

Die Phagentherapie und das Problem ihrer Verwirklichung

Ein Beitrag zur gegenwärtigen Rückbesinnung
auf ein medizinhistorisches Phänomen

Inauguraldissertation
der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Benedikt Johannes Hänggi

von Arlesheim

Leiter der Arbeit:
Prof. Dr. Gerd Grasshoff
Lehrstuhl für Wissenschaftstheorie und Wissenschaftsgeschichte
Institut für Philosophie

Von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät angenommen.

Bern, 21. Oktober 2004

Der Dekan:

Prof. Dr. Paul Messerli

Vorwort

Ein auch in der Schweiz ausgestrahlter Dokumentarbericht der BBC machte vor ein paar Jahren auf ein ungewöhnliches medizinisches Verfahren, die sogenannte Phagentherapie, aufmerksam. Die Idee, Viren als Heilmittel zu nutzen, hatte sich um 1920 verbreitet, doch sich nicht auf Dauer durchsetzen können. Vom Westen weitgehend unbemerkt überlebte die Methode jedoch in einigen Ländern des früheren Ostblocks und besetzte in der Behandlung bakterieller Infektionen eine Nische neben den Antibiotika.

Im Frühjahr 2000 bot sich die Gelegenheit zu einem Besuch des Ludwik Hirszfeld-Institutes in Breslau, wo eine Gruppe von Ärzten und Bakteriologen bis heute Phagen medizinisch erforscht und für die Behandlung bereitstellt. Diese Begegnung gab den Impuls zu dieser Arbeit, denn die klinischen Studien der polnischen Phagenforscher hatten viel zur Wiederentdeckung dieses Verfahrens beigetragen. Vor etwas mehr als einem Jahrzehnt begann im Westen seine wissenschaftliche Neubewertung, und inzwischen betrachten es auch hier einige Forscher, zumindest in einer hochtechnologischen Variante, als ein vielversprechendes Mittel gegen krankmachende Bakterien, bei denen herkömmliche Antibiotika keine Wirkung mehr zeigen.

Die vorliegende Untersuchung hat sich zum Ziel gesetzt, diesen besonderen Fall einer Rückbesinnung auf eine vergessene Behandlungsweise vor dem Hintergrund ihrer verwickelten Geschichte nachzuzeichnen. Es handelt sich um eine allgemeine Einführung, bei der, wie der Titel andeutet, die Frage der noch immer ungewissen praktischen Durchsetzung und wissenschaftlichen Anerkennung im Mittelpunkt steht. Daraus ergibt sich die Besonderheit einer historischen und zugleich gegenwartsbezogenen Besprechung eines umstrittenen Therapieverfahrens.

Der besondere, herzliche Dank gilt Herrn Professor Dr. Gerd Grasshoff für seine aufmerksame, geduldige und stets motivierende Begleitung durch diese für mich überaus anregende und wertvolle Zeit. Dankbar bin ich auch für Hinweise und Anregungen von Fachleuten, die über Erfahrung im Umgang mit therapeutischen Phagen verfügen, allen voran Herrn Professor Victor Krylov in Moskau.

Benedikt Hänggi

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	1
Teil 1: Die historische Entwicklung.....	5
2 Die frühe Phagenforschung.....	7
2.1 Das Problem der unsichtbaren Viren	7
2.2 Hinweise auf eine submikroskopische Entität	9
2.3 Die Entdeckung eines gegen Bakterien wirkenden Agens	10
2.3.1 Die Hypothese von einer Mikrobe	15
2.3.2 Die Grundlagen d'Herelles	23
2.3.3 Die Abgrenzung von Twort.....	30
2.4 Die Frage der Mikrobennatur.....	31
2.4.1 Mikroben als Verursacher der Bakteriophagie.....	32
2.4.2 Bakteriophagen als zelluläres Produkt	34
2.4.3 Die immunologische Deutung.....	37
2.4.4 Die Ambivalenz: ein Fallbeispiel.....	41
2.4.5 Die Theorienvielfalt gegen die Virusthese	45
2.4.6 Überzeugungsversuche	51
2.4.7 Der Widerstand gegen den Prioritätsanspruch	55
2.4.8 Gene und Bakteriophagen	57
2.5 Der Beginn der Molekularbiologie	60
2.5.1 Die Morphologie der Phagen.....	61
2.5.2 Genetische Betrachtungen.....	62
2.5.3 Phagen als molekulare Studienobjekte	64
2.5.4 Die interdisziplinäre Klärung der Phagennatur	67
2.5.5 Die Leistung der Phagen-Gruppe.....	71
3 Die Entwicklung der Phagentherapie	77
3.1 Die optimistische Phase.....	77
3.1.1 Erste Untersuchungen und Anwendungen	77
3.1.2 Anwendung und Verbreitung.....	82
3.1.3 Die Häufung von Therapieversagen	87
3.1.4 Das Gutachten von 1934.....	93
3.1.5 Neue Perspektiven in Osteuropa.....	96

