

**Koch's Postulate im 21. Jahrhundert nach einem Vorschlag von Falkow, Fredricks und Relman (1996)**

**Koch's postulates for the 21st century as suggested by Falkow, Fredricks and Relman (1996)**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665474>

**Frontal pathogens / Stealth pathogens, Hot infections / Cold infections, Infection chaud / Infection froid nach Breitschwerdt (2013)**

„Henle – Koch'sche Postulate in der Urfassung für den Erregernachweis bei Infektionskrankheiten ( und in der alten Schreibweise ) 1878:

1. „Es müssen constant in den lokal erkrankten Partien Organismen in typischer Anordnung nachgewiesen werden.
2. Die Organismen, welchen nach ihrem Verhalten zu den erkrankten Theilen eine Bedeutung für das Zustandekommen dieser Veränderung beizulegen wäre, müssen isolirt und rein gezüchtet werden.
3. Mit den Reinculturen muss die Krankheit experimentell wieder erzeugt werden können“.

**Henle – Koch'sche Postulate in der Neufassung:**

1. Der mutmaßliche Krankheitserreger muss immer mit der Krankheit assoziiert sein und in gesunden Tieren nicht nachgewiesen werden.
2. Der mutmaßliche Erreger muss in Reinkultur gezüchtet werden.
3. Eine Reinkultur des mutmaßlichen Erregers muss im gesunden Tier die Krankheit auslösen.
4. Der Organismus muss re - isoliert werden und identisch mit dem ursprünglichen Erreger sein.

Krankheitserreger sind aus Patientenmaterial isolierbar und in Reinkultur zu züchten

- Sie lösen in Versuchstieren entsprechende Krankheitssymptome aus
- Sie sind aus den erkrankten Versuchstieren wieder (re)isolierbar
- Das Patientenserum agglutiniert den verantwortlichen Erreger (K. Shiga, 1898)

**Die Erweiterung durch die sequenzbasierte Identifikation von Krankheitserregern:**

5. Der Phänotyp oder dessen entsprechende charakteristische Gensequenz sollte den Mitgliedern einer pathogenen Bakterien-Gattung oder den Bakterien-Stämmen einer Bakterien-Spezies zugeordnet werden können.
6. Die spezifische Inaktivierung solcher Gene, die als Virulenz - Gene in Verdacht stehen, sollte zu einem messbaren Verlust der Pathogenität und Virulenz führen, oder die in Verdacht stehenden Virulenz - Gene sollten durch molekularbiologische Methoden isoliert werden können. Die spezifische Inaktivierung oder Zerstörung dieser Gene sollten dann zu einem Verlust ihrer Funktion führen.
7. Die Reversion oder der entsprechende Ersatz eines so veränderten Gens durch die genetische Originalsequenz sollte zur Wiederherstellung der Pathogenität führen, bzw. der Austausch der modifizierten Gene durch ein alleles Gegenstück, das dem Original Bakterien - Stamm entspricht, sollte zu einem Verlust der Funktion, dem Verlust der Pathogenität und dem Verlust der Virulenz führen. Die Restaurierung der Pathogenität sollte mit der Wiedereinführung der Wildtyp-Gene in Zusammenhang gesehen werden können."

Auf molekularer Ebene (nach Falkow, 1988):

- Ein bestimmtes Gen (oder Merkmal) kommt bei pathogenen Mikroorganismen vor
- Eine Inaktivierung des korrespondierenden Gens muss zu einer Reduktion der Virulenz führen
- Eine Rückführung des Gens in die avirulente Mutante stellt das ursprüngliche Virulenz- Potential wieder her

### Henle - Koch's postulates in the new version:

1. The suspected pathogen must always be associated with the disease and is not detected in healthy animals.
2. The suspected pathogen must be grown in pure culture.
3. A pure culture of the suspected pathogen must cause the disease in healthy animals.
4. The organism must be re - insulated and be identical to the original pathogen.

