Abb. 2.

Polarisierbarkeit und ihres möglichen Einflusses auf die registrierten Kurven ergab aber, daß aus dieser Eigenschaft kein Hindernis für die Verwendung zu elektrokardiographischen Zwecken erwächst. Die Polarisation macht sich erst störend bemerkbar bei Strömen, wie sie etwa am Längs-Querschnitt des Froschmuskels zu Gebote stehen, also von 20–50 Millivolt, für speziell-physiologische Zwecke wird man sie also mit Vorsicht verwenden. Wechselströme von der Spannung der Elektrokardiogrammströme hingegen, also um 0,5 Millivolt herum, werden mit genügender Treue wiedergegeben. Auch die in den Versuchen von REHN abgeleiteten Wechselströme der Muskelketani sind hinreichend richtig registriert.

Die Ableitung mit den Nadelelektroden erlaubt es, von einem beinahe geometrischen Punkt abzuleiten und gibt gegen alle anderen Elektroden die Möglichkeit, den Stromverlauf der Elektrokardiogramme auf der Haut genau topographisch zu ermitteln. Z. B. geben die Abb. 3a–f die Formen der Elektrokardiogramme auf der vorderen und hinteren Thoraxfläche des Menschen.

Zur Erläuterung dieses Versuches dienen folgende Angaben. Die eine Stahlnadelelektrode lag (Abb. 4) dauernd in Punkt o oberhalb des Sternums, die zweite wurde der Reihe nach in die Punkte 1–6 eingestochen, die zugehörigen Elektrokardiogramme sind in Abb. 3b gegeben.

Die Ableitung o–1 und o–2 geben die Einthovenschen Zacken P, R, S, T ohne qualitativen Unterschied, nur ist o–2 hinsichtlich der Größe der Amplituden günstiger.

Die Ableitung o–3 gibt ein Elektrokardiogramm, das außer den genannten Zacken noch die Q-Zacke enthält. Die Amplitude R-S ist außerordentlich groß.

Bei Ableitung o–4, also Annäherung an die Medianlinie, verschwindet Q wieder, R und S sind aber noch ausgeprägt.

Ableitung o–5 zeigt wieder Q und dazu eine auffallenderweise doppel-

Abb. 4. Ableitung o–1 = Elektrokardiogramm 3a, o–2 = 3b; o–3 = 3c; o–4 = 3d; o–5 = 3e; o–6 = 3f (Punkt 5 am Rücken).¹⁾

schlägige R-Zacke, während Ableitung o–6, wobei die Stelle 6 am Rücken über dem Dornfortsatz des 6. Brustwirbels liegt, die deutlichste Q-Zacke und eine noch stärker betonte Doppelschlägigkeit der R-Zacke¹⁾ zeigt.

Die Aufnahmen sind unmittelbar nach einander von derselben Versuchsperson genommen worden. Das Elektrokardiogramm derselben mit Tauch- und Bindenelektroden ist in der Abb. 2 mitgeteilt.

¹⁾ Die Doppelschlägigkeit wurde nur bei dieser Versuchsperson gefunden, zwei andere hatten an den gleichen Stellen einfache R-Zacken.

Die Elektrodenanordnung ermöglicht am Menschen Ableitungen von prinzipiell derselben Art zu machen, wie sie BODEN und NEUKIRCH¹⁾ an ausgeschnittenen, in ein Flüssigkeitsbad versenkten Herzen anstellten. Sie konnten so durch Drehung des Herzens um verschiedene Axen die Änderungen des Elektrokardiogramms kontrollieren.

Es wäre interessant, wenn nunmehr mit den Nadelelektroden auch klinische Untersuchungen an kranken Herzen angestellt würden, wozu mir die Gelegenheit fehlt.

Abb. 3.

ÜBER DIE NATUR DES D'HÉRELLE'SCHEN PHÄNOMENS.

Von

CARL PRAUSNITZ.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. R. PFEIFFER).

