

Aus der Historie in die Gegenwart – Bakterien-Cyclogenie und Mikrobiom-Forschung unter dem Aspekt der Entstehung immunologischer Erkrankungen

von HP Dr. rer. nat. Dieter Sonntag

Historischer Hintergrund

Bakterien leben seit ca. drei Milliarden Jahren auf der Erde. Antoni van Leeuwenhoek, der Erfinder des Mikroskops, entdeckte 1677 als Erster diese Kleinstlebewesen.

Erst Ende des 19. Jahrhunderts wurden Mikroorganismen mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht. Es entwickelte sich die medizinische Bakteriologie, deren maßgebliche Pioniere Louis Pasteur (1822 – 1895) und Robert Koch (1843 – 1910) waren.

Koch erklärte am Beispiel des Milzbranderreger den Zusammenhang zwischen Mikroorganismen und Infektionserkrankungen. Keime wurden nach dem sogenannten Henle-Koch Postulat von 1882 definiert. Danach muss sich ein Erreger mikroskopisch nachweisen lassen, anzüchtbar sein und einen gesunden Organismus wieder infizieren können. Mikroorganismen wurden in der Folgezeit zunehmend als Krankheitserreger und als eine Bedrohung für den Menschen angesehen. Es manifestierte sich die allgemeine, bis Ende des 20. Jahrhunderts verbreitete universitäre Lehrmeinung des **Monomorphismus**. Hiernach sind Mikroorganismen genetisch konservativ, nischenspezifisch und haben eine gleichbleibende morphologische Gestalt.

Demgegenüber war Günther Enderlein (1852 -1968) ein Vertreter des **Pleomorphismus**, welcher die Wandelbarkeit der Mikroben in verschiedenen morphologischen Ent-

wicklungsstufen beschrieb. Diese Erkenntnis basiert auf den Forschungen des Chemikers und Mediziners Pierre Jacques Antoine Béchamp (1816-1908), der, obwohl er eine zeitlang mit dem Monomorphisten Pasteur zusammengearbeitet hatte, ein Wegbereiter des Pleomorphismus war. Unterstützt wurde diese These durch den Physiologen Claude Bernard (1813-1878), der mit seinem Konzept des „milieu intérieur“ den Satz prägte „Der Keim ist nichts, das Milieu ist alles“.

Im Gegensatz zu den Bakteriologen seiner Zeit, die an fixierten toten Präparaten forschten, untersuchte Enderlein menschliches Vitalblut von Gesunden und Kranken mit dem Dunkelfeldmikroskop. Durch die Analyse seiner akribischen Beobachtungen widersprach er schon damals der gültigen Lehrmeinung, dass das Blut steril sei und begründete 1916 die cyclische Entwicklungsgeschichte der Mikroben [4]. Die Ergebnisse seiner Arbeit publizierte Enderlein in seinem Buch

„Bakterien-Cyclogenie“, welches 1925 in der 1. Auflage erschien [5]. Unabhängig von Enderlein berichtete der Agrarbiologe Felix Löhner 1916 in dem Buch „Life Cycles of the Bacteria“ ebenfalls über cyclische Entwicklungsvorgänge von Bakterien.

Die Bakterien-Cyclogenie

Während Enderlein später in seinen Werken die Entwicklung der Mikroorganismen als einen Kreislauf des „Urparasiten“ von der Primitiv- über die Bakterien- zur Pilz-Phase beschrieb, lag der Schwerpunkt in seinem ersten grundlegenden Buch, wie der Titel sagt, bei der detaillierten Aufführung der Cyclogenie der Bakterien-Gattungen. Eine Cyclogenie ist der Entwicklungskreislauf von Mikroben, dem zwei Koordinaten zugeordnet werden (Abb. 1):

1. vermehrende Mikroben-Entwicklung (Auxanogenie)
2. fortschreitender, morphologischer Wandel (Probaenogenie)