### The extension by sequence – based identification of microbial pathogens:

5. “The phenotype or property under investigation should be associated with pathogenic members of a genus or pathogenic strains of a species,
6. specific inactivation of the gene(s) associated with the suspected virulence trait should lead to a measurable loss in pathogenicity or virulence, or the gene(s) associated with the suspected virulence trait should be isolated by molecular methods. Specific inactivation or deletion of the gene(s) should lead to loss of function,
7. reversion or allelic replacement 'of the mutated gene should lead to restoration of pathogenicity, or the replacement of the modified gene(s) for its allelic counterpart in the strain of origin should lead to loss of function and loss of pathogenicity or loss of virulence. Restoration of pathogenicity should accompany the reintroduction of the wild type gene(s).

Quelle, source: Fredericks and Relman (1996) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665474>  
Medizinische Mikrobiologie <http://www.pmbio.icbm.de/vl/phys/patho.pdf>

Wallace WC (1849) An Attempt to Explain the Periodicity of Fevers. Boston Med Surg J 41, 209-214  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM184910170411101>

Loeffler F (1884) Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 2, 421-499

Koch R. (1901) [The combating of tuberculosis in the light of the experience that has been gained in the successful combating of other infectious diseases. Journal of Comparative Pathology and Therapeutics 14\(3\)](#) J Comp Pathol. 2013, 148(2-3),107-14. doi: 10.1016/j.jcpa.2013.01.002. Epub 2013 Feb 28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453734>

Evans AS (1976) [Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited](#). Yale J Biol Med 49 (2), 175–95.

Carter KC (1985) **Koch's Postulates in Relation to the Work of Jacob Henle and Edwin Klebs**, in: Medical History 29, 353–375 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1139977/>

**Falkow S (1988) Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity.** Reviews of Infectious Diseases, 10 (Suppl. 2), S274—S276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3055197>

**Fredericks DN, Relman DA (1996) Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates.** Clinical Microbiology Reviews, 9,18-33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665474> <http://cmr.asm.org/content/9/1/18.full.pdf>

Gradmann Chr (2008) Alles eine Frage der Methode. Zur Historizität der Kochschen Postulate 1840-2000, in: Medizinhistorisches Journal 43, 121–148  
<http://www.jstor.org/discover/10.2307/25805450?uid=3737864&uid=2129&uid=2&uid=70&uid=4&sid=21102642896843>

Falkow S (2004) **Molecular Koch's postulates applied to bacterial pathogenicity** — a personal recollection 15 years later. Nature Reviews Microbiology, 2(1), 67-72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035010>

Merrell DS, Falkow S (2004) **Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis.** Nature, 430, 250-256 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241423>

[Walker L, Levine H, Jucker M.](#) (2006) **Koch's postulates and infectious proteins.** Acta Neuropathol. 112(1), 1-4. Epub 2006 May 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703338>

Lipkin, W. (2008). **Microbe hunting in the 21st century** Proceedings of the National Academy of Sciences, 106 (1), 6-7 DOI: [10.1073/pnas.0811420106](https://doi.org/10.1073/pnas.0811420106)

**Virology Blog (2010) Koch's postulates in the 21st century.**  
<http://www.virology.ws/2010/01/22/kochs-postulates-in-the-21st-century/>

- ➔ **Virulence inhibitors, Virulenz-Inhibitoren** [http://www.kabilahsystems.de/virulenz\\_inhibitoren.pdf](http://www.kabilahsystems.de/virulenz_inhibitoren.pdf)
- ➔ **Borrelie Direktnachweis** [http://www.erlebnishaft.de/borrelie\\_direktnachweis.pdf](http://www.erlebnishaft.de/borrelie_direktnachweis.pdf)
- ➔ **Direct Detection of Borrelia** [http://www.erlebnishaft.de/borrelie\\_direktnachweis.pdf](http://www.erlebnishaft.de/borrelie_direktnachweis.pdf)

## Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine

**Hill AB (1965) The Environment and Disease: Association or Causation?**  
 Proceedings of the Royal Society of Medicine, 58, 295-300 <http://www.edwardtufte.com/tufte/hill>

**Hills Criteria of Causation**  
[http://www.drabruzzi.com/hills\\_criteria\\_of\\_causation.htm](http://www.drabruzzi.com/hills_criteria_of_causation.htm)  
 "Hill's Criteria simply provides an **additional valuable measure** by which to evaluate the many theories and explanations proposed within the social sciences".