3.2	Das vorläufige Ende der Phagentherapie	100
3.2.1	Schwindende Hoffnungen	100
3.2.2	Weitere Gutachten und die Folgen.....	101
3.2.3	Kurze Wiederbelebung im Zweiten Weltkrieg.....	107
3.2.4	Letzte Berichte	111
3.2.5	Zur Geschichte der antibakteriellen Wirkstoffe	117
3.2.6	Antibiotika und die frühe Phagentherapie.....	120
3.3	Zur Bedeutung d’Herelles	124
3.4	Die Zeit von 1960 bis 1980	127
3.4.1	Osteuropa	128
3.4.2	Frankreich.....	132
3.5	Die Schritte zur Wiederentdeckung.....	134
3.5.1	Untersuchungen am Tier.....	135
3.5.2	Anwendungen am Menschen.....	136
3.6	Der Beginn der Neubewertung	139
3.6.1	Das Forschungsinteresse	139
3.6.2	Die Popularisierung.....	143
3.6.3	Einzelbehandlungen.....	146
Teil 2: Die Neubewertung.....		149
4	Die wissenschaftlichen Grundlagen	151
4.1	Zur Biologie der Phagen	151
4.1.1	Die Charakteristik bakterieller Viren	151
4.1.2	Der lytische Zyklus.....	155
4.1.3	Der lysogene Zyklus.....	156
4.1.4	Die systematische Einteilung	158
4.2	Die Pharmakologie	159
4.2.1	Phagen als Pharmaka.....	159
4.2.2	Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit.....	160
4.3	Die Immunologie.....	165
4.3.1	Unspezifische Abwehrmechanismen gegen Phagen.....	165
4.3.2	Spezifische Abwehrmechanismen gegen Phagen.....	166
4.4	Die gegen Phagen gerichtete Resistenz.....	168
4.5	Wirtsspezifität und Selektion.....	169
4.6	Die Sicherheit therapeutischer Phagen.....	172
4.7	Phagenpräparate.....	175
4.8	Formen der Darreichung.....	177

4.9	Antibiotika und Phagen in der Therapie	179
4.9.1	Die Behandlung mit Antibiotika.....	180
4.9.2	Die Behandlung mit Phagen.....	181
5	Aktuelle Forschungsfelder der Phagentherapie.....	183
5.1	Experimente zur Wirksamkeit	183
5.2	Gentechnische Konzepte.....	186
5.3	Phagen-Enzyme	188
5.4	Therapeutische Vektoren.....	190
5.5	Die bakterielle Diagnostik	191
5.6	Nicht-klinische Anwendungen.....	192
5.6.1	Tierhaltung, Tiermast, Lebensmittelindustrie	192
5.6.2	Der Schutz von Pflanzen.....	193
5.6.3	Die Dekontamination von Oberflächen	194
Teil 3: Die Perspektiven		195
6	Umfeld und Rahmenbedingungen.....	195
6.1	Die Antibiotika-Resistenz.....	195
6.1.1	Die Grundlagen	196
6.1.2	Die Bewertung des Resistenzproblems.....	200
6.1.3	Technische Lösungsansätze	202
6.2	Die Grundlagen der Arzneimittelforschung.....	203
6.2.1	Phasen der Entwicklung.....	203
6.2.2	Strategien der Forschung.....	205
6.2.3	Innovation und Wirtschaftlichkeit	206
6.2.4	Die behördliche Regulierung	210
6.3	Die pharmazeutische Industrie.....	213
6.3.1	Die Bedeutung der Antibiotika	214
6.3.2	Der Fokus auf die Hochtechnologien.....	215
6.3.3	Der Innovationsdruck	216
6.3.4	Die Bedeutung der Schutzrechte.....	217
7	Aktuelle Probleme der Phagentherapie	219
7.1	Die gesetzliche Zulassung	220
7.1.1	Die Registrierung nach Heilmittelgesetz.....	220
7.1.2	Der Nachweis von Qualität, Wirkung und Unbedenklichkeit	221
7.1.3	Sonderregelungen.....	223
7.2	Die medizinische Notwendigkeit	226

