



Erstes Internationales Symposium „Mikrobieller Pleomorphismus in Gesundheit und Krankheit“

McGill-Universität Montreal, 18.-19. Juni 1999

von Dr. Gitte S. Jensen

Kürzlich fand an der McGill-Universität in Montreal, Kanada, das 1. Internationale Symposium über mikrobiellen Polymorphismus unter der Beteiligung international bekannter Wissenschaftler statt. Es ist bemerkenswert, daß viele „alte“ Erkenntnisse Enderlein's und anderer Naturforscher heute unter Anwendung moderner molekularbiologischer Untersuchungsmethoden bestätigt werden können.

Unser Verständnis über chronische Krankheiten und Krebs ist gegenwärtig im Wandel begriffen, zum Teil aufgrund der häufig zu beobachtenden Beteiligung von Mikroorganismen. Die medizinische Mikrobiologie geht in eine neue Ära, in der molekulare Techniken Mikroben an Orten nachweisen können, die früher als steril betrachtet wurden. Der komplexe mikrobiologische Inhalt des humanen Blutes und Gewebes wird jetzt klar erkennbar. Diese Tatsache eröffnet völlig neue Möglichkeiten der Gesundheitsüberwachung. Unser erweitertes Wissen muß bei einer Neudefinition der Forschung über Krebs und Autoimmunkrankheiten berücksichtigt werden.

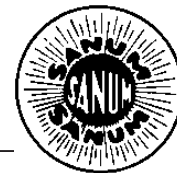
Es wurde ebenfalls festgestellt, daß die Präsenz von Mikroben nicht immer auch eine Infektion bedeutet. Aufgrund der weiter unten beschriebenen Mechanismen können Mikroorganismen in Koexistenz mit dem Wirt leben. In Abhängigkeit vom empfindlichen Gleichgewicht zwischen Mikroben und dem Immunsystem des Wirtes können sich „stille“ Mikroben später zu pathogenen Erregern entwickeln. Um viele

chronische Erkrankungen kontrollieren zu können, müßte die Forschung mehr auf das Milieu des Wirtes konzentriert werden, das heißt z.B. auf die Biochemie unserer Körperflüssigkeiten und des Gewebes. Ernährung, Streß sowie andere Faktoren im Hormon- sowie Immunsystem beeinflussen diese Biochemie.

Die Fähigkeit zahlreicher pathogener Erreger, sich dem sofortigen Erkennen durch das Immunsystem des Wirtes zu entziehen, kennzeichnet ihr Vermögen, Gestalt und Form zu wechseln, eine zellwandfreie Form anzunehmen und/oder in Zellen einzudringen und sich einer intrazellulären Lebensweise anzupassen. Dieses wiederum bedeutet, daß viele unserer derzeitigen diagnostischen Methoden neu bewertet werden müssen. Einige diagnostische Methoden sind darauf ausgerichtet, mikrobielle Kulturen von Körperflüssigkeiten anzulegen. Dieses ist jedoch für eine Vielzahl von Mikroben nicht möglich, da sie in konventionellen Substraten nicht kulturfähig sind. Andere diagnostische Methoden zielen darauf ab, mikrobenspezifische Immunglobuline aus dem Serum quantitativ zu bestimmen. Diese diagnostische Methode wird in den Fällen nutzlos, in denen sich die Mikroben an einen intrazellulären Lebensstil angepaßt haben, der nicht die Produktion von Immunglobulin fördert, aber eine zelluläre Immunität herbeiführen kann. Dadurch, daß Mikroben ihre Gestalt und Form ändern können, hat die klassische mikroskopische Identifizierung von Stäbchen und Kokken

sicherlich ihre Fehler. Mikroben, die eine zellwandfreie Form angenommen haben, können mit ihrem Verhalten gegenüber Farbstoffen und Säuren nicht den Lehrbuch-Erwartungen entsprechen. Eine vollständige mikrobiologische Untersuchung von Gewebeschnitten kann daher in klinischen Routinelaboratorien nicht durchgeführt werden. Formen, die häufig Kunstprodukten zugeordnet werden, können virulente Bakterienstämme in einer morphologischen Form sein, die in der medizinischen Literatur nicht allgemein anerkannt wird.

