viel Homocystein wirkt als potentes Neurotoxin, das sich gegen Neuronen im Kortex und Hippocampus richtet. [1. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al., Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-6:] [2. Den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2002;126:170-5:] [3. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E, Vrecko K, Widner B, Reibnegger G, et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000;107:1469-74.] Eine ausgezeichnete Übersicht über Vitamin B12 und Multiple Sklerose findet sich hier: [Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005 Jun 15;233(1-2):93-7.]

Regelmäßige Zufuhr von *Lactobacillus acidophilus*, täglich entweder als Nahrungsergänzung oder in Form von Kapseln, um trotz der Antibiotikatherapie die Darmflora zu erhalten. Tabletten mit *Lactobacillus sporogenes*-Sporen können erwogen werden. Diese haben den Vorteil, dass sie in großer Menge in den Dünndarm gelangen.

Nahrung mit künstlichen Transfetten sollte vermieden werden. Es handelt sich um harte Fette, die aus ungesättigten Ölen hergestellt werden und die nach Erhitzung unter Druck mit einem Katalysator hydrolysiert werden. Sie werden vielfältig verwendet, da sie lange haltbar und kostengünstig sind. Mit einigen Ausnahmen finden sich hydrogenierte Fette nicht in der Natur, ihre Verstoffwechslung ist für den Körper schwierig. Sie verändern die Funktionen von Zell- und Mitochondrienmembran. In zwei tierexperimentellen Versuchen hat sich gezeigt, dass künstliche Transfette die Effektivität der Mitochondrien beeinträchtigen. Dies wurde anhand einer Reduktion der ATP-Synthese gezeigt. [Blomstrand R, Svensson L. The effects of partially hydrogenated marine oils on the mitochondrial function and membrane phospholipid fatty acids in rat heart. *Lipids*. 1983 Mar;18(3):151-70; De Schrijver R, Privett OS. Energetic efficiency and mitochondrial function in rats fed trans fatty acids. *J Nutr*. 1984 Jul;114(7):1183-91.] Die Zufuhr von Transfetten erhöht beim Menschen systemische Entzündungsmarker. [Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, et al. Dietary intake of trans-fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:606–12.; Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:969–73.] Wenn auf einer Liste von Bestandteilen 'hydrogeniertes Öl' oder 'teilweise hydrogeniertes Öl' steht, sind vermutlich Transfette enthalten. (Hierzu ist anzumerken, dass Milchprodukte und Tierfette ebenfalls einen geringen Anteil von Transfetten enthalten, diese natürlich vorkommenden Transfette sind jedoch verdaulich und waren in Tierversuchen nützlich. Beim Menschen liegen weniger eindeutige Belege vor. [reviewed by Wang Y, Jones PJ. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jun; 79(6 Suppl): 1153S - 1158S.]

Curcuma, das gelbe Gewürz, das in indischen Gerichten verwendet wird, kann sehr nützlich sein. Der aktive Bestandteil, Curcumin, verändert die proinflammatorischen

Wirkungen bakterieller Endotoxine, vermutlich dadurch, dass es die Aktivierung des Kernfaktors Kappa β hemmt. Kernfaktor Kappa β wurde in Verbindung mit autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen, Infektionen, Zellüberleben und Zelltransformation mit nachfolgender Entwicklung von Krebs in Verbindung gebracht.'
[Reviewed by Holmes-McNary M. Nuclear factor kappa B signaling in catabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 May;5(3):255-63.]

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass all dies mit Vorsicht zu betrachten ist, da alles neu und manches sehr spekulativ ist. Hier wird die Arbeit anderer zusammengefasst. Ein empirischer Therapieversuch mit Antibiotika lohnt sich jedoch sicher; das würde man bei jeder anderen Erkrankung auch ausprobieren, selbst wenn es nur indirekte Hinweise auf einen behandelbaren Keim gäbe. Beispielsweise sei an eine kulturnegative Endokarditis gedacht, bei der eine Langzeitantibiose verabreicht wird (häufig erfolgreich), ohne dass ein Keim nachweisbar wäre. Eine progrediente MS kann genauso schlimm sein und Antibiotika sind im Vergleich zu den herkömmlichen Therapien sehr kostengünstig. Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln sind sie relativ (jedoch nicht komplett) risikolos.