Gray J (2005) Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine **Glossary: Terminology Specific to Epidemiology.** <http://www.vetmed.wsu.edu/courses-jmgay/GlossepiTerminology.htm>

### Intrazelluläre Krankheitserreger

Obligat intrazelluläre Krankheitserreger	Fakultativ intrazelluläre Krankheitserreger
<b>Chlamydia spp, Coxiella burnetii, Ehrlichia spp, Erwinia spp, Rickettsia spp, Parachlamydia spp Mycobacterium leprae, Tropheryma Whipplei, Waddlia etc.</b>	<b>Borrelia spp, Treponemen, Leptospiren, Bartonellen, Mycoplasmen, Brucella spp, Legionella spp, Listeria spp, Mycobacterium spp, Neisseria spp, Salmonella spp, Shigella spp, Yersinia spp, Babesia spp, Toxoplasma, Protomyxzoa spp, Trypanosomen, Streptokokken spp, Candida etc.</b>

**Bakterien verbleiben in Endosomen und werden über diese in benachbarte Zellen transportiert (Transcytose) oder Bakterien verlassen die Endosomen und leben frei im Cytoplasma.**

**Durch die Synthese von Actinfilamenten ist die Bewegung durch die Zelle und in benachbarte Zellen möglich (Shigellen, Listerien, Rickettsien, Borrelien).**

**Bacteria remain in endosomes and are transported (transcytosis) within endosomes in adjacent cells or bacteria leave the endosomes and live freely in the cytoplasm.**

**By the synthesis of actin filaments, the movement is possible through the cell and in neighboring cells (Shigella, Listeria, Rickettsia, Borrelia).**

Quelle: Medizinische Mikrobiologie <http://www.pmbio.icbm.de/vl/phys/patho.pdf>

**Das Postulat der vergleichenden Ursachen von Infektionskrankheiten  
The postulate of comparative infectious disease causation  
nach Breitschwerdt (2013)**

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997512004367>

**Frontal interagierende Krankheitserreger** verursachen typischerweise kurzzeitig akute Infektionskrankheiten.

**Stealth interagierende Krankheitserreger** verursachen über längere Zeiträume bleibende krankheitsrelevante Infektionszustände.

**Frontal pathogens** typically induce acute and short-term infectious diseases.

**Stealth pathogens** are characterized by persistent infections for protracted periods of time.

	<b>Frontal pathogens</b> <b>Hot infections</b> <b>Infection chaud</b>	<b>Stealth pathogens</b> <b>Cold infections</b> <b>Infection froid</b>
	Phäno – Typen Bakterielle Original – Formen Bakterien	Geno – Typen Bakterielle Stress – Varianten L-Formen, filterable forms (<250 nm)
Inkubation	kurz (Stunden oder Tage)	lange (Monate oder Jahre)
Symptome	akut	chronisch
Immunität	sterilisierbar	nicht sterilisierbar
Übertragung	direkt	indirekt
Vervielfältigung	Schnell	langsam
Trägerstatus	speziell	allgemein
Incubation	Short (hours to days)	Long (months to years)
Symptoms	Acute	Chronic
Immunity	Sterilizing	Non-sterilizing
Transmission	Direct	Indirect
Replication	Rapid	Slow
Carrier state	Uncommon	Common

Quellen, sources:

**Falkow S (2004)** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035010>

**Breitschwerdt EB (2013)** <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997512004367>

Therapie	3 – 7 oder 14 Tage	3 - 6 Monate oder mehrere Jahre
Therapy	3 or 7 or 14 days	3 - 6 month to 3 - 6 or more years

Quellen, sources:

**Langzeit-Therapie, Long term therapy** [http://www.kabilahsystems.de/antibiotika\\_langzeit.pdf](http://www.kabilahsystems.de/antibiotika_langzeit.pdf)

Jacomo V, Kelly P, Raoult D (2002) [Natural history of Bartonella infections \(an exception to Koch's postulate\)](#). Clin Diagn Lab Immunol 9 (1), 8–18.

