

Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

unter Mitwirkung von

A. U. DÄNIKER, P. FINSLER, H. FISCHER, A. FREY-WYSSLING, H. GUTERSOHN, P. KARRER, B. MILT
P. NIGGLI, P. SCHERRER, H. R. SCHINZ, FR. STÜSSI und M. WALDMEIER

herausgegeben von

HANS STEINER, ZÜRICH 7

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG., Zürich

Nachdruck auch auszugsweise nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrgang 96

HEFT 3

30. September 1951

Abhandlungen

Doktrin und Forschung in der Mikrobiologie¹⁾

Von

A. GRUMBACH (Zürich)

(Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich)

1683 hat LEEUWENHOEK mit Sicherheit die ersten Bakterien gesehen. Schon 25 Jahre früher aber hatte THOMAS SYDENHAM erkannt, dass gewisse seuchenhafte Krankheiten (Pocken, Dysenterie, Pest und Scharlach) von charakteristischen Symptomen begleitet sind und der Überzeugung Ausdruck gegeben, dass sich die Krankheiten ebensogut wie die Pflanzen in Arten einteilen lassen, eine Auffassung, die in der Folge weniger bekämpft als ignoriert wurde. So verflossen denn auch etwa 150 Jahre, bis dieser Gedanke wieder auftauchte. Jetzt aber ist es nicht mehr die Klinik, sondern die französische Schule der Pathologischen Anatomie, welche ihn formuliert. An Stelle des Symptoms tritt dementsprechend der Sitz der Läsion (PINEL) und mit dem «Tuberkel» die Natur des anatomischen Substrats (BAYLE und LAENNEC). Damit aber beginnt auch der Kampf. Er wurde von dem sehr mächtigen BROUSSAIS am Val de Grâce mit so viel Erfolg geführt, dass BRETONNEAU 50 Jahre später erneut als Schöpfer einer spezifischen jetzt aber bereits aetiologischen Krankheitslehre auftreten konnte. Ohne allerdings die zu jener Zeit bereits lebhaft diskutierten LEEUWENHOEKschen Animaculæ und Infusorien auch nur zu erwähnen, schreibt er «Une multitude d'inflammations sont déterminées par des causes matérielles extrinsèques, par de véritables êtres venus de dehors ou au moins étrangers à l'état normal de la structure organique.» BULLOCH charakterisiert die Situation denn auch treffend, wenn er den Schlußsatz «C'est surtout la cause de l'inflammation qui contribue à la modifier», als durch «a belief which almost amounted to prove» eingegeben hält, denn — substantiiert wurde diese These

¹⁾ Antrittsvorlesung vom 3. Februar 1951.

erst 1836 durch AGOSTINO BASSI von Lodi, und zwar interessanterweise an dem «Mal del segno», einer Krankheit der Seidenraupen, die in der Lombardei Jahr für Jahr riesige Schäden verursachte. BASSI wies nicht nur den Erreger nach «une pianta del genere della crittogame, un fungo parassito», sondern zeigte auch experimentell seine Übertragbarkeit.

Dies dürfte, nebenbei bemerkt, die einzige mikrobiologische Grosstat sein, die wir einem Vertreter der juristischen Fakultät zu verdanken haben. Die Verfasser der «Wissenschaften in Zürich» aber mögen daraus entnehmen, dass es auch ausserhalb ihrer Vaterstadt geniale Dilettanten gab. Nicht uninteressant ist vielleicht wohl auch der Hinweis, dass sich sowohl die Italiener wie die Franzosen mehr um die Krankheiten der ihrem Erwerb dienenden Tiere und Pflanzen als um die ihre Mitmenschen dezimierenden Seuchen kümmerten.