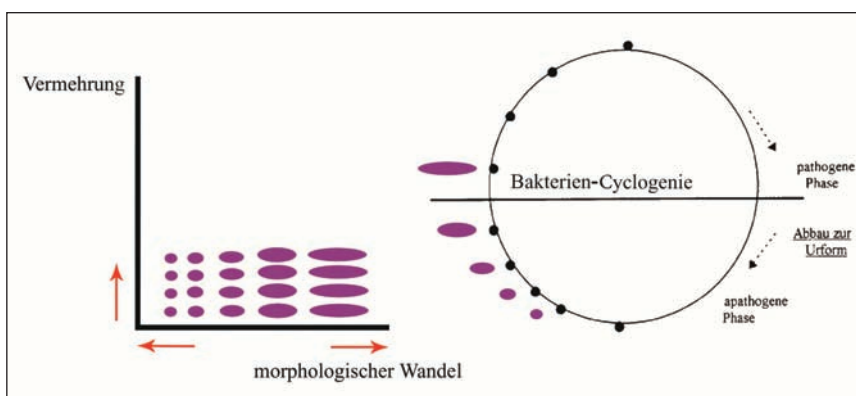


Abb. 1: Bakterien-Cyclogenie, Wandel und Vermehrung einzelner Bakterienformen, Einteilung in pathogene und apathogene Phase

Der Ursprung jeder Bakterien-Cyclogenie ist eine geschlechtliche Vermehrung. Die geschlechtliche Fortpflanzung von Bakterien wurde von Enderlein beschrieben und ca. 20 Jahre später von Joshua Lederberg (1925 – 2008) verifiziert, der dann u.a. hierfür den Nobel-Preis bekam.

In der Cyclogenie durchleben Mikroben unterschiedliche phylogenetische Stadien. Jedes Stadium ist morphologisch definiert. Das höchste Aufbau-Stadium ist die Culminante, welche für jede Cyclogenie charakteristisch ist (Abb. 2). Eine Besonderheit der Bakterien-Cyclogenie ist, dass die Entwicklungsvorgänge umkehrbar sind, was auch als Aufwärts- und Abwärtsentwicklung bezeichnet wird.

In vitro Untersuchungen zeigen, dass Bakterien sich in einem sauren Milieu mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,0 verändern und zu zellwandfreien Bakterienformen wandeln können („Cell Wall Deficient Forms“, CWD), welche sich die Fähigkeit der Rückentwicklung erhalten [9]. Solche

Wandlungsprozesse wurden bereits von Löhnis (1838-1918) und 1960 von Kagan und Savenkova speziell für *Corynebacterium diphtheriae* beschrieben [14]. Darüber hinaus entdeckte Lida Mattman intraerythrozytäre zellwandfreie Formen [9]. Diese CWDs werden dafür verantwortlich gemacht, latente Entzündungen hervorzurufen.

Bakterien-Cyclogenie und Ontogenese

Um das Wesen der Bakterien-Cyclogenie zu verdeutlichen, wird sie von verschiedenen Autoren mit der Metamorphose (Ontogenese) von Insekten oder Fröschen verglichen (Larve-Insekt bzw. Kaulquappe-Frosch). Sowohl die Bakterien-Cyclogenie als auch die Ontogenese beschreiben morphologische Entwicklungsstadien. Diese unterscheiden sich jedoch in drei wesentlichen Merkmalen (s. Tabelle 1):

1. Der Zoologe Ernst Haeckel (1834 – 1919), auf den sich Enderlein in diesem Zusammenhang bezieht, sieht die Ontogenese „als ein abge-

kürztes Durchlaufen der Phylogenie an einem Individuum“ [14]. In der Bakterien-Cyclogenie durchlaufen dagegen zahllose Generationen von Individuen wiederholt die einzelnen Stadien des Cyclus.