Ein anderer großer Diskussionspunkt war die mögliche Präsenz von nicht-pathogenen Mikroben im menschlichen Körper. Wir behaupten heute nicht mehr, daß die normale Flora auf unserer Haut und allen Schleimhäuten einen potentiellen Nutzen für den Wirt besitzt, dadurch daß sie vor schädlicheren Bakterien schützt und bestimmte Vitamine und immunmodulierende Moleküle produziert. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß sich viele dieser Mikroben Zutritt zu unserem Gewebe oder Blut verschaffen können. Durch den Einsatz empfindlicher molekularer Techniken konnte bakterielle DNS im Gewebe von gesunden und kranken Menschen nachgewiesen werden. Die Tatsache, daß gesundes Gewebe mikrobielle Präsenz aufweist, wirft viele Fragen bezüglich der Wechselwirkung mit dem Immunsystem auf, den lokalen geringgradigen, entzündlichen Prozessen und präkanzerösen Stadien.



Dr. Chan, McGill-Universität, sprach über den inhärenten bakteriellen Polymorphismus und über die Tatsache, daß eine pleomorphe Veränderung als Adaptationsprozeß dann entstehen kann, wenn ein Mikroorganismus sich unter Streß, z.B. durch Ernährung oder auch durch Arzneimittel, befindet. Wenn wir dieses Konzept auf unseren Körper übertragen, führt es zu Fragen bezüglich der Mikroben, die mit unseren jetzigen diagnostischen Möglichkeiten nicht festgestellt werden können.

Einige Referenten sprachen das Vorhandensein von Mikroben in den roten Blutzellen an. Die Darstellungen enthielten zwei interessante Extreme: nicht pathogene Mikroben in einer symbiontischen Gemeinschaft mit ihrem menschlichen Wirt sowie hoch-pathogene Mikroben, die sich durch einen intrazellulären Lebensstil der Erkennung durch das Immunsystem entziehen.

Drs. Chan und **McLaughlin**, McGill-Universität, präsentierten ihre Ergebnisse über ein Bakterium, das sie in allen Blutproben von gesunden und kranken Menschen gefunden hatten. Da er auch häufig in gesundem Blut vorhanden ist, ist dieser Mikroorganismus nicht einfach nur pathogen. Unter welchen Umständen er potentiell pathogen ist, muß noch erforscht werden. In einigen Proben von Krebspatienten waren deutlich mehr Bakterien vorhanden, aber aufgrund der geringen Probandenzahl muß dieses noch bewiesen werden. Es wird angenommen, daß die Blutbakterien innerhalb der Erythrozyten leben. Die Bakterien leben gemeinsam mit dem menschlichen Wirt, aber bis jetzt ist nicht bekannt, ob es sich um eine echte Symbiose handelt und ob die Mikroben in manchen Situationen für den Wirt zu einer Belastung werden können. Eventuell entfalten die Mikroben im Krankheitszustand verschiedene morphologische und metabolische Aktivitäten.

Darüber hinaus sind die roten Blutzellen ein bevorzugtes Versteck für viele andere Mikroben. **Dr. Mattman**, Direktorin des Nelson Medical Institutes, Detroit, legte Daten von hoch-pathogenen Mikroben vor, die fähig sind, sich in den roten Blutzellen zu verstecken und den meisten diagnostischen Tests auszuweichen, während sie nach wie vor in der Lage sind, sich zu vermehren und zur Zerstörung der Gesundheit ihres menschlichen Wirtes beizutragen. Dr. Mattman untersuchte Lyme-Borreliose, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose sowie viele andere Fälle von Spirochätämie. Bezüglich dieser Krankheiten hat sie überzeugende Daten für das Vorhandensein von Mikroben in den roten Blutzellen vorgelegt. Ferner machte sie auf die vielen Fallstricke in der gegenwärtigen Diagnostik aufmerksam. In zahlreichen Fällen sind unsere diagnostischen Möglichkeiten unzureichend, um eine mikrobielle Ursache bei klinischen Problemen nachweisen zu können.