Das eigentliche Zeitalter der Spezifitätslehre beginnt aber doch wohl erst mit dem Tag, als PASTEUR gesehen hatte, dass man rechts und links drehende Weinsäure kristallographisch unterscheiden kann und dass ein Schimmelpilz, *Penicillium glaucum*, ausschliesslich die Rechtsweinsäure verwendet und das Salz der Linksweinsäure übrig lässt. PASTEUR hatte diese grundlegende Entdeckung im Gefolge von ihm mehr oder weniger aufgezwungenen Studien über Alkohol-, Essigsäure-, Milch- und Buttersäuregärung bestätigt gefunden, so dass er schreiben konnte «Je puis affirmer qu'il existe un grand nombre de levures distinctes provoquant des transformations chimiques variables suivant leurs structures et organisations». PASTEUR weiss auch bereits, dass sich die verschiedensten Hefen auf ein und demselben Substrat zu entwickeln vermögen, so dass es zu recht unübersichtlichen Verhältnissen kommen kann. Blitzartig hat er die Bedeutung der Reinkultur erfasst. «Réussit-on à dégager un de ces ferments — à le faire développer seul — la transformation chimique qui lui correspond s'accomplit alors avec une netteté et une simplicité remarquable.» So hat er denn auch an der «Tournure des Bordeaux», dem «Amer des Bourgognes» und der «Graisse des Champagnes» die bisher nur geahnte Lehre von der Spezifität der menschlichen Infektionskrankheiten auf gesicherten Boden gestellt.

Eigenartig aber wird es für alle Zeiten bleiben, dass ein so universaler und klar ausgesprochener Gedanke so wenig dynamisch war. Beeindruckt wurden zunächst offenbar nur LISTER und VILLEMEN, wogegen es bis heute nicht feststeht, ob und inwieweit ROBERT KOCH, als er die gleichen Versuche am Tier vornahm, den Pasteurschen Gedankengängen folgte. Noch in Wollstein injizierte er Mäusen und Kaninchen verschiedenartig faules Material und erzielte damit sechs Krankheitsbilder, «die makroskopisch die grösste Ähnlichkeit mit den analogen Erkrankungen des Menschen besitzen».

An diesem Material hoffte er auch eine Antwort zu finden für die ihm besonders rätselhaft vorkommende Erscheinung, dass alle seine Vorläufer bei Wundinfektionen zwar öfters Bakterien, aber immer und überall dieselben gefunden hatten. Durch Heranziehung der Anilinfarbstoffe, der besten vorhandenen Ölimmersion und des eben erst von ABBÉ entdeckten Beleuchtungsapparates gelang ihm, was, wie er schreibt, «bis jetzt ein frommer Wunsch war,

nicht nur vereinzelte Bakterien in den Geweben nachzuweisen, sondern auch die Formen mit solcher Genauigkeit zu bestimmen, dass es nicht schwer fällt, die pathogenen Bakterienformen, welche man bislang fast nur unter dem Bild der aus Mikrokokken zusammengesetzten Zoogloea kannte, nach Grösse und Gestalt zu differenzieren», womit er den Beweis für erbracht hält, «dass es ausser Recurrens und Milzbrand noch eine Reihe anderer Infektionskrankheiten gibt, deren Entstehung bisher rätselhaft war».

Als wichtigstes Ergebnis seiner Tierversuche bezeichnete KOCH «die Verschiedenheit der pathogenen Bakterien und ihre Unabänderlichkeit». Mutig schreibt er in seiner ersten Monographie «Einer jeden Krankheit entspricht eine besondere Bakterienform und diese bleibt, so vielfach auch die Krankheit von einem Tier auf das andere übertragen wird, immer dieselbe . . . Ferner sind die Unterschiede dieser Bakterienformen so gross, wie sie bei Organismen, die teilweise an der Grenze des Sichtbaren stehen, nur erwartet werden können», sie sind aber auch so konstant, «dass nichts weiter übrig bleibt, als diese Formen pathogener Bakterien vorläufig als konstante Arten anzusehen».

Damit aber schien, was KOCH als Aufgabe der Zukunft dargestellt hatte, nämlich «für jede einzelne Wundinfektionskrankheit einen morphologisch wohlcharakterisierten Mikroorganismus als Parasiten festzustellen», für fünf bis sechs akut verlaufende Krankheiten zur Tatsache geworden zu sein.