2. In der Ontogenese sind die Prozesse grundsätzlich „aufbauend“, d.h. nie rückläufig. Ein individuelles Insekt kann sich nicht von einer Larve zu einem Ei rückentwickeln. Die Bakterien-Cyclogenie ist sowohl „aufbauend“ als auch „rückläufig“, d.h. „abbauend“ (s. Abb. 1).

3. In der Metamorphose der Ontogenese entwickeln sich Individuen von Stadium zu Stadium weiter (Probaenogenie). Es erfolgt aber keine Vermehrung einzelner Stadien, d.h. aus einer Kaulquappe entstehen nicht mehrere Kaulquappen. Demgegenüber können sich Wuchsformen einzelner Cyclogenie-Stadien vermehren (Auxanogenie, s.a Mochlose, Abb. 1).

Nomenklatur der Bakterien einzelner Cyclogenie-Stadien

Ausgehend von der Bestimmung der Cyclogenie-Stadien entwickelte Enderlein eine eigene, differenzierte Bakterien-Nomenklatur, die sich an der bekannten Nomenklatur-Regel (Gattung-Art) von Carl von Linné (1707–1778) orientierte. Da Enderlein davon ausging, dass sich Bakterien in Abhängigkeit zu den Umweltbedingungen (Milieu) verändern, war es für eine eindeutige Benennung auch folgerichtig, das Nährmedium und das entsprechende Cyclogenie Stadium des untersuchten Keims mit in die Bezeichnung aufzunehmen.

Daher bezeichnet er zuerst die **Gattung**, dann die **Art**, das **Nährmedium** und dann das **Cyclogenie-Entwicklungsstadium**.

Beispiel: *Corynebacterium diphtheriae* [Löflf.*] Phytit

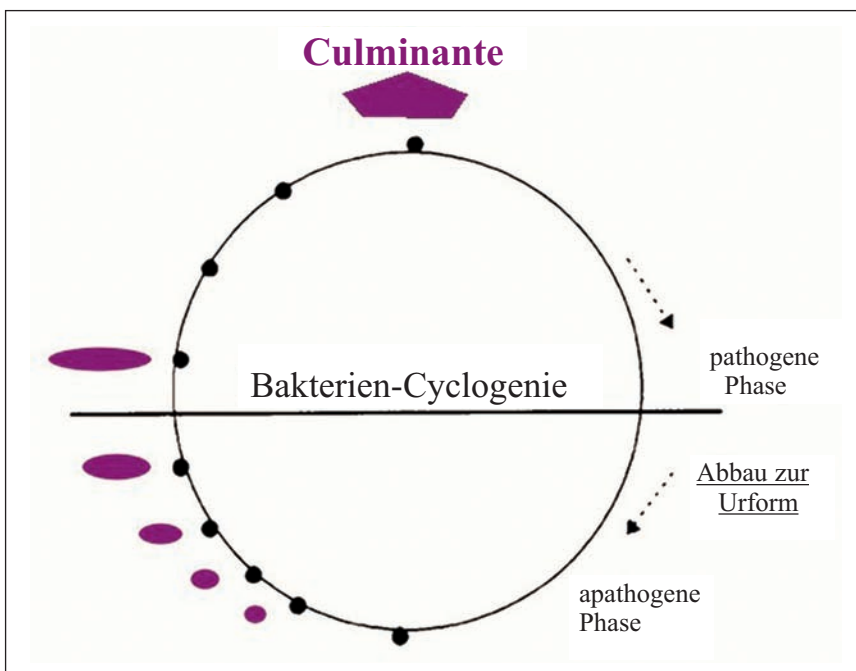


Abb. 2: Culminante, der Höhepunkt der progressiven Cyclogenie

	Bakterien-Cylogenie	Ontogenese
Morphologische Veränderung (Metamorphose)	+	+
Aufbauentwicklung	+	+
Rückentwicklung (Abwärtsentwicklung)	+	-
Einzelne morphologische Stadien können sich vermehren	+	-

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Merkmale von Bakterien-Cyclogenie und Ontogenese

Cyclogenie-Stadien und der Wandel physiologischer und biologischer Bakterien-Eigenschaften