Über das D'HÉRELLE'sche Bakteriophagenphänomen, besonders über seine Natur liegt bereits eine große Zahl von Veröffentlichungen vor, wegen deren Einzelheiten u. a. auf die zusammenfassende Darstellung von DÖRR in dieser Wochenschrift verwiesen werden.

Die „Bakteriophagie“ wurde zuerst bei der Bacillenruhr beobachtet; setzt man eine kleine Menge des bakterienfreien Filtrats vom Kot eines Ruhrrekonvaleszenten zu einer trüben Aufschwemmung von Ruhrbacillen in Bouillon, so wird diese geklärt, und die Mehrzahl der Bacillen geht zugrunde; filtriert man diese Flüssigkeit und setzt hiervon eine kleine Menge neuer Ruhrbacillen zu, so wiederholt sich der Vorgang, und so kann die Bakterienzerstörung in lückenloser Folge durch Hunderte von Generationen fortgesetzt werden; in den ersten Passagen nimmt er an Intensität zu, bis er ein Maximum erreicht. Der Prozeß ist ziemlich weitgehend spezifisch und bei einer Reihe anderer Bakterien in ähnlicher Weise beobachtet worden.

Der Entdecker D'HÉRELLE erklärte den Vorgang in naheliegender Weise so, daß der Stuhl des Rekonvaleszenten ein ultravisibles Virus enthalte, welches die Bacillen zerstörte. Der D'HÉRELLE'schen Auffassung wurde von verschiedenen Forschern widersprochen. 1. SALIMBENI nimmt an, daß der „Bakteriophage“ kein ultravisibles Virus, sondern eine Spore wäre. 2. Nach KABESHIMA handelt es sich bei der Bakteriophagie gar nicht um einen vitalen Vorgang, sondern um eine Fermentwirkung. Man müßte dann wohl annehmen, daß alle oder einige Bacillen ein autolytisches Zymogen

¹⁾ BODEN u. NEUKIRCH, Pflügers Archiv 1918, 171. S. 146.

enthielten, das unter Umständen durch ein exogenes (aus dem Stuhl stammendes) Koferment aktiviert würde und dann die Bakterien auflöste; hierbei würde das Koferment wieder frei und könnte auf das Zymogen neuer Bacillen einwirken. Schwierigkeiten bereitet dieser Erklärung freilich die Tatsache, daß aus geringen Mengen des Ausgangsmaterials im Laufe vieler Passagen beliebig große Mengen bakteriophag wirksamen Filtrats zu gewinnen sind. 3. Nach BORDET und CIUCA sollen unter dem Einfluß des menschlichen Körpers, besonders der Leukocyten, Varianten der Ruhrbacillen entstehen, die eine Autolyse fördernde Substanz enthalten und die diese Eigenschaft vererben können. Wenn dieser Stoff auf normale Bacillen einwirke, so gingen diese zugrunde und das autolytische Ferment würde frei; es könnte dann neu zugesetzte normale Bacillen befallen und dadurch neue Varianten gleicher Art erzeugen. Die Tatsache, daß es GILDEMEISTER und OTTO, MUNTER und WINKLER u. a. oft gelungen ist, aus alten Ruhrkulturen bakteriophage Filtrate zu gewinnen, scheint hierfür zu sprechen. Doch wäre sie auch durch die Beobachtung D'HÉRELLES zu erklären, daß man bei Zusatz bakteriophager Filtrate zu Ruhrbacillen Kulturen erhalten kann, die in vielen Nachkulturen Bakterien + „Bakteriophagen“ nebeneinander enthalten, in denen also die Bacillen re-