Ich muss es mir versagen, Ihnen die Reaktion der Welt auf diese Mitteilungen zu schildern. Es war ein harter Kampf, den KOCH auszufechten hatte, in dem er zunächst nur von der Autorität FERDINAND COHN's und dem zunächst farbtechnischen Können PAUL EHRLICH's unterstützt wurde. Nachdem er aber am 24. März 1882 seinen epochemachenden Vortrag über die Aetiologie der Tuberkulose gehalten hatte, war das Eis gebrochen. Nun folgte Entdeckung auf Entdeckung. Innerhalb weniger Jahre wurden die Erreger der Wundinfektionen, der Cholera, des Typhus, der Ruhr, der Diphtherie- des Erysipels, des Starrkrampfs, der Pneumonie, der epidemischen Gehirnhautentzündung, der Pest usw., sichergestellt. Und doch vollzog sich auch diese Periode nicht reibungslos. KOCH hat 1890 am 10. Internationalen Medizinischen Kongress in Berlin auf die wesentlichsten Schwierigkeiten seiner Lehre hingewiesen. Im Vordergrund stand die Konstanz der Art dieser Krankheitserreger. Er hat auch hier klarer gesehen als Generationen nach ihm. Die Variabilität unter dem Einfluss äusserer Bedingungen ist ihm Selbstverständlichkeit, kommt es doch vor, «dass uns von unserm ärztlichen Standpunkt aus interessierende, aber für das Gesamtleben der Pflanze weniger wichtige Eigenschaften, z. B. . . die Fähigkeit im lebenden Tierkörper zu wachsen, gewisse Giftstoffe zu produzieren, zeitweilig oder . . . auch gänzlich verschwinden können».

KOCH ist sich klar geworden, dass bei den vorliegenden Grössenverhältnissen morphologische Kennzeichen nicht in genügendem Masse zur Identifizierung herangezogen werden können. «Wir müssen so viele Eigenschaften als nur möglich . . . und zwar morphologische und biologische gewissenhaft sammeln und erst nach dem so gewonnenen Gesamtbild die Art bestimmen.» Zu den biologischen Merkmalen gehörte selbstverständlich auch der Tierversuch im

Sinne des von DOERR später als Infektionsspektrum bezeichneten Verhaltens.

Eine andere Methode der Bakterienidentifizierung liegt der Beobachtung zugrunde, dass Infektionskrankheiten, wie man von den Pocken seit Jahrtausenden wusste, eine Immunität zurücklassen können. Nachdem die Erreger der Infektionskrankheiten gefunden waren, konnte man daran gehen, den Träger der Immunität zu suchen. Dabei stiessen PFEIFFER, GRUBER, WIDAL und KRAUS im Serum der Rekonvaleszenten auf sogenannte Antikörper, die man je nach der Reaktion, die sie mit dem Bakterium eingingen, als Lysine, Agglutinine, Praecipitine usw., bezeichnete. Eine ganze Reihe von Forschern, von denen nur BORDET und EHRLICH genannt seien, zeigten in der Folge, dass die Eigenschaft Antikörper zu erzeugen keineswegs auf lebende pathogene Bakterien beschränkt ist, sondern dass man dem tierischen Organismus ebensogut abgetötete Bakterien oder deren Toxine, ja selbst solche höherer Pflanzen und Tiere und schliesslich irgendwelche körper- und sogar nur zirkulationsfremde Zellen oder auch nur Eiweisskörper injizieren kann, und die entsprechenden Antikörper erhält. Die Reaktionen, welche diese Antikörper eingingen, hielt man ursprünglich für streng auf die ihnen zugrundeliegenden Substanzen beschränkt. Dann wurden Verwandtschaftsreaktionen entdeckt, von OBERMAYER und PICK im Substitutions-, von LANDSTEINER im Kupplungsverfahren auf ihre chemischen Grundlagen zurückgeführt und mittels der von CASTELLANI eingeführten Absorptionsmethode zur Antigenanalyse ausgebaut. Mit dieser heute noch nicht ausgeschöpften Methode gelang es nicht nur die Spezies serologisch festzulegen, sondern sie in zahlreichen Fällen in weitere ebenfalls erbefeste Einheiten wie Gruppen und Typen aufzulösen. So sind wir heute in der Lage über 200 Typen von Typhus-, Paratyphus-, Enteritisbakterien und 43 Pneumokokkentypen zu unterscheiden, die haemolytischen Streptokokken in Gruppen und Typen aufzuteilen, Meningokokken, Leptospiren usw. zu typisieren und endlich auch Ordnung in die grosse Zahl der Dysenterie- und Colibakterien zu bringen.