7.3	Die wirtschaftliche Bedeutung.....	229
7.3.1	Der volkswirtschaftliche Nutzen	229
7.3.2	Der Wert für die Industrie	230
7.4	Die gesellschaftliche Akzeptanz	233
8	Initiativen zur Kommerzialisierung.....	235
8.1	Unternehmen in Nordamerika.....	236
8.2	Ausseramerikanische Initiativen	239
Schluss		245
9	Standpunkte.....	245
10	Thesen.....	251
10.1	Das Problem der Virusnatur.....	253
10.2	Der Einfluss der Antibiotika.....	254
10.3	Die fehlende Anerkennung	255
10.4	Die Zweifel an der Durchsetzung.....	257
10.5	Die vergebliche Suche nach dem Allheilmittel	259
Literaturverzeichnis		261
Index		277

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Das lytische Prinzip nach Hankin, Twort und d’Herelle.....	20
Tabelle 2: Probleme in der frühen Phagentherapie.....	117
Tabelle 3: Taxonomische Einteilung.....	159
Tabelle 4: Antibiotika und Phagen in der Therapie	179
Tabelle 5: Die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen	199
Tabelle 6: Herkömmliche vs. moderne Phagentherapie.....	220
Tabelle 7: Positionen zur Phagentherapie	246
Abbildung 1: One-step growth (Delbrück u. Ellis).....	68
Abbildung 2: Datenblatt einer Phagenbehandlung (d’Herelle 1927).....	85
Abbildung 3: Statistik der Veröffentlichungen bis 1956 (Raettig).....	115
Abbildung 4: Der Bakteriophage T2.....	154
Abbildung 5: Lytischer und lysogener Zyklus.....	157

Abkürzungsverzeichnis

Absch.	Abschnitt
a. M.	(eine) andere Meinung
Diss.	Dissertation
Fussn.	Fussnote
o. J.	ohne Jahr
o. V.	ohne Verfasser
Verf.	Verfasser

1 Einleitung

Die Phagentherapie behandelt bakterielle Infektionskrankheiten mit besonderen Viren, den sogenannten Phagen oder Bakteriophagen. Sie geht auf die Idee von Félix d'Herelle¹ zurück, der 1917 ein unsichtbares, gegen Bakterien wirkendes Agens beschrieben hatte, das er für eine parasitäre Mikrobe hielt. Mit ihm verknüpfte er die Vorstellung von einer therapeutischen Nützlichkeit. Experimente und Feldversuche schienen seine Hypothese von der antibakteriellen Wirksamkeit zu bestätigen, und bald kam es zu ersten Behandlungen von Patienten, die an der bakteriellen Ruhr litten. Die Methode fand zunächst viel Beachtung und rasche Verbreitung, doch die Erwartungen erwiesen sich als zu hoch gesteckt. Nach einer optimistischen Anfangszeit liess das Interesse wieder nach, und das Verfahren geriet in Vergessenheit. Einzig in manchen Ländern Osteuropas und gelegentlich noch in Frankreich wurde es weiter praktiziert.

Ende der 1980er Jahre wurde man erneut auf die Phagenbehandlung aufmerksam, als man von Heilerfolgen mit therapeutischen Phagen² in Polen und in Georgien erfuhr.³ Inzwischen hat sich eine kleine Gemeinschaft von Wissenschaftlern gebildet, die sich für eine moderne Variante der Phagentherapie ausspricht und überzeugt ist, dass Phagen viel zur Entschärfung des Problems der Antibiotika-Resistenzen beitragen könnten.