Tabrah FL (2011) **Koch's postulates, carnivorous cows, and tuberculosis today**. Hawaii Medical Journal, 70, 144-148

Breitschwerdt EB, Linder KL, Day MJ, Maggi RG, Chomel BB, Kempf VAJ (2013) **Koch's Postulates and the Pathogenesis of Comparative Infectious Disease Causation Associated with Bartonella species**. J. Comp. Path. 148, 115-125 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021997512004367>  
“It is very clear that the original and the more recently proposed molecular Koch's postulates have been historically useful, particularly when attempting to confirm that a disease is caused by a single infectious agent that induces an acute versus a chronic infection. Causation is established more readily when an organism has a brief incubation period, when there is a readily defined source of exposure and when the pathogen induces an acute illness (microbiological features of frontal pathogens). Unfortunately, as was acknowledged by Koch and others, application of the original four postulates has serious limitations when attempting to attribute disease causation to stealth pathogens that can induce chronic, slowly progressive disease manifestations in an animal or human patient. In addition, Koch's postulates do not allow researchers to readily address naturally occurring environmental, nutritional, genetic and other medically relevant factors that influence disease causation and do not consider the pathogenic complexities induced by sequential or simultaneous infection with more than one pathogenic microorganism .... The authors hope that the postulate of 'comparative infectious disease causation' can be used by other infectious disease researchers to assist with efforts to define the role of specific or co-infecting infectious agents in patients with chronic, complex disease expression.”

“Although the present review is focused on organisms of the genus *Bartonella*, there are numerous other frontal pathogens (e.g. influenza virus, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SARS coronavirus and monkey pox) and stealth pathogens (e.g. *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia* spp. and *Toxoplasma gondii*), shared between man and small companion animals, for which a coordinated One Health approach to investigation and application of our proposed Koch's postulate of comparative disease causation would be of benefit to animal and human health. In conclusion, we propose the addition of a fifth Koch's postulate to address comparative disease causation where the same infectious agent is isolated or DNA sequences are found in at least three mammalian genera. In the examples provided in this manuscript, this postulate has been achieved for *Bartonella* spp. and vasoproliferative lesions in cats, dogs, a horse, people and a steer, granulomatous inflammatory lesions in cats, dogs and human patients, endocarditis in cats, cows, dogs and human patients and chronic bacteraemia in cats, dogs, people and numerous rodent species. The authors hope that the postulate of 'comparative infectious disease causation' can be used by other infectious disease researchers to assist with efforts to define the role of specific or coinfecting infectious agents in patients with chronic, complex disease expression ».

Huismans BD (2014) **Abwehr- und Escape- Mechanismen der Borrelien gegen das menschliche Immunsystem und gegen Antibiotika und Chemotherapeutika**. Warum Borrelien infektiös bleiben trotz intensiver antibiotischer Behandlung. <http://www.xerlebnishaft.de/escape.pdf>

Huismans BD (2014) **Defense and escape mechanisms of Borrelia against the human immune system and against antibiotics and chemotherapeutics**. Why Borrelia remains infectious despite intensive antibiotic treatment. [http://www.xerlebnishaft.de/escape\\_eng.pdf](http://www.xerlebnishaft.de/escape_eng.pdf)

(2015) **Microbiome** <http://www.polygenicpathways.co.uk/microbiome.htm>  
<https://www.youtube.com/watch?t=780&v=X6G95p-NiXs>

- ➔ **Stealth pathogens** <http://www.erlebnishaft.de/stressvar1.pdf>
- ➔ **Stealth pathogens Borrelien** <http://www.erlebnishaft.de/stressvar2.pdf>
- ➔ **Chemotaxis und Bewegung der Spirochäten** <http://www.xerlebnishaft.de/chemotaxis.pdf>
- ➔ **Zytoskelett** <http://www.xerlebnishaft.de/zytoskelett.pdf>
- ➔ **Prion** <http://www.erlebnishaft.de/prione.pdf>
- ➔ **Virologie, Koch`s Postulate im 21. Jahrhundert** <http://www.xerlebnishaft.de/virologie.pdf>
  
- ➔ **Standpunkte und Perspektiven, viewpoints and perspectives**  
[http://www.xerlebnishaft.de/standpunkte\\_perspektiven.pdf](http://www.xerlebnishaft.de/standpunkte_perspektiven.pdf)

Bernt - Dieter Huismans, 2013. Letzte Revision September 2016 [www.Huismans.click](http://www.Huismans.click)  
Back to top: [http://www.xerlebnishaft.de/expand\\_koch\\_post.pdf](http://www.xerlebnishaft.de/expand_koch_post.pdf)