Damit aber vermag das Laboratorium nicht nur zuverlässige Diagnosen zu stellen, sondern auch epidemiologische Zusammenhänge bis in die letzten Feinheiten zu erfassen. Für Arzt und Klinik bildet die exakte bakteriologische Diagnose mehr denn je die Unterlage für das therapeutische Handeln. Die von den für die öffentliche Gesundheitspflege verantwortlichen Behörden zu treffenden seuchenpolizeilichen Massnahmen sind aufs engste mit der Bakterientypisierung verbunden.

So ist der ursprünglich symptomatologisch, dann pathologisch-anatomisch gefasste «spezifische Krankheitsbegriff» mit dem Auffinden der Krankheitserreger und dem Ausbau der bakteriologisch-serologischen Methoden schrittweise zu aetiologischen Spitzenleistungen gelangt. Die von PASTEUR konzipierte und von KOCH auf die menschlichen Krankheiten übertragene Doktrin «jeder Krankheit ihr Erreger» schien sich durchgehend bewährt zu haben; und doch, wie reimte sich das zur Tatsache, dass man in Fällen von Furunkeln, Pemphigus neonatorum, Osteomyelitis, chronischer Endokarditis und Puerperalsepsis oft ein und denselben Staphylokokkus fand.

Wo liegt der Grund dafür, dass man noch in einer Zeit, die es ermöglicht hat, serologisch identische Enteritiserreger sogar nach ihrer Herkunft: Fleisch oder Entenei zu differenzieren, bei so verschiedenen Krankheitsbildern, wie es eine käsige Pneumonie, eine kavernöse Phtise, eine Scrophulose, eine Tuberkelbazillensepsis und ein Lupus sind, stets ein und denselben Tuberkelbazillus findet, und wie soll man es verstehen, dass ein derselben Gruppe und sogar demselben Typ angehörender *Streptococcus haemolyticus* einmal ein Erysipel, ein andermal eine akute oder chronische Herzklappenentzündung, eine Phlegmone, eine Impetigo contagiosa, einen Abszess oder auch nur eine Angina und dazwischen einen Scharlach oder auch einen Gelenkrheumatismus erzeugt.

Ich habe diese Frage in der meinem Lehrer ASKANAZY zum 70. Geburtstag gewidmeten Festschrift zum erstenmal gestellt und seither in zahlreichen Arbeiten zu beantworten versucht.

Das Ergebnis liegt heute klar zutage. Es liegt im Schatten der Spezifitätslehre, die in Verkenning dessen, dass wir heute über das, was PASTEUR, KOCH und ihr Schüler noch zu beweisen hatten: die Bedeutung der Mikroorganismen als Krankheitserreger und damit die Konstanz der Art und Typen, hinausgewachsen sind. Diese Beweisführung aber war an eine ganz bestimmte Technik gebunden, eine Technik, die zum Ziele hatte, die Keime in möglichst klassischer Form zu isolieren. «Variationen» oder «Atypien» suchte man durch das, was NEISSER als Normierung bezeichnet hatte, zu beseitigen.