Mit den Cyclogenie-Stadien korrespondieren nicht nur die Veränderung der morphologischen Form der Bakterien, sondern auch der Wandel ihrer physiologischen und biologischen Eigenschaften, welche ihre Apathogenität oder Pathogenität bestimmen. Zu den physiologischen gehören z.B. Hitzestabilität und die Produktion von Toxinen (z.B. Lipopolysaccharide, Clostridiumtoxin). Zu den biologischen Eigenschaften zählt die Virulenz der Bakterien. Welch et. al. publizierten eine Studie zu Unterschieden und Veränderungen von Escherichia coli-Bakterien. Sie berichten dort, dass die Protein-Struktur von uropathogenen Stämmen (z.B. EHEC) bis zu 60 % von denen apathogener E. coli-Keime abweicht [18].

Bakterien können z.B. extrazellulär (über äußere Zellmembranrezeptoren), intrazellulär (über Rezeptoren in der Wirtszelle) und/oder durch genetischen Austausch mit dem Wirtsorganismus reagieren. Bedingt durch die Cyclogenie-Stadien unterscheiden sich die extrazellulären

Bakterien-Oberflächen (Protein- bzw. Antigen-Strukturen) der einzelnen Formen der jeweiligen Stadien, wodurch die Wechselwirkungen zwischen den Mikroben und dem Wirtsorganismus unterschiedlich beeinflusst werden, mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und das Immunsystem.

Ebenso können mikrobielle Formen (z.B. CWDs) auf den intrazellulären Wirts-Stoffwechsel wirken und die Bildung spezieller Proteine, wie z.B. Caprine und EBNA 3 induzieren. Diese beiden blockieren den Vitamin D-Rezeptor (VDR) und damit

die Produktion antimikrobiell wirkender Peptide [6]. Dadurch steigt die Virulenz von Bakterien an, die zu einem verstärkten Signal für das Immunsystem werden (Folge: Entstehen von Entzündungsreaktionen).

In diesem dynamischen System ist darüber hinaus ein Einbau von Mikroben-DNA in das Genom des Wirtsorganismus möglich, die folglich vererbt und eine Prädisposition für Gesundheit und Krankheit innerhalb einer Familie über Generationen sein kann. (Erbinfektion, Metagenomic Microbiotika, Marshall Modell) [7]. Diese Betrachtung unterstützt die These Enderleins, dass sich pathogene Formen im Menschen über Generationen bilden und die Ursachen für die Entwicklung chronischer Erkrankungen sind [12].

Stagnation in der Bakterien-Cyclogenie – Die Mochlose und der Monomorphismus

Durch Veränderungen des Milieus kann es zur Unterbrechung (Stagnation) der morphologischen Entwicklung innerhalb der Cyclogenie kommen. Diese Stagnation der Cyclogenie bezeichnet Enderlein als

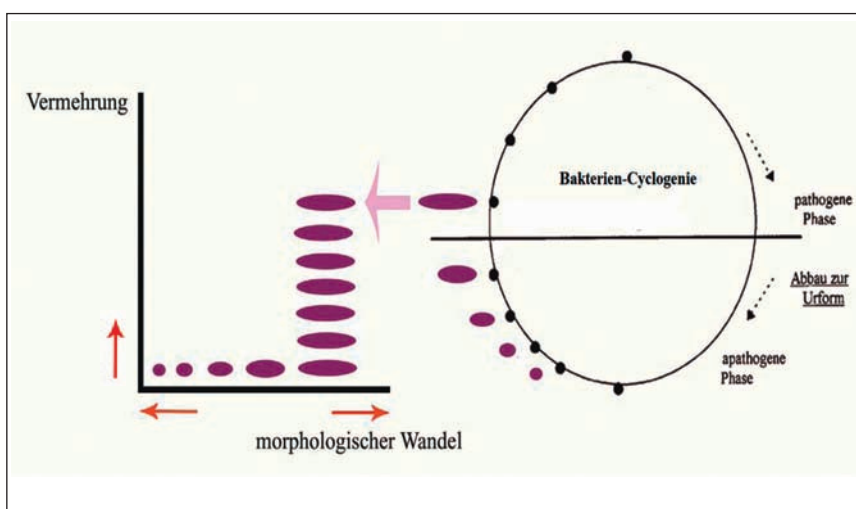


Abb. 3: Mochlose - Unterbrechung der Cyclogenie mit ausschließlicher Vermehrung der Bakterien eines Stadiums (Auxanogenie)