Es muß noch viel über die morphologische und deskriptive Biologie des menschlichen Blutes diskutiert und geforscht werden. Weitgehende Übereinstimmung bestand darüber, daß die Morphologie allein nicht ausreichend ist, um Rückschlüsse auf das Vorhandensein und die Art von Mikroben zu ziehen. **Dr. Grad**, Kanada, legte Daten über das spontane Entstehen von lebensähnlichen Strukturen aus chemischen Lösungen vor. Seine Daten strichen zwei Kernpunkte heraus: Erstens, was die Entstehung des Lebens betrifft, unterstützt die inhärente Fähigkeit bestimmter chemischer Lösungen, zellenähnliche Teilstrukturen zu bilden, die Vorstellung, daß ein kompletter Metabolismus nicht nötig war, um erste Zellteile zu bilden. Zweitens präsentierte er das Konzept, daß anorganische Strukturen einen Schutz für Makromoleküle formen und zur Verfügung stellen können. Übertragen auf biologische Verhältnisse, wäre es vorstellbar,

daß solch ein Schutz die Bildung mikrobiellen Lebens aus Elementarpartikeln begünstigen könnte. Die Diskussion wurde ergänzt durch die Argumente von **Dr. Vali**, McGill-Universität, daß „Leben“ durch Benutzung von Spurenmineralien als Schablone für katalytische Prozesse entstanden sein könnte. Zweitens müssen wir jedoch bei der Untersuchung von Blut und Körperflüssigkeiten auch Kunstprodukte beachten, die morphologisch Mikroben oder Zellen ähneln können. Die einfache mikroskopische Bestimmung von morphologischen Formen in Nativblut ist nicht überzeugend, da wir viele unterschiedliche Spezies von Mikroben in uns tragen können, die möglicherweise sowohl neue als auch alte „Infekte“ widerspiegeln.

Es scheint, als ob Mikroben sich selbst den extremsten Habitaten anpassen können, in denen Temperatur und Druck die unwirtlichsten Bedingungen schaffen. Dr. Vali behandelte das Thema „Entstehung des Lebens“, unterstützt durch Daten über Mikroben im Eis der Antarktis, Tiefseelöchern und Ölbohrungen. Unter der Annahme, daß kein Platz auf der Erde als steril betrachtet werden kann, wird es immer schwerer, das Lehrbuch-Dogma eines sterilen Blutes und Gewebes aufrechtzuerhalten. Schließlich stellen doch nährstoff- und sauerstoffreiche, 37° C warme Flüssigkeiten ziemlich komfortable Bedingungen dar! Aus dem Serum in eine rote Blutzelle zu kriechen oder die Gen-Transkription zu ändern, um die Produktion von Zellwand-Komponenten an sich zu reißen, scheint eine leichtere Aufgabe zu sein als sich enzymatischen Prozessen anzupassen, um dem Druck in 3000 atm unter der Erdoberfläche standzuhalten. Wenn man das weite Feld der biologischen Anpassungen betrachtet, wird es immer schwerer, die eingeschränkte Lehrbuch-Diagnostik, die als Maßstab in der medizinischen Mikrobiologie und Onkologie dient, zu verstehen.



Neuartige Mikroben von extremer Resistenz und Anpassungsfähigkeit wurden ebenfalls beschrieben.

Dres. Kajander und **Ciftcioglu**, Universität Kuopio, Finnland, stellten ihre Entdeckung von Nanobakterien vor, die in höchstem Maße pleomorph sind. Die Größe lebender Partikel reicht von dickwandigen Kolonien in der Größe von Hefezellen bis zu Teilchen, die einen 0,2µ-Filter passieren können. Daher sind sie auch in bestimmten Umgebungen vorhanden, die früher als steril betrachtet wurden. Nanobakterien können Verkalkungen hervorrufen und sind an zahlreichen Krankheitsprozessen mit und ohne Steinbildung beteiligt. Nanobakterien können in kernhaltige Humanzellen *in-vitro* eindringen und bei großer Anzahl Apoptose oder eine maligne Umwandlung der Wirtszelle verursachen.

Einige Forscher, auch **Dres. Ciftcioglu, Mattman, Kajander** und **Sysoeva** (Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie, Moskau) legten wissenschaftliche Untersuchungen über die Modifikation der bakteriellen Morphologie durch Antibiotika vor. Die Forscher beschrieben verschiedene Mikroben, die unter verschiedenen experimentellen Bedingungen untersucht wurden. Es wurde beschrieben, daß Antibiotika bei Mikroben sowohl die Bildung extrem dicker Wände als auch den Zerfall in kleinere Bruchstücke herbeiführen können.