Das ist der Grund, und zwar der einzige Grund, weshalb man an der aetiologischen Erfassung des einzelnen Krankheitsbildes vorbeigeraten ist. Namen wie *Streptococcus anginosus*, *erysipelatis* und *scarlatinae*, *carditidis* oder *rheumaticae* waren gar nicht so ungeschickt, wie es die sich in taxonomischen Fragen verlierende internationale Nomenklaturkommission wahr haben will. Man muss sich nur darüber klar werden, dass die Eigenschaften, welche diesen Namen zugrunde liegen, nicht nur nicht erbfest sondern z. T. sogar sehr labil sind. Trotzdem bilden sie unter diesem Gesichtspunkt betrachtet mehr als «Kuriositäten», wie das ein so ausgezeichneter Bakteriologe wie GUNDEL noch vor wenigen Jahren annahm. Die Beschäftigung mit ihnen ist nicht eine «Spielerei», sondern sie dient der Erfassung der Phase, die nichts anderes als das Spiegelbild des individuellen Krankheitsbildes darstellt. Sie ist der Beweis dafür, dass sich nicht nur der Makroorganismus gegen den Mikroorganismus immunisiert, sondern dass auch der Mikroorganismus morphologische und physiologische Impressionen der Kräfte aufweist, die seitens des Wirtsorganismus auf ihn eingewirkt haben. Waren die Kräfte gering, so wird der Erreger bei seiner Isolierung aus dem Krankheitsherd unverändert sein. War die Abwehrlage (Resistenz und erworbene Immunität) dagegen gut, der Infekt chronisch, so wird der ursprüngliche Keim mehr oder weniger stark abgewandelt erscheinen. Aus diesem Grunde wird ein aus einem Abszess, einer Phlegmone oder einer Endocarditis ulcerosa isolierter haemolytischer *Streptococcus* bei seiner Isolierung weitgehend «normal» erscheinen, wogegen er, aus einer Endocarditis lenta gewonnen, grün wachsen wird und seine serologische Typen-, in vielen Fällen sogar seine serologische Gruppenzugehörigkeit ver-

loren hat. Hierin liegt auch das Verständnis dafür, dass ein aus einer Scharlachangina gewonnener Str. bei Übertragung auf ein zweites Individuum — auch bei an sich gleicher Scharlachempfindlichkeit — vielleicht noch eine Angina oder Mittelohreiterung, aber kein Exanthem mehr auslöst, um in einer weiteren Passage plötzlich wieder zum Scharlacherreger zu werden. Der Keim hat eben unter dem Einfluss der Abwehrkräfte des ersten Organismus die Fähigkeit, das für das Zustandekommen des Exanthems nötige Erythrotoxin zu bilden, vorübergehend verloren, während sein Invasionsvermögen und seine pyogene Fähigkeit erhalten geblieben sind.

Experimentell konnten wir zeigen, dass derselbe Streptococcus, der normale Kaninchen innerhalb 48 Stunden tötet, bei vorher immunisierten Tieren sich über Wochen hinziehende chronisch-produktive Arthritiden und Endocarditiden bedingt, und dass dieser ursprünglich vollvirulente Keim in diesen chronischen Krankheitsprozessen so abgewandelt wird, dass er in der Folge auch bei unvorbehandelten Kaninchen nur mehr chronische Läsionen erzeugt.

Die Voraussetzung für das Gelingen dieses für die ganze Frage entscheidenden Versuchs liegt in der Züchtung des Keimes unter Bedingungen, die wenigstens für kurze Zeit die in vivo entstandenen Modifikationen zu erhalten vermögen, und der Vermeidung von all dem, was zu der früher zu Recht für so wichtig gehaltenen Normierung führt.

Dass es sich hier um ein Prinzip von allgemeiner Gültigkeit handelt, ergibt sich auch aus dem 1934 von FELIX und PITT entdeckten sogenannten Virulenzantigen der Typhusbazillen und der daran entfachten und bis heute nicht zur Ruhe gekommenen Diskussion um sein Wesen.

Seit es eine serologische Diagnostik von Typhusbazillen gibt, hat man aus klinisch Typhuskranken immer wieder Stämme isoliert, die sich morphologisch und fermentativ wie Typhusbazillen verhielten, aber durch kein Typhus-O-Serum agglutiniert wurden. Zur Behebung dieser Schwierigkeiten hat man bewusst oder unbewusst «normiert», d. h. die Stämme täglich von Agar auf Agar überimpft. Auf diesem indifferenten Nährboden wurden die inagglutinablen Bakterien in wenigen Tagen agglutinabel.

FELIX und PITT gingen als erste einen andern Weg. Sie stellten mit einem solchen Stamm ein Immuneserum her, das in der Folge alle entsprechenden Stämme agglutinierte. Die vorübergehende Inagglutinabilität führten sie auf ein neu entstandenes Antigen zurück, das sie als Virulenz oder Vi-Antigen bezeichneten. Biologisch gesehen handelt es sich meines Erachtens um eine im Organismus entstandene ephemere Modifikation, eine Phase, die nicht anders zu beurteilen ist als durch Mäusepassagen für Typenseren inagglutinabel gewordene Streptokokken, die DAY schon 1933 als V-Formen beschrieben hat.²⁾

Es wäre wohl interessant auch die aus den verschiedenen Läsionen isolierbaren Tuberkelbazillen einmal unter diesem Gesichtspunkt zu untersuchen.