Mochlose (Abb. 3). Das Kennzeichen der Mochlose ist, dass Bakterien in einem Cyclogenie-Stadium über Wochen, Monate und Jahre „vegetieren“ und sich vermehren können, (z.B. *Corynebacterium diphtheriae* [Löflfl.*] Phytit). Bakterien im Mochlose-Stadium sind in vivo besonders präsent und lassen sich dadurch bevorzugt isolieren und in vitro kultivieren. Da sie über eine identische morphologische Struktur verfügen, bezeichnet man Kulturen aus Mochlose-Stadien auch als monomorph. Eine Erklärung für die Entstehung des Monomorphismus ist, dass Koch und Pasteur Bakterien-Kulturen aus Mochlose-Stadien isolierten, erforschten und beschrieben. Darüber hinaus führten sie ihre mikroskopischen Untersuchungen an fixierten, nicht vitalen Präparaten durch und konnten dadurch die dynamische Wandelbarkeit innerhalb einer Bakterien-Population nicht erkennen. Für Unterschiede in einer Population machten sie ausschließlich genetische Mutationen verantwortlich und ordneten diese Keime einer anderen Art zu.

Das Mochlose-Stadium kann durch eine Veränderung des Milieus aufgehoben werden. Diesen Vorgang, bezeichnet Enderlein als Mochlolyse (Abb. 4).

Die Mochlose und die Entstehung immunologischer Erkrankungen

Bakterien im Mochlose-Stadium liegen in vivo in erhöhter Konzentration vor. Betrifft dies einen einzelnen Stamm, so hat das Einfluß auf die Homöostase der Mikrobenflora. Es entwickelt sich eine Dysbiose. Dies kann lokal nur ein Gewebe betreffen, aber auch systemische Auswirkungen haben. Mit der Verschiebung der Flora ändert sich auch das quantitative Verhältnis in der Antigen-Struktur der Population. Die Bakterien im Mochlose-Stadium dominieren die übrige Flora und stimulieren verstärkt eine Immunantwort. In einem Organismus mit einer guten Regulationsfähigkeit wird das Mochlose-Stadium durch die Aktivität des Immunsystems überwunden. Es erfolgt die Mochlolyse (Aufhebung des Mochlose-Stadiums), wodurch die Homöostase der Mikrobenflora wiederhergestellt wird.

Bei einer Regulationseinschränkung oder Starre des Organismus können Keime im Mochlose-Stadium zu einer chronischen Belastung für den Organismus werden. Die Folgen können vielfältig sein und zu einer Unterdrückung des Immunsystems (z.B. durch Hemmung des VDR,

siehe oben), aber auch zu einer fehlgeleiteten Immunantwort führen. Die Ursache liegt häufig darin, dass in einer Therapie symptomatisch die sich vermehrenden Bakterien des Mochlose-Stadiums bekämpft werden (z.B. durch Antibiotika). Diese rein symptomatische Therapie beeinflusst wiederum das Milieu mit weiteren Auswirkungen auf die Stadien der Bakterien-Cyclogenie. Ohne eine Wiederherstellung der Regulationsfähigkeit des Organismus wird ein Mochlose-Stadium grundsätzlich nicht aufgehoben. Es kann zu einer weiteren Chronifizierung und zu Entstehung sekundärer Erkrankungen kommen, wie z.B. zu Autoimmunerkrankungen.