Weitere potenzielle Pathogene

Bei der Therapie der Erkrankung ist es sinnvoll, ein Therapieschema mit Antibiotika zu wählen, die gegen andere potenzielle ZNS-Pathogene wirksam sind wie *Borrelia garini* und *B. burgdorferi*. Es hat sich gezeigt, dass diese Spirochäten zu einer serologisch negative MS-ähnlichen Erkrankung mit in der MRT sichtbaren Veränderungen der weißen Hirnsubstanz führen. Chronische Infektionen mit diesen Keimen sind allgemein serologisch nur schwer nachzuweisen; der EIA-Test hat besonders häufig falsch negative Ergebnisse. Eine chronische Borreliose ist möglicherweise viel häufiger als momentan angenommen. *B. burgdorferi* wurde bei Zecken von Vögeln nachgewiesen, die Singvögel infizieren [Morshed MG, Scott JD, et al., Migratory songbirds disperse ticks across Canada, and first isolation of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, from the avian tick, *Ixodes auritulus*. *J Parasitol*. 2005 Aug;91(4):780-90.] und wurde als Reservoir der Borrelioseninfektion in Europa postuliert. [Comstedt P, Bergstrom S, Olsen B, et al., Migratory passerine birds as reservoirs of Lyme borreliosis in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jul;12(7):1087-95.] Da es wahrscheinlich ist, dass eine chronische Infektion mit *C. pneumoniae* die Effizienz der Wirtssysteme beeinträchtigt, könnte man vermuten, dass eine chronische Infektion mit *C. pneumoniae* ein Ausheilen einer Borreliose verhindern kann. Es würde auch Sinn machen, *Rickettsiae* und *Mycoplasma sp.* sowie Zellwand-defiziente Formen abzudecken. MS und andere anfänglich schubförmige, letztendlich jedoch progrediente Erkrankungen haben möglicherweise eine polymikrobielle Phase: die Vaskulitis mit punktförmigen Läsionen, die durch *C. pneumoniae* verursacht wird, wäre eine einfache Möglichkeit für Organismen im Blut, ins Gewebe einzudringen. Mikrobiologen beginnen zu erkennen, dass bei vielen chronischen Infektionen eine veränderte Wirtsphysiologie eine Nische für eine Reihe sekundärer Organismen bildet. Ein offensichtliches Beispiel hierfür ist die HIV-Infektion, bei der das Pathogen, das die Erkrankung auslöst, selten das Pathogen ist, das schlussendlich zu dem Ereignis führt, das den Tod verursacht.

Es scheint eine Reihe von Faktoren zu geben, die vorliegen müssen, bevor sich eine MS entwickelt, einschließlich einer chronischen Infektion mit *C. pneumoniae* sowie einer genetischen Prädisposition, die eine bestimmte Reaktion auf diese Infektion bedingt. Einige Menschen haben eine Erkrankungsform, die primär durch die Infektion verursacht

wird. Sie ist durch eine rasche Progression und Intoxikation mit Bakterienmetaboliten gekennzeichnet. Unbehandelt führt sie zu einer raschen Verschlechterung und verläuft schnell tödlich. Das ist die Form, die Sarah hatte. Paradoxe Weise scheint sie sehr gut auf eine Therapie anzusprechen. Andere Menschen scheinen eine Erkrankungsform zu haben, bei der die Wirtsreaktion dominiert. Die Infektion verläuft langsam, die Bakterienlast ist möglicherweise gering. Diese Form scheint weniger gut auf eine antibiotische Therapie anzusprechen und die Erkrankung kann aktiv bleiben, bis die Überreste der toten Bakterien (Endotoxine) entfernt wurden. Das kann in einem abgegrenzten Gebiet wie dem Gehirn problematisch sein. Man könnte vermuten, dass es sogar Erkrankungsformen gibt, bei denen die Autoimmunität autonom persistiert. Ich denke, dass die meisten MS-Patienten irgendwo zwischen diesen Extremen liegen. Meine eigene Erfahrung in der Beratung vieler MS-Patienten ist, dass Patienten mit schubförmiger Erkrankung im Frühstadium profitieren können. Patienten mit seit längerem bestehender progredienter Erkrankung sprechen weniger gut an, obwohl das nicht immer der Fall ist. Allgemein lässt sich sagen, dass die Therapie umso bessere Ergebnisse bringt und die Heilung umso vollständiger ist, je früher mit der Therapie begonnen wird.

Bei Patienten mit deutlichen neurologischen Defiziten, die seit vielen Jahren vorliegen und an umgrenzten anatomischen Engstellen wie Rückenmark oder Pedunculi des Kleinhirns liegen, verbessert sich die Funktion möglicherweise nur wenig, die Therapie kann jedoch die Erkrankungsprogression stoppen.