²⁾ Dass solche Modifikationen gegen Phagozytose, aber auch gegen alle möglichen bakteriziden Substanzen resistenter sind als die normierten Keime, ist allgemein anerkannt, fraglich ist es aber doch wohl, ob man das als Virulenz bezeichnen darf.

BLOCH hat hiezu kürzlich einen ersten Versuch gemacht; für die Erfassung weiterer Feinheiten fehlt uns zurzeit aber wohl noch die geeignete Technik. Immerhin scheint es mehr denn möglich, dass VIRCHOW über diesen langen Umweg auf eine von ihm allerdings nicht geahnte Weise doch noch zu seinem Recht kommt.

Die Zahl der Beispiele, an denen sich zeigen lässt, wie schwer es ist, sich dem Zwang einer aus der Forschung heraus entstandenen Doktrin — die vielleicht lange Zeit besonders fruchtbar war, oft aber auch nur besonders autoritativ vertreten wurde — zu entziehen, liesse sich beliebig vermehren. So sei an den ganze Generationen der besten Serologen beschäftigenden Antigen-Hapten-Begriff erinnert. Als man endlich glaubte, ihn chemisch klargestellt zu haben, zeigten AVERY und HEIDELBERGER, dass er in der postulierten Form überhaupt nicht existiert, indem Polysaccharide, die für das Kaninchen haptene Funktion haben, für Mensch und Maus Vollantigene sind.

Es liesse sich auch daran erinnern, wie das färberische Verhalten der Tuberkelbazillen zur Annahme einer kompakten Lipoidhülle führte, womit die gesamte Chemotherapie der Tuberkulose für 60 Jahre auf ein totes Geleise geriet, indem man Lipoidlöslichkeit zur Voraussetzung eines jeden wirksamen Präparates machte.

Auch die Entdeckung der Sulfonamide zeigt sehr eindrücklich, wie ein Dogma, das sich jahrzehntelang als fruchtbar erwiesen hat, grundlegenden Fortschritten im Wege stehen kann. Seit ROBERT KOCH die Milzbrandinfektion mit Sublimat bekämpfen wollte, war es üblich geworden, möglicherweise bakterizide Substanzen vorgängig des Tierversuchs *in vitro* zu prüfen. Einzig EHRlich machte davon eine Ausnahme, weil die Spirochäten und Protozoen, mit denen er arbeitete, *in vitro* nicht züchtbar waren. Mag man sich nun darüber streiten, ob es ein gütiges Schicksal war, das EHRlich mit diesen Testobjekten arbeiten liess, oder ob es seiner Phantasie auch gelungen wäre, den toten Punkt der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen zu überwinden. Tatsache bleibt, dass die Chemotherapie von EHRlich bis zu DOMAGK ein Leerlauf war. DOMAGK aber ist gleichzeitig Nutzniesser und Opfer der *in vitro*-Methode geworden, Nutzniesser, weil er dadurch, dass er sie zugunsten des Tierversuchs verliess, zum Erfolg kam, Opfer, weil er unter den Nachwirkungen der *in vitro*-Technik zu prinzipiell falschen Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus des Prontosils gelangt war.

Haben die vorangehenden Beispiele gezeigt, wie eine für einen gegebenen Zeitabschnitt richtige Doktrin die Forschung jahre- und jahrzehntelang zu hemmen vermag, so möchte ich Ihnen abschliessend noch ein Beispiel dafür geben, wie eine an sich falsche Lehre zu einer Entdeckung von ganz ausserordentlicher Tragweite geführt hat.

Zu einer Zeit, als sich die Entdeckungen pathogener Keime altbekannter Infektionskrankheiten beinahe am laufenden Band folgten, und man mit gutem Recht hoffen durfte, auch die Erreger der Pocken, der Masern, der Kinderlähmung usf. zu finden, erlitt die Bakteriologie ihren, wie Sir HENRY DALE schrieb, «ersten experimentellen Schock».