Während der Diskussion kam ein sehr interessanter Punkt zur Sprache. Viele Bakterien können in kleine Fragmente zerfallen, Elementarpartikel genannt. Dieses geschieht manchmal als Reaktion auf Umweltstress auch unter Einfluß von Antibiotika. Es wurde darüber debattiert, ob dieses ein simpler Abbauprozess ist oder ein systematisches Aufbrechen der bakteriellen Struktur, um die genetische Information zu bewahren. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob Elementarpartikel DNS tragen oder enthalten.

Falls der Zerfall der Bakterien in organisierter Form herbeigeführt werden könnte und falls es ein Verpackungssystem gibt, dann gäbe es eine zumindest hypothetische biologische Möglichkeit genetische Information zu verpacken. Möglicherweise könnten sich bei zu feindlich werdenden Milieubedingungen Evolutionsvorteile dadurch ergeben, daß zumindest Fragmente genetischer Informationen in hoch streß-resistenten Komplexen konserviert werden. Dies mag die Grauzone zwischen Bakteriologie und Virologie sein!

Wenn der Zerfall in Elementarpartikel mit einem kleinen Überhang in der Nukleinsäurestruktur in einer organisierten Art möglich wäre, könnten diese Teilchen leicht aufgenommen und in andere Gene eingebunden werden und so einen völlig neuen Weg des Transportes und Austausches der Gene bilden. In Bezug auf Krebs könnte dieses ein Vehikel für Mutationen darstellen. Unter Bedingungen, unter denen Bakterien zerfallen können, ist es nicht leicht, eine virale Mutation von einer bakteriell vermittelten Mutation zu unterscheiden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß unsere Körperflüssigkeiten und Gewebe nicht steril sind. Wir wissen sehr wenig darüber, warum das Immunsystem Mikroben nicht komplett beseitigt. Wir müssen wissen, wann und wie diese Mikroben nicht-pathogen bleiben, und wann und wie sie sich in pathogene Formen verwandeln. Wir müssen ferner wissen, ob in Geweben Bedingungen für extrem geringgradige, lokale Entzündungen vorhanden sind und ob diese mikroskopisch kleinen Herde zur Entstehung oder Förderung der Tumorbildung führen.

Dr. Hutchins, Universität Calgary, Kanada, legte einen hervorragenden und überzeugenden Überblick über den Zusammenhang zwischen bakterieller Präsenz, Entzündungen und Krebs vor. Sie legte dar, wie eine

chronische Entzündung ein Milieu schafft, das den Beginn und das Fortschreiten von Krebs begünstigt.

Wenn wir die heutigen unzureichenden diagnostischen Techniken zugrunde legen, wäre zu überdenken, wie mikrobielle Präsenz, Infektion und Krankheit definiert werden soll. Dabei sind besonders die geringgradigen, chronischen Infekte und entzündlichen Prozesse zu berücksichtigen, da sie einen fruchtbaren Boden für maligne Transformationen bilden. Es ist notwendig, unsere Vorstellungen über die Ursache vieler Krankheiten einschließlich Krebs zu überarbeiten und mikrobielle Faktoren im Krankheitsverlauf mit zu berücksichtigen. Schließlich eröffnet dies zusätzliche Möglichkeiten für Prävention und Therapie.

Da der Krebs bereits epidemische Ausmaße erreicht hat, ist es für eine Gesellschaft billiger, für alle Bürger entzündungshemmende Substanzen, wie Antioxidantien und Nahrungsergänzungsmittel, einzusetzen, als für bis zu 40 % der Bürger Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie, Immuntherapie oder übliche Anti-Krebs-Impfungen zu finanzieren. Die genetische Prädisposition für Krebs sollte deswegen keineswegs ignoriert werden, sondern die Sichtweise soll dadurch ergänzt werden, daß die Optimierung des Immunsystems und die Reduzierung von entzündlichen Zuständen als präventive oder lebensverlängernde Maßnahmen hinzugefügt werden.

Die Frage der Kontrolle des Wirtes über pleomorphe Mikroben in unserem Blut und Gewebe öffnet neue Türen bezüglich der Anforderungen an die medizinischen Forschung von morgen.

Anschrift der Autorin

Gitte S. Jensen
Ph.D., Immunologist
McGill-University
Montreal, Canada
Email: gitte@holgarnis.com