Mochlose – Harnwegsinfektion – rheumatoide Arthritis

Die Entstehung einer rheumatoiden Arthritis nach rezidivierender Harnwegsinfektion durch *Proteus mirabilis*, ist ein Beispiel dafür, dass nach einer vermehrten Bakterien-Besiedlung (*Proteus mirabilis*, Mochlose-Stadium), der keine primäre Mochlolyse folgte, eine rezidivierende Erkrankung und eine Autoimmunreaktion entstehen kann.

Proteus mirabilis ist ein Keim, der im Dickdarm in der „natürlichen“ Flora vorkommt. Durch die mehrfache Behandlung mit Antibiotika erfolgt eine Reduzierung der Mochlose, aber keine Mochlolyse. Zudem kommt es zu einer Verschiebung des Milieus und damit wiederum zu einer Veränderung der Bakterienflora. Möglicherweise wird dann einerseits das angeborene Immunsystem zur Bekämpfung der Bakterien unterdrückt, so dass die Virulenz der Keime zunimmt.

Nach der Theorie der Bakterien-Cyclogenie entstehen dann veränderte *Proteus mirabilis* Keime (z.B. zell-

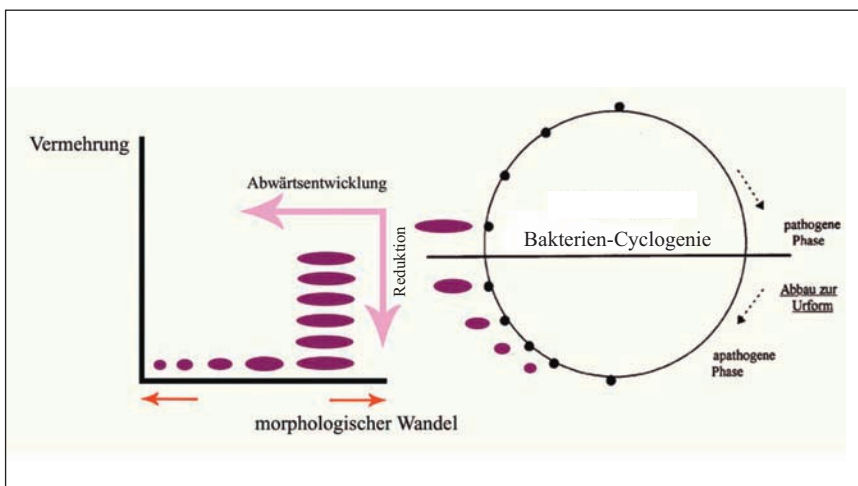


Abb. 4: Mochlolyse – Auflösung des Mochlose-Stadiums

wandfreie Formen), die erneut ein Mochlose-Stadium erreichen. Diese vermehrten Keime führen andererseits zur Stimulation des humoralen Immunsystems, welches dann Antikörper gegen verschiedene Formen von *Proteus mirabilis* bildet. Durch Kreuzreaktionen dieser Antikörper mit körpereigenem Gewebe, z.B. der Synovia, werden Gelenk-Strukturen zerstört, die erneut eine Immunantwort (Autoantikörper) gegen diese provozieren. Es entsteht eine rheumatoide Arthritis (s. Abb. 5).

Mochlolyse durch Stärkung der Regulationsfähigkeit des Organismus

Betrachtet man die Behandlung entzündlicher Erkrankungen unter dem Aspekt der Bakterien-Dysbiose, so sollte das Ziel sein, die Regulationsfähigkeit des Körpers zu fördern, die dann eine Mochlolyse „pathogener“ Keime bewirkt. Dies ist eine Voraussetzung, um überschießende Kreuzreaktionen des Immunsystems wieder in ein Gleichgewicht zu „modulieren“. Ein wichtiger

Schritt hierfür ist die Milieu-Regulation, die sehr vielfältig sein kann, und z.B. Lebensführung, Ernährung und naturheilkundliche Heilmittel mit einbezieht. Zur Stärkung und Wiederherstellung der Regulationsfähigkeit haben sich die von Enderlein entwickelten isopathischen Heilmittel bewährt, welche bei chronischen Erkrankungen in einem „Vier-Stufen Therapie-Schema“ nach Dr. Werthmann eingesetzt werden [16,10].