IVANOWSKI hatte zwar bereits 1892 gezeigt, dass der keimfrei filtrierte Saft von mit der Mosaikkrankheit behafteten Tabakblättern immer noch hochinfektiös war, und 1898 hatten LÖFFLER und FROSCHE nachgewiesen, dass auch der von an Maul- und Klauenseuche kranken Tieren gewonnene Bläscheninhalt trotz Filtration durch keimdichte Filter infektiös blieb. Somit hatte man es offenbar mit einer neuen Kategorie infektiöser, vorerst durch drei negative Merkmale charakterisierten Agentien zu tun: Sie waren nicht sichtbar, nicht züchtbar und wurden durch Bakterienfilter nicht zurückgehalten. Man sprach von ultramikroskopischen, filtrierbaren Viren, oder kurz von Viren, und hielt in der Folge die ganze grosse Reihe pflanzlicher, menschlicher und tierischer Krankheiten, bei denen die bakteriologischen Methoden versagt hatten, für virusbedingt. Dieses neue Dogma erwies sich als so stark, dass es selbst scheinbar einwandfreie Befunde der orthodoxen Bakteriologie wieder in Frage stellte.

Wohl hatte schon KOCH auf die unregelmässige Färbung der Tb-Bazillen hingewiesen. 1907 aber zeigte MUCH, dass die Tuberkelbazillen nicht nur in Granula zerfallen, sondern dabei sogar ihre Säure- und Alkoholfestigkeit verlieren können. 1910 stellte FONTES fest, dass solche Tb-Bazillengranula sogar Bakterienfilter passieren können, so dass selbst CALMETTE nicht anstand von einem «Ultravirus tuberculeux» zu sprechen.

Solche Beobachtungen blieben nicht vereinzelt. Schon 1885 glaubten SALMON und THEOBALD SMITH den Erreger der Schweinepest gefunden zu haben. 1903 aber zeigten DE SCHWEINITZ und DORSET, dass die Krankheit auch durch keimfrei filtrierte Blut und Serum übertragbar war, und 1905 gab SALMON zu, dass dem von ihm beschriebenen Erreger nur sekundäre Bedeutung zukam. Das blieb nicht ohne Folgen.

Der Flecktyphus, dessen Aetiologie durch die klassisch gewordenen Arbeiten von DA ROCHA LIMA und H. MOOSER aufgeklärt wurde, gehört zu den alten klassischen Seuchen. Kein Wunder, dass sich die Bakteriologen schon sehr früh um den Erregernachweis bemühten. Tatsächlich wurde er auch bis in die zwanziger Jahre unseres Jahrhunderts unter den verschiedensten Formen und Namen beschrieben, wobei sich der Glaube daran allerdings meist auf den Autor beschränkte. Das wurde erst anders, als WEIL und FELIX 1916 aus dem Urin eines Fleckfieberkranken einen Proteusstamm isolierten, der als erster durch das Serum des Patienten und in der Folge überhaupt durch alle Flecktyphus-Seren bis in ungewöhnlich hohe Verdünnungen agglutiniert wurde. Das aber galt bis anhin als Beweis für die aetiologische Bedeutung eines Keimes. So ist es denn durchaus verständlich, dass man die Rickettsia prowazeki, den eigentlichen, auf den üblichen Nährböden nicht züchtbaren Erreger, noch nach seiner Entdeckung mit dem Proteus in Verbindung bringen wollte.

In diese Periode, in der man aus den erwähnten Gründen dazu neigte, in den als Erreger beschriebenen Bakterien nur mehr sichtbare Formen oder Begleitbakterien der aetiologisch allein bedeutsamen Viren zu sehen, fällt nun eine weitere Beobachtung, deren Interpretation nur aus der geschilderten Situation heraus verstanden werden kann.

D'HÉRELLE versuchte sich 1915 in Mexiko wohl zum erstenmal mit biologischer Kriegsführung im Kampf gegen Heuschrecken. Er hatte festgestellt, dass sie in grossen Mengen einer Darminfektion erlagen und gedachte, durch Verbreitung der Keime im Terrain die Larven zu infizieren und damit der Plage Herr zu werden.