Bemerkungen zur Arbeit

Die Frage der Durchsetzung und Anerkennung der Phagentherapie, die bis heute nie eine breite Unterstützung gefunden hat, steht im Mittelpunkt dieser Untersuchung, die sich in drei Hauptteile gliedert. Der erste Teil bespricht, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, die Entdeckung der Phagen und die Entwicklung der medizinisch orientier-

¹ Heute weniger gebräuchlich, aber ebenfalls korrekt ist die französische Schreibweise: d'Hérelle.

² Das Begriffspaar ‚therapeutische Phagen‘ (gelegentlich spricht man auch von ‚medizinischen Phagen‘) beschreibt keine systematische oder biologische Kategorie, sondern bringt lediglich zum Ausdruck, dass Phagen im klinischen Kontext zur Zerstörung krankmachender Bakterien eingesetzt werden.

³ Die Wiederentdeckung der Phagentherapie ist nicht das einzige aktuelle Beispiel einer Rückbesinnung auf ein in Vergessenheit geratenes Behandlungsverfahren. Die Amerikaner Ronald Sherman und Edward Pechter erinnerten sich fast gleichzeitig mit den Wegbereitern der modernen Phagentherapie in den 1980er Jahren an eine über lange Zeit vergessene Heilmethode, die sogenannte Madentherapie (vgl. Internet-Link: <http://biotherapy.md.huji.ac.il/news.htm> [Stand 2004-02-24]). Im Unterschied zur Phagenbehandlung vermochte sich dieses Verfahren in beschränktem Umfang durchzusetzen (vgl. Fleischmann 2002), seine Verwendung ist allerdings auf umrissene, oberflächliche Infektionen des Knochen- oder Weichgewebes beschränkt.

ten Phagenforschung bis zur Gegenwart. In diesem Zusammenhang werden die Umrisse einer wechselvollen Geschichte skizziert, ohne diese allerdings vollständig zu durchdringen. Dabei kommt die Auseinandersetzung um die Natur der Phagen ebenso zur Sprache wie die bis heute ungelöste Frage ihres medizinischen Nutzens. Der zweite Hauptabschnitt fokussiert auf den derzeitigen Stand der Forschung und die Darstellung der Potentiale therapeutischer Phagen. Im letzten Teil wird vor dem Hintergrund der modernen Praxis der Heilmittelentwicklung die Frage nach den Zukunftsaussichten der Methode aufgeworfen. Aus Gründen der Transparenz folgt die Annäherung an das Thema der einigermaßen gesicherten historischen Entwicklung, wodurch sich manche Zusammenhänge und Einsichten erst nach und nach erschliessen. Wichtige Sachverhalte, wie beispielsweise das Problem der Wirkung oder Sicherheit des Verfahrens, werden in mehreren Abschnitten aufgegriffen und dabei unter verändertem Blickwinkel besprochen. Folglich kann, bei flüchtigem Betrachten, gelegentlich der Eindruck einer gewissen Redundanz entstehen. Die Untersuchung stützt sich auf historische und gegenwärtige Quellen, untersucht Fallbeispiele und beruft sich auf Kommentare von Fachleuten, mit denen korrespondiert wurde.⁴ Einen guten, wenn auch gelegentlich unvollständigen Aufschluss geben Dokumente, die – zum Teil ausschliesslich – im Internet zugänglich sind.⁵

Thesen

Mit der Verknüpfung historischer und gegenwärtiger Aspekte will nicht suggeriert werden, dass der augenblickliche Zustand der Phagentherapie nur die Fortsetzung ihrer Geschichte ist. Vielmehr soll aufgezeigt werden, dass die Fragen, die sich im Umgang mit diesem Verfahren stellen, von jeher zahlreich waren und sich einer klaren Antwort bis heute entziehen. Vor allem in populärwissenschaftlichen Abhandlungen wird oft der Eindruck erweckt, es handle sich hier um die triumphale Rückkehr eines von den Antibiotika verdrängten Allheilmittels.⁶ Solchen Auffassungen wird hier anhand von Thesen widersprochen, die sich auf verschiedene Epochen beziehen.