Abschließende Anmerkungen

Bei der Einschätzung der oben angeführten Arbeit und der Erwägung hinsichtlich der Therapie muss eine Nutzen-Risiko-Analyse erstellt werden. Meiner Meinung nach lohnt sich eine empirische zwölfmonatige Therapie mit Doxycyclin plus Roxithromycin/Azithromycin, selbst bei längerer Erkrankung, Metronidazol wird hinzugefügt, wenn ein Nutzen erkennbar ist und/oder die Progression gestoppt wird. Es ist wichtig, diesen Therapieversuch ohne überzogene Erwartungen zu beginnen. Es lässt sich überhaupt nichts garantieren.

Fernsehsendung

In einer wissenschaftlichen Sendung des Senders ABC, *Catalyst*, wurde der Zusammenhang zwischen *C. pneumoniae* und Multipler Sklerose untersucht. Hier ist der Link: <http://www.abc.net.au/catalyst/stories/3572695.htm>

Über den Autor

Ich bin Chefarzt im Fachbereich Medizinische Mikrobiologie. Da viele Menschen vermutlich nicht wissen, was das ist, dachte ich, ich erkläre, was ich in der medizinischen Welt mache.

Ich habe an der Universität Bristol Medizin studiert und war nach dem Examen als chirurgischer Assistent am Krankenhaus Yeovil und internistischer Assistent an den Krankenhäusern Frenchay und Cossham tätig. Ich habe meine Weiterbildung im Fachbereich Pathologie an der Radcliffe Infirmary, Oxford, absolviert. Besonders interessiert war ich an Neuropathologie und Mikrobiologie. Ich blieb als Oberarzt und leitender Oberarzt in Radcliffe und war als leitender Oberarzt Teil des Lehrkörpers der Universität und hielt Vorlesungen über bakterielle Infektionen des zentralen

Nervensystems. Ich bildete mich am Churchill Hospital, Oxford, im Fachbereich Virologie weiter. Im Jahr 1980 wurde ich Chefarzt für Medizinische Mikrobiologie am Bedford Hospital.

Medizinische Mikrobiologie ist ein Teilbereich der Pathologie. Was tut ein Medizinischer Mikrobiologe im Alltag? Er oder sie ist verantwortlich für die Identifizierung bakterieller und viraler Infektionen bei einzelnen Patienten, er sitzt mit den Labormitarbeitern zusammen und liest die Platten ab. Höchste Priorität haben die Kulturen, die Septikämien und Meningitiden zeigen. Ich habe Patienten auf den Stationen besucht und Therapien mit dem Arzt besprochen. Ein Medizinischer Mikrobiologe beschäftigt sich mit Ausbrüchen und erarbeitet gemeinsam mit einer speziell ausgebildeten Pflegekraft Strategien zur Eindämmung von Krankenhausinfektionen. Viele Mikrobiologen sind klinisch ausgerichtet. Ich habe täglich die Intensivstation besucht, da viele Patienten dort höchst gefährdet sind und ein hohes Infektionsrisiko haben. Ein weiteres Spezialgebiet ist die Regelung der Anwendung von Antibiotika im Krankenhaus. Werden sie unsachgemäß verwendet, besteht ein Risiko der Resistenzentwicklung. Ein Chefarzt im Fachbereich Mikrobiologie hat auch Lehrverantwortung und nimmt häufig an Forschungsprojekten teil.

Ich hoffe, das erklärt kurz, womit sich ein Medizinischer Mikrobiologe beschäftigt.

Ich bin nun aus dem NHS (britisches Gesundheitssystem) ausgeschieden und arbeite als freiberuflicher Schriftsteller. [Hier](#) ist ein Link zu meiner Ansicht darüber, was mit dem NHS passiert ist.

Diese Seiten wurden mit der Absicht erstellt, MS-Patienten zu helfen. Ich verdiene ganz bestimmt nichts dadurch.

(Als ich als niedergelassener Pathologe an der Radcliffe Infirmary in Oxford arbeitete, wurde mir ein sehr ungewöhnliches Büro zugewiesen: das mit dem runden Fenster ganz oben in der Fassade. Dieses wunderschöne Gebäude aus dem Jahr 1770 ist kein Krankenhaus mehr, sondern jetzt Teil der Universität.)



Foto von Fr. Lawrence Lew, O.P.

Erstmals eingestellt am 29. November 2003, letzte Überarbeitung am 6. Juli 2013