Bei der Züchtung des Keimes stiess d'HÉRELLE nun nicht selten auf Kolonien, die statt wie üblicherweise kreisrund, bizarr ausgefranst waren. Damit glaubte er den Schlüssel zu den früher erwähnten Beobachtungen gefunden zu haben. Er hielt seinen *Coccobazillus acridiorum* in Analogie zu dem, was sich bei der Schweinepest abgespielt hatte, für ein Begleitbakterium, einen «microbe de sortie» eines an sich pathogenen Virus, das u. U. das Wachstum des Begleitbakteriums zu hemmen vermöchte. Er war von dieser Idee so benommen, dass er, nach Paris zurückgekehrt, nun auch menschliche Darminfektionen — Typhus und Dysenterie —, deren Erreger längst bekannt waren, in dieser Richtung zu untersuchen begann. Zu diesem Zweck filtrierte er Stuhlaufschwemmungen, liess das keimfreie Filtrat je nach dem Fall auf Typhus- und Dysenteriebazillen-Aufschwemmungen einwirken, infizierte damit Tiere, «*espérant ainsi provoquer des symptomes ressemblant à ceux de la maladie humaine*», was mit den entsprechenden Bakterien nie gelungen war. Gleichzeitig strich er diese Bakterienfiltrat-Gemische auf Agarplatten aus, in der Hoffnung, die bei den Heuschreckenbazillen beobachteten bizarren Formen wieder zu finden.

Die Resultate waren unregelmässig bis zu dem Tag, als er begann, den Stuhl eines Dysenteriekranken von Tag zu Tag zu verfolgen. Solange die Krankheit dauerte, zeigten die Dysenteriebazillen normale Form. Eines Tages aber blieb oder wurde ein solches Röhrchen steril — der zugehörige Kranke war in Genesung und nach kurzer Zeit geheilt. D'HÉRELLE hat mit grossartiger Sicherheit seine Doktrin dem Befund angepasst.

«*Ma première hypothèse se trouvait donc nécessairement fausse: la réalité était que les déjections ayant servi à préparer le filtrat contenaient un principe qui provoquait la dissolution du bacille dysentérique. Mais ma première hypothèse eut pourtant cela de bon qu'ayant pensé si longtemps à la présence d'un virus pathogène pour l'homme ou l'animal j'eus de suite l'idée que le principe dissolvant pouvait être un virus pathogène pour la bactérie.*» Und dieses Virus bezeichnete er als *Protobios bacteriophagus* oder Bakteriophag.

Meine Damen und Herren,

Ich habe Ihnen an einigen Beispielen zu zeigen versucht, wie grosse Lehren, auf denen Generationen von Forschern aufbauen können, sich irgendeinmal erschöpfen, um dann bis zu ihrer Überwindung jeder weiteren Entwicklung hemmend entgegenzustehen. Aus dem letzterwähnten Beispiel, wohl das schönste, das die Mikrobiologie zu bieten vermag, mögen Sie aber auch entnehmen, wie gross die Gefahr der Verallgemeinerung neuer Erkenntnisse ist, wie dann aber schliesslich auch eine falsche Doktrin in den Händen eines begabten Forschers zu einem grossartigen Resultat führen kann, und die Ent-

deckung des Bakteriophagen — des Krankheitserregers der Bakterien — war und bleibt eine grossartige Leistung. Ich hatte ihr vor 23 Jahren meine erste Antrittsvorlesung gewidmet und wollte meine heutige damit beschliessen um Ihnen die Relation von Doktrin und Experiment darzulegen, aber auch im Gedenken an d'HÉRELLE, dessen Phag zum Exponenten der ganzen modernen Virusforschung wurde, dessen These allen Anfeindungen zum Trotz durch die Elektronenmikroskopie eine einwandfreie Bestätigung erfuhr, dem aber die Welt die grösste wissenschaftliche Ehrung, die sie zu vergeben hat, bis zu seinem vor 2 Jahren erfolgten Tod (22. Februar 1949) vorenthalten hat.