⁴ Die entsprechenden Hinweise finden sich jeweils in den Fussnoten.

⁵ Mit Internetquellen verbinden sich besondere Probleme. Für das Zitieren fehlen noch feste Konventionen; zudem ändern Webseiten ihren Inhalt häufig und rasch. In der vorliegenden Arbeit sind die Angaben mit dem Datum des letzten Zugriffs vermerkt und so gestaltet, dass die Quelle lokalisiert werden kann. Da URL's sehr lang sein können, ist gelegentlich eine Trennung nicht zu vermeiden. Sie erfolgt in diesen Fällen meistens auf der ersten Zeile nach einem Punkt oder Schrägstrich. Einige der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Quellen sind auch im Internet verfügbar. Die entsprechenden Angaben finden sich in Ergänzung zum Eintrag im Literaturverzeichnis in den Fussnoten.

⁶ Vgl. „How Ravenous Soviet Viruses Will Save the World“, in: *Wired Magazine*; Oktober 2003; Internet-Link: <http://www.wired.com/wired/archive/11.10/phages.html> [Stand 2004-04-14].

Erste These

Einer Anerkennung der frühen Phagentherapie stand insbesondere das ungelöste Problem der Herkunft und der Natur der Phagen im Wege. Die meisten Forscher jener Zeit betrachteten Phagen nicht als eine festumrissene Einheit, sondern als eine diffuse Erscheinung von unbestimmter Ursache und Wirkung. Auf dieser unsicheren Grundlage liess sich kein verlässliches medizinisches Verfahren einrichten.

Zweite These

Antibakterielle Wirkstoffe, die sich nach 1945 rasch verbreiteten, haben die Idee der Phagentherapie marginalisiert, noch bevor die Phagennatur unwiderlegbar aufgeklärt war. Antibiotika haben das Ende der Phagentherapie besiegelt, dieses aber nicht herbeigeführt, denn schon in den 1930er Jahren hatte sich nach ungünstigen Berichten abgezeichnet, dass sich die Phagentherapie nicht würde durchsetzen können.

Dritte These

Die Phagenbehandlung fand nie eine Anerkennung als medizinisches Heilverfahren. Eine solche setzt unter anderem voraus, dass eine Methode an Hochschulen gelehrt und nach einheitlichen Kriterien in der ärztlichen Praxis ausgeübt wird. Dafür fehlen im Westen, wo bis heute noch nie ein Phagenprodukt formell zugelassen wurde, die Anhaltspunkte. Bei der gegenwärtigen Rückbesinnung handelt es sich folglich nicht um die Wiederkehr eines schon einmal etablierten Verfahrens, sondern um die erneute Besprechung einer noch immer umstrittenen Idee.

Vierte These

Es ist nicht anzunehmen, dass es zu einer erfolgreichen, wenn auch späten Verwirklichung der ursprünglichen Konzeption der Phagenbehandlung kommen wird, auch wenn es Hinweise auf ihre Tauglichkeit und Unbedenklichkeit gibt. Den überzeugenden Nachweis ihrer klinischen Wirkung, Sicherheit und Zweckmässigkeit ist sie bis heute schuldig geblieben. Zudem lässt sich ein Verfahren, das sich am einzelnen Patienten ausrichtet und aufwendige Vorbereitungen erfordert, nur schwer mit den Ansprüchen und Gegebenheiten einer weitgehend technisierten Gesundheitsversorgung vereinbaren.

Teil 1: Die historische Entwicklung

In diesem Teil geht es um die medizinhistorischen Leitlinien der Phagentherapie und damit um die Entwicklung einer Methode, die spezielle Viren verwendet, die man als Bakteriophagen (oder Phagen)⁷ bezeichnet. Es wird auf die Themenbereiche und Zielvorstellungen einzugehen sein, die zu dieser ungewöhnlichen Therapiemethode geführt haben.

Als eine vielversprechende Methode hatte sich die Phagenbehandlung nach 1919 rasch entwickelt und zunächst grosse Beachtung gefunden. Ihr Begründer, Félix d'Herelle, hat sich in über 100 Zeitschriftenartikeln und sechs Monographien mit