Ein Arzneimittel, das bei rheumatoider Arthritis zur Immunmodulation angewendet wird, ist das Bakterien-Präparat BOVISAN®, welches den Wirkstoff *Mycobacterium bovis* enthält. Von Mykobakterien ist bekannt, das sie über Toll Like-Rezeptoren das Immunsystem beeinflussen und regulieren können [2, 3].

Fazit: Bakterien-Cyclogenie und Mikrobiom-Forschung

Enderlein berichtete in einem Vortrag 1953 über die „Wuchsformen von Mikroben im Blut“ [13]. Er widersprach damit der These Kochs,

wonach das Blut in einem gesunden Organismus steril sei. Seit Beginn seiner Forschungen vertrat Enderlein die Auffassung, dass verschiedene Formen von Mikroben im menschlichen Organismus in allen Geweben vorhanden sind. Darüber hinaus postulierte er die Bedeutung des Milieus, die Homöostase und Vielfalt der Mikrobenflora für die Erhaltung der Gesundheit. Diese Thesen Enderleins wurden durch das „Human Microbiome Project“ bestätigt [11].

Das „Human Microbiome Project“ wurde von Joshua Lederberg 2007 initiiert mit dem Ziel, die Mikroben, welche im und am menschlichen Körper leben mit molekularbiologischen Methoden zu identifizieren und zu charakterisieren. Dabei wurden die Mikroben als ein für die Gesundheit wichtiges „Superorgan“ erkannt[17]. Die Tabelle 2 stellt einige wichtige Ergebnisse der „Bakterien-Cyclogenie“ denen des Mikrobiom-Projektes gegenüber.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Lehre Enderleins mit neueren Forschungsergebnissen korreliert. Die Bakterien-Cyclogenie gliedert sich im Grundverständnis nahtlos in die modernen Erkenntnisse über das Netzwerk von Mikroorganismen und Immunsystem ein. Dies ist eine solide Basis zur weiteren wissenschaftlichen Verifizierung der seit über einem halben Jahrhundert erfolgreich angewandten isopathischen SANUM-Therapie. □

*1887 entwickelte Friedrich Loeffler ein spezifisches Kulturmedium für die Kultivierung von *Corynebacterien*, welches später von Buck (1949) modifiziert wurde.