I. Methodik.

Wegen der hohen Wirksamkeit der Filtrate ist die Bedingung für diese Arbeiten eine genaue quantitative Methode, deren Grundlage D'HÉRELLE gegeben hat. Impft man von einem Gemisch eines bakteriophagen Filtrats mit Bakterien auf eine Agarplatte ab, so erhält man bei sehr wirksamem Filtrat überhaupt kein Wachstum. Verringert man das Verhältnis des Filtrats zur Bakterienemulsion und impft davon ab, so wächst auf dem Agar ein normaler Bakterienrasen, der durch einige kreisrunde bakterienfreie Flecken unterbrochen ist (vgl. Abbildung). Diese Flecken hält D'HÉRELLE für Kolonien des bakteriophagen Virus. Die Zahl der Flecken ist ein genauer Maßstab für die Wirksamkeit des Bakteriophagen. Praktisch gingen wir also so vor, daß 0,1 ccm eines unverdünnten oder 1 : 10, 1 : 100 usw. verdünnten Filtrats mit 1,0 ccm einer Bouillonaufschwemmung frischer lebender Ruhrbacillen (etwa 250 Millionen Bacillen in 1 ccm) gründlich vermischt, davon 0,1 ccm auf die Oberfläche einer Agarplatte übertragen und mit Glasspatel gründlich zur Trockne verrieben wurde. Aus der Zahl der sich entwickelnden bakterienfreien Stellen, umgerechnet auf die Ursprungsmenge des Filtrats, wird die Zahl der in 1 ccm des Filtrats vorhandenen „Bakteriophagenkeime“ bestimmt.

Fig. 1.

Agarplatte, gleichmäßig beimpft mit Gemisch von Ruhrbacillen und bakteriophagem Filtrat. Die hellen Stellen sind Lücken im sonst gleichmäßigen Bacillenrasen. Dem Präparat von Fig. 1 war viel, dem von Fig. 2 wenig Bakteriophage zugesetzt worden.

Fig. 2.

sistent gegen die Bakteriophagen geworden sind. Aus solchen Gemischen kann man jederzeit durch Filtration den Bakteriophagen gewinnen oder durch mäßige Säuregrade, die die Bakteriophagen schädigen, bakteriophagenfreie Bacillen gewinnen. 4. Nach BAIL endlich sollen unter dem Einfluß der Körperschutzkräfte die Bacillen zu „Splittern“ abgebaut werden, die das Filter passieren könnten; setze man diese Splitter normalen Bacillen zu, so entzögen sie diesen einen Teil ihrer Leibessubstanzen, bauten sie also wieder zu Splittern ab usw. Auch diese Erklärung bereitet allerdings bei Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse erhebliche Schwierigkeiten.

Wie man sieht, kommen also für die Deutung hauptsächlich zwei Auffassungen in Frage: Entweder ist der Bakteriophage ein von den Bakterien verschiedenes, belebtes, *ultra-visibles Virus*, oder ein totes, aus den Bacillen stammendes *Ferment*. Auch im ersten Falle wäre seine Wirkung naturgemäß nur durch eine fermentative Tätigkeit zu erklären. Der Entscheidung dieser Frage waren die von mir gemeinsam mit Frl. EDITH FIRLE ausgeführten Versuche gewidmet, die ich unter der dauernden Kontrolle von Herrn Geh. Rat PFEIFFER ausführte; seinem Rat verdanke ich eine große Zahl wichtiger Anregungen. Die Mittel für die Arbeit stammten aus einer Spende japanischer Ärzte, denen auch an dieser Stelle hierdurch gedankt wird. Die verwendeten Bakteriophagenstämme wurden zum großen Teil aus Stühlen gezüchtet, die dem Hygienischen Institut zur Diagnose eingesandt wurden; einige sehr wirksame Stämme wurden liebenswürdigerweise von Herrn Geh. Rat OTTO und Herrn Prof. GILDEMEISTER überlassen.

2. Physikalische Untersuchungen.

Es ist bekannt, daß der Bakteriophage die gewöhnlichen bakteriendichten Filter durchdringt. In der Berkefeldkerze findet nur ein geringer Filtrationsverlust statt, der sich durch Adsorption erklären dürfte. Filtriert man einen Bakteriophagen durch eine Berkefeldkerze und schickt dies Filtrat durch die gleiche Kerze, ohne sie zwischendurch zu spülen, mehrmals hintereinander durch, so nimmt seine Wirksamkeit erst nach wiederholtem (8 maligem) Filtrieren nennenswert ab. Für eine gewisse kolloidale Dispersität des Bakteriophagen spricht die örtliche Beschränkung seiner Wirkung auf gewisse Teile der Agarplatte, wie sie in den oben beschriebenen kreisrunden Flecken zutage tritt. Wäre der Bakteriophage ein gelöster Stoff, dann müßte man zur Erklärung des Auftretens solcher isolierter Wirkungszonen annehmen, daß das gelöste Ferment von den zunächst befallenen Bakterien adsorbiert würde und so nur in deren Bannkreis wirkte. Aber dagegen spricht die Beobachtung, daß bei bakteriophagen Filtraten, die einer Bakterienemulsion zugesetzt und nach kurzem Aufenhalt (etwa eine Stunde) bei Zimmertemperatur zentrifugiert wurden, keine wesentlichen Unterschiede in der bakteriophagen Wirksamkeit zwischen dem Zentrifugensediment und der überstehenden Flüssigkeit beobachtet wurden.

Das spricht dafür, daß der Bakteriophage ein Gebilde von deutlicher Dispersität ist. Um seine Größe zu messen, wurden wirksame Berkefeldfiltrate durch DE HAENSche Filtermembranen verschiedener Porengröße geschickt und danach auf ihre Wirksamkeit geprüft. In diesen Versuchen, die im wesent-

lichen gleichartig verliefen, ergab sich, daß durch das Membranfilter Nr. 20¹⁾ ein großer Teil, durch Nr. 50 nur etwa $\frac{1}{10}$, durch Nr. 100 etwa $\frac{1}{1000}$ und durch Nr. 200 und 400 nichts mehr vom Bakteriophagen hindurchging. Durch die gleichen Filter wurden einige der von BECHHOLD zur Eichung von Ultrafiltern angegebenen Kolloidlösungen filtriert mit dem Ergebnis, daß eine 1% Kollargollösung die größte Ähnlichkeit im Verhalten aufwies, während Gelatine und Hämoglobin weit leichter filtrierten. Eine Prüfung des in der BECHHOLDschen Skala zwischen Kollargol und Gelatine stehenden kolloidalen Goldes Nr. o nach SZIGMONDY (Teilchengröße 1–4 μ) konnte bisher nicht ausgeführt werden. Soweit diese Versuche einen Schluß zulassen, scheint die Größe der bakteriophagen Elemente derjenigen der Kollargolteilchen nahe zu stehen, also etwa 20 μ zu betragen²⁾.

Tabelle I.
Filtrationsversuch.

Im Filtrat war noch nachweisbar:

	Bakteriophagen	Kollargol ³⁾ 1%	Gelatine ⁴⁾ 1%	Hämoglobin ⁵⁾ 1%
Kontrolle	230 000	.	.	.
M. F. 20	129 000	minim. Verlust	minim. Verlust	.
M. F. 50	27 000	ca. $\frac{1}{10}$	geringer Verlust	fast
M. F. 100	2 500	ca. $\frac{1}{1000}$	geringer Verlust	kein
M. F. 200	o	Spur	deutl. Verlust	Verlust
M. F. 400	o	o	starker Verlust	

Zur Kontrolle wurden einige Fermente — Pepsin, Trypsin und Invertase aus Hefeautolysat, die bekanntlich ein recht großes Molekulargewicht hat — durch die gleichen Membranen filtriert: Sie unterschieden sich wesentlich vom Bakteriophagen, denn sie gingen auch durch die feinsten Filtermembranen glatt durch.

3. Chemische Untersuchungen.

Eine Reihe von Autoren hat die Fermentnatur der Bakteriophagen deswegen behauptet, weil sie sich gewissen Desinfektionsmitteln gegenüber ähnlich verhalten sollen wie Fermente, und anders als Bakterien. In Wahrheit sind alle solche Unterschiede nur fließend und müssen mit um so größerer Vorsicht gewertet werden, als wir bei den Fermenten sehr große Unterschiede in ihrer Beeinflussbarkeit durch gewisse Chemikalien kennen; auf der anderen Seite wissen wir, daß manche ultraviolette Virusarten eine weit höhere Widerstandsfähigkeit gegen Desinfektionsmittel besitzen als der Durchschnitt der Bakterien. In meinen Untersuchungen stellte sich heraus, daß Chloroform und Trichloräthylen bei mehrtägiger Einwirkung fast unwirksam auf den Bakteriophagen waren, ebenso Penta- und Perchloräthan; auch Toluol war nur wenig wirksam. Dagegen wurde durch 2,5% Fluornatrium in 3 Tagen eine beträchtliche Abschwächung des Bakteriophagen (auf etwa $\frac{1}{7}$) erreicht; ähnlich wirkte 2,5% Cyankali. Volle Zerstörung wurde durch diese Mittel nicht erreicht. Dies gelang erst durch einige von Herrn Geh. Rat POHL freundlichst überlassene hydrierte Naphthene, vor allem das Tetralin. Das Tetralin ist, wie sich in meinen Versuchen herausgestellt hat, ein schwaches Desinfektionsmittel, das Staphylokokken und Diphtheriebacillen in einem Tage, Tuberkelbacillen in 8 Tagen tötet, Milzbrandsporen selbst nach 8 Tagen nicht vollkommen vernichtet. Das Tetralin schädigt aber bei mehrwöchiger Einwirkung Pepsin, Trypsin und Invertase nicht. Also besteht auch hier ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Bakteriophagen und den geprüften Fermenten.

¹⁾ Die Filternummer gibt die Sekundenzahl an, in welcher 100 ccm Aq. dest. bei 40 cm negativem Druck 100 qcm Filterfläche durchfließen.

²⁾ Die auf dem Mikrobiologenkongreß von JÖTTEN gemachte Angabe, daß die bakteriophag wirksame Substanz durch Agar filtrierbar wäre, kann ich auf Grund mehrfacher eigener Versuche nicht bestätigen.

³⁾ Colorimetrisch bestimmt.

⁴⁾ Bestimmt durch die Steighöhe der Gelatine in Capillaren.

Entscheidend für die belebte Natur des Bakteriophagen wäre es wohl, wenn man ihn an ein Desinfektionsmittel, z. B. das Tetralin gewöhnen, eine tetralinresistente Modifikation gewinnen könnte. Dieser Versuch ist bislang nicht geglückt und auch die Angaben D'HÉRELLES über die Gewöhnung des Bakteriophagen an Glycerin sind nicht beweisend.

4. Serologische Untersuchungen.

a) Wie schon BORDET und CIUCA und D'HÉRELLE gezeigt haben, erhält man durch Immunisierung von Kaninchen mit bakteriophagen Filtraten „antibakteriophage“ Sera: Mischt man einen Bakteriophagen mit solchem Serum, so verliert er je nach dem Titer des Serums seine Wirksamkeit in mehr oder weniger hohem Grade, während er durch Sera unvorbehandelter Tiere nicht beeinflusst wird. Da in dem zur Immunisierung verwendeten Filtrat außer den Bakteriophagen auch die Leibesbestandteile der aufgelösten Bacillen enthalten sind, so zeigt naturgemäß das Immunserum außer den Antibakteriophagen auch Antikörper gegen die Bacillen: Agglutinine und komplementbindende Substanzen. Einem gewöhnlichen antibakteriellen Serum kann man seine Antikörper entziehen, wenn man es einige Male hintereinander mit den homologen Bacillen digeriert und diese dann abzentrifugiert. Wäre nun der Bakteriophage, wie KABESHIMA, BORDET und CIUCA, BAIL, GILDEMEISTER, OTTO, MUNTER und WINKLER annehmen, ein Bestandteil des Bacteriums, z. B. ein Ferment oder ein Bakteriensplitter, so läge es nahe, daß bei entsprechender Absättigung eines antibakteriophagen Serums mit den homologen Bakterien das Serum nicht nur seine antibakterielle, sondern auch seine antibakteriophage Wirksamkeit verlieren würde. Das Gegenteil ist der Fall, wie OTTO und seine Mitarbeiter gezeigt haben, und ich nach mehrfachen Versuchen bestätigen kann. Das spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Bakteriophage nicht aus dem Bacillus stammt, sondern in seinem chemischen Aufbau von ihm artverschieden ist.

b) Die Wirkungsweise dieses Serums auf den Bakteriophagen ist noch ungeklärt. Die Anhänger der Fermenttheorie haben allerdings recht mit der Behauptung, daß gerade die Möglichkeit der Herstellung eines Serums, das im Reagensglas den Bakteriophagen unwirksam macht, am besten in Analogie mit der bekannten Trypsin-Antitrypsin-Neutralisierung zu erklären wäre. Wir kennen bisher keinen Fall der Zerstörung eines lebenden Wesens im Reagensglas durch ein komplementfreies Serum. Das anti-bakteriophage Serum aber wirkt nach meinen Versuchen auch nach Inaktivierung, ja sogar nach Erhitzung auf 75° ebenso stark wie unerhitztes Serum gegen den Bakteriophagen. Aber auch dieser Befund ließe sich unter der Annahme der belebten Natur des Bakteriophagen auf zwei Weisen erklären: 1. Wie oben gesagt wurde, kann der eigentliche Vorgang der Bakterienzerstörung — sei er nun durch ein belebtes oder unbelebtes Gebilde bedingt — doch nur als ein fermentativer Vorgang gedacht werden; ist der Bakteriophage etwas Belebtes, so wird eben dieses Ferment vom belebten Virus geliefert; unter dieser Annahme wäre es durchaus denkbar, daß das Serum das entsprechende Antiferment enthält. 2. Die andere Erklärung, die mir zunächst wahrscheinlicher ist, wäre die, daß das Serum gegen den Bakteriophagen gerichtete, hitzebeständige, spezifische Antikörper enthält, die vielleicht durch ein im Bakterienleib enthaltenes unspezifisches Ferment komplettiert würden. Ist auch diese Auffassung etwas außerhalb des Rahmens der bisher üblichen, so muß doch betont werden, daß sie in einer gewissen Analogie zu manchen cytolytischen Vorgängen steht.

c) Von größter Bedeutung für die Frage nach der Natur des Bakteriophagen ist das genaue Studium der quantitativen Verhältnisse bei der Neutralisierung¹⁾ des Serums (vgl. nachfolgende Tabelle).

¹⁾ Ohne auf die Frage, wie das Serum wirkt, näher einzugehen, möchte ich im nachfolgenden bei den Vorgängen zwischen Bakteriophagen und Antibakteriophagen, um nichts zu präjudizieren, von einer „Neutralisierung“ sprechen.

Tabelle II.

Neutralisierung eines Flexner-Bakteriophagen durch das homologe Antiserum.

(Bakteriophagenzahl in 0,001 ccm.)

	Sofort	1 ¹ / ₂ h	8 h	24 h	48 h	96 h
Bph. + Antiserum 1:10	1300	28	1	2	0	0
" " 1:20	*2000	184	3	3	1	0
" " 1:40	*2000	560	6	3	1	0
" " 1:80	*2000	840	185	20	2	1
" " 1:160	*3000	980	260	47	1	4
" " 1:320	*4000	1800	240	485	7	13
" " 1:640	*4000	*2000	1100	710	750	16
" " 1:1280	*4000	*3000	1600	905	1800	1200
" + NaCl-Lösung	*9000	*9000	*9000	*5000	*5000	*8000

Das Zeichen * bedeutet, daß die Zahlen geschätzt sind. Die übrigen Zahlen sind auf dem Wollföhgel-Apparat gezählt.

Bei unvollständiger Neutralisierung kommt, wie ersichtlich, eine kleine Zahl von „Bakteriophagenkolonien“ auf der Agarplatte noch zur Entwicklung. Wäre nun der Bakteriophage ein Ferment, so wäre anzunehmen, daß alle Fermentteilchen die gleiche Verwandtschaft zum Antiserum hätten und es nur ein Zufall wäre, welche Teilchen bei der unvollständigen Neutralisierung dem Einfluß des Serums entgehen. Wäre aber der Bakteriophage ein belebtes Wesen, so würde es mit allen unseren Erfahrungen übereinstimmen, daß einige Individuen gegen einen schädigenden Einfluß des Serums widerstandsfähiger wären als andere; ja, es wäre sogar denkbar, aus solchen von der Serumwirkung verschont gebliebenen Bakteriophagenkolonien noch serumfestere Bakteriophagenstämme zu gewinnen. Das ist tatsächlich nach mühsamen Versuchen gelungen. Von einer Platte dieses Versuches, wo die Neutralisierung beinahe vollständig war, wurden einige Bakteriophagenkolonien in frische Ruhrbacillenaufschwemmung abgeimpft; diese Aufschwemmungen klärten sich in üblicher Weise, und aus ihnen wurden bakteriophage Filtrate hergestellt. Die so gewonnenen bakteriophagen Stämme wurden vom Serum etwas schwächer beeinflusst als der Ausgangsstamm, und nach einigen weiteren Passagen unter Zusatz des Serums gelang es, einen *Bakteriophagenstamm* zu gewinnen, der nunmehr vollständig serumfest war und diese Eigenschaft in zahlreichen Passagen unverändert behalten hat. Dies Ergebnis ist schwer anders zu deuten als durch die Annahme einer Anpassung des Bakteriophagen an für ihn schädliche Bedingungen, und das ist doch wohl mit großer Wahrscheinlichkeit als ein vitaler Vorgang anzusprechen.

Schlußfolgerungen. 1. Der Bakteriophage ist von meßbarer Teilchengröße, welcher derjenigen des Kollargols (etwa 20 μ) nahesteht, während Pepsin, Trypsin und Invertase viel kleiner sind. — 2. Der Bakteriophage wird durch gewisse Chemikalien der Naphthalinreihe, vor allem das Tetralin, abgetötet, während die oben erwähnten Fermente vom Tetralin nicht angegriffen werden. — 3. Das durch Immunisierung von Kaninchen mit dem Bakteriophagen gewonnene antibakteriophage Serum kann durch Erschöpfen mit den homologen Bacillen nur seiner antibakteriellen Antikörper, aber nicht der antibakteriophagen Substanz beraubt werden. — Es ist gelungen, aus einem unvollständig neutralisierten Bakteriophagen-Antibakteriophagengemisch einen bakteriophagen Stamm zu züchten, der völlig serumfest ist. Dies spricht für die Richtigkeit der D'HÉRELLESchen Auffassung, daß der Bakteriophage ein ultravisibles Virus ist.

Literatur: D'HÉRELLE, Le bactériophage, son rôle dans l'immunité. Paris 1921. — DÖRR, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1489 u. 1537. — SALIMBENI, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 1545 (Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie). — KABESHIMA, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 219, 471. — BORDET und CRUCA, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 1293. — BAIL, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 1237. — GILDEMEISTER, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1355. — OTTO und MÜNTER, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1579. — OTTO und WINKLER, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 383. — OTTO, MÜNTER und WINKLER, Zeitschr. f. Hyg. 96, S. 118, 1922.

ÜBER DIE BEDROHLICHE AUSBREITUNG DER TROPISCHEN MALARIA IN DER EINHEIMISCHEN BEVÖLKERUNG UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUM SALVARSAN.

Von

Prof. ULRICH FRIEDEMANN.

Aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses.

In der Salvarsandebatte in der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom 15. II. 1922 (Med. Klin. 1922, Nr. 10) habe ich zuerst die Ansicht ausgesprochen, daß die überall in Deutschland nach dem Kriege beobachtete Zunahme der Salvarsanschädigungen, besonders der unter der Form schwerer Lebererkrankungen verlaufenden, in erster Linie auf eine durch das Salvarsan herbeigeführte Provokation schwerer Anfälle von Malaria tropica bei Malariaparasitenträgern zurückzuführen sei. Ich stützte mich damals auf ein verhältnismäßig kleines Material, nämlich auf 3 Fälle eigener Beobachtung und auf je einen von FISCHER, GLASER und V. SCHILLING mitgeteilten Fall, betonte aber, da in allen diesen Fällen die Diagnose mehr oder weniger zufällig gestellt worden war, daß die wirkliche Zahl der Malariaprovokationen nach Salvarsan eine viel größere sein müsse.

Diese Vermutung ist nun in der inzwischen verflossenen Zeit in überraschender Weise bestätigt worden. Es bedurfte nur der Einstellung der Aufmerksamkeit auf diese Möglichkeit. Schon 8 Tage später konnte ich in der weiteren Diskussion über das Salvarsan mitteilen, daß Herr Prof. WECHSELNANN nach meiner Diskussionsbemerkung in seiner Abteilung bei 3 Patienten, die nach Salvarsan mit Fieber erkrankt waren, das Blut untersucht und bei allen Malaria festgestellt hat. Herr Dr. CRISTELLER, Prosektor am Virchow-Krankenhaus, hatte die Freundlichkeit mir mitzuteilen, daß er inzwischen 5 Fälle von Malaria tropica, die vorher Salvarsan erhalten hatten, obduziert hat. Über zwei dieser Fälle hat kürzlich SKLARZ (Klin. Wochenschr. 1922, S. 1414) berichtet.

Ich selbst habe nun weitere 8 Fälle von Malaria tropica nach Salvarsan beobachtet, so daß die Zahl der allein im Virchow-Krankenhaus festgestellten Fälle seit meiner ersten Mitteilung bereits 19 beträgt.¹⁾

Im folgenden möchte ich zunächst über die von mir beobachteten Fälle genauer berichten:

Fall 1 ist bereits von FERNBACH in der Medizin. Klin. 1922, Nr. 10, eingehend beschrieben worden und ich kann mich deshalb auf wenige wichtige Punkte beschränken. P. war nie aus Deutschland herausgekommen, muß sich also hier infiziert haben. Die Erkrankung trat im Anschluß an eine Salvarsankur auf und wurde von dem behandelnden Arzt als Typhus (!) angesehen. P. starb nach zweitägiger Krankenhausbeobachtung unter dem Bild der akuten gelben Leberatrophie [Leucin und Tyrosin (?) im Harn]. Die Leber zeigte keine Veränderungen, welche als gelbe Leberatrophie zu deuten waren, hingegen reichliches Malariapigment.

Fall 2. W. C., 19 Jahr. Nie aus Deutschland herausgekommen. Anfang Januar 1922 kurze Zeit in Hamburg. 1918 Primäraffekt. Inzwischen 3 Salvarsankuren. Beginn der 4. im Dezember 1921. Letzte Injektion am 14. I. Einige Stunden danach Ohnmacht. 6 Tage bettlägerig mit Kopfschmerzen. Dann wieder Bewußtlosigkeit mit hohem Fieber. Am 20. I. 1922 ins Krankenhaus eingeliefert als Grippe.

Status: Haut und Schleimhäute sehr blaß. Leichte Bronchitis. Milz palpabel, fest. Unregelmäßig remittierendes Fieber bis 40°. Blutbild: 2 100 000 rote Blutkörperchen, 60% Hämoglobin. Zahlreiche Tropicaringe und Halbmonde im Blutpräparat. Nach energischer Chinintherapie (0,5 g intravenös, 0,5 intramuskulär, 1 g per os täglich) prompter Temperaturabfall. Halbmonde verschwinden jedoch nicht völlig aus dem Blut. Während des Krankenhausaufenthaltes wiederholte Rezidive trotz Chinintherapie. Gebessert entlassen.

Fall 3. O. Sch., 31 Jahr. Während des Krieges in Mazedonien und in den Rokitnosümpfen. Angeblich nie Malaria gehabt. Pat. hat wegen angenommener Lues von August 1921 bis jetzt 46 Silber-

¹⁾ Während der Drucklegung dieser Arbeit hat sich die Zahl der Malariafälle noch erheblich vermehrt. In meiner Abteilung habe ich 3 weitere Tropicakerkrankungen nach Salvarsan beobachtet. Die Gesamtzahl der im Krankenhaus in den letzten 2 Monaten festgestellten Fällen schätze ich auf etwa 30.