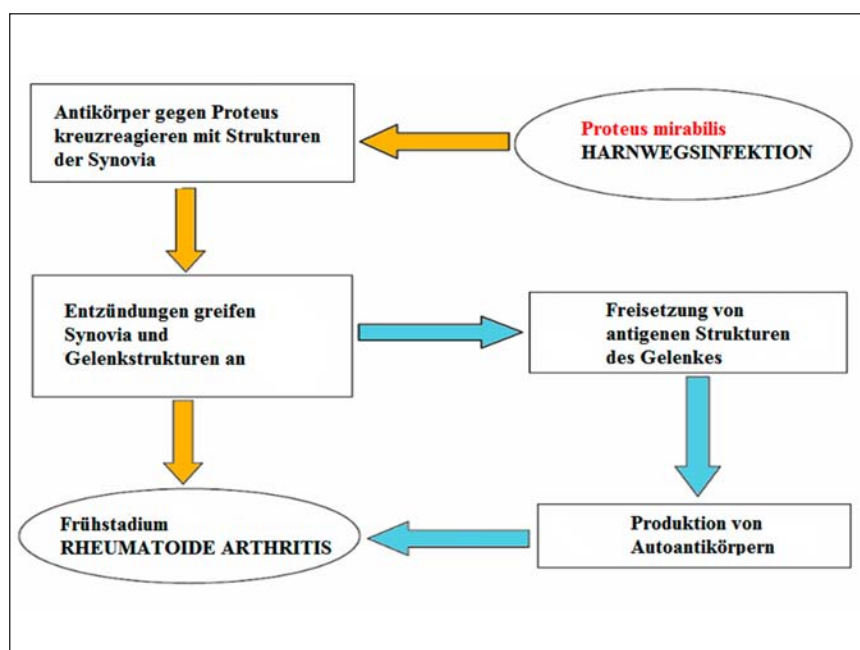


Abb. 5: Schema zur Entstehung der rheumatoiden Arthritis nach Ebringer und Rashid [8]



	Bakterien-Cylogenie 1925	Mikrobiom-Forschung 2012
Bakterien wandeln sich	+	+
Milieu beeinflusst Pathogenität und Apathogenität der Bakterien	+	+
Bakterien-Formen befinden sich in jedem Körpergewebe (Blut ist nicht steril)	+	+
Krankheit entsteht durch Störung der Mikrobien-Homöostase	+	+

Tabelle 2: Ergebnisse der Bakterien-Cylogenie und der Mikrobiom-Forschung im Vergleich

Literatur

1. Senior, BW et al. (1989): Evidence that patients with rheumatoid arthritis have asymptomatic „non-significant“ *Proteus mirabilis* bacteriuria more frequently than healthy controls. *J. Infect*, Mar 38 (2), 99-106

2. Pathak. S. K. et al. (2007): Direct extracellular interaction between the early secreted antigen ESAT-6 of *Mycobacterium tuberculosis* and TLR2 inhibits TLR signaling in macrophages. *Nat. Immunol.* 8, 610–618 (2007); published online 7. May 2007

3. Means, T. K. et al. (1999): Human toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Immunol* (163), 3920-7

4. Enderlein, G. (1955): AKMON. Ibica-Verlag Aumühle, Band 1, S. 71

5. Enderlein, G. (1981): Bakterien-Cylogenie, Semmelweis-Institut, Hoya, 2. Auflage

6. Yenamand, SP et al. (2010): Epstein-Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D receptor and blocks activation of its target genes, *Cell Mol. Life Sci*, Dec. 67 (24)

7. Proal AD et al. (2013): The human microbiome and autoimmunity, *Curr Opin Rheumatol* Mar: 25(2), 234-40

8. Ebringer & Rashid (2006): Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by *Proteus* urinary tract infection, *Clinical & Developmental Immunology*, March 13 (1); 41-46

9. Matmann, L.H. (1993): Cell Wall Deficient Forms, CRC Press, 2. Auflage, S. 15

10. Kracke, A. (2015): Geben und Nehmen, SANUM-Post Nr. 111, Semmelweis-Institut, Hoya

11. Sonntag, D. (2014): Die Lehre von Prof. Enderlein im Blickfeld neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse – Symbiose von Mikroorganismen und Mensch, SANUM-Post Nr. 109, Semmelweis-Institut, Hoya

12. Enderlein, G. (1957): AKMON. Ibica-Verlag Aumühle, Band 2, S. 255 ff.

13. Enderlein, G. (1955): AKMON. Ibica-Verlag Aumühle, Band 1

14. Kagan, G. Ya. and Savenkova V.T. (1960): The technique of obtaining L-forms *C. diphtheria* and some morphological peculiarities, *Zh Microbiol. Epidemiol. Immunobiol* 31, 55-58

15. Enderlein, G. (1981): Bakterien-Cylogenie, Semmelweis-Institut, Hoya, 2. Auflage. S. 130

16. Werthmann, K. (2003): Die IV Stufen Therapie in der Isopathie, ebi-Verlag, Semmelweis-Institut, Hoya

17. Turnbaugh P.J. et al. (2007): The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world, *Nature*, October 18: 804-810

18. Welch R.A. et al. (2002): Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*, *PNAS*, December 24, vol. 99, No. 26, 17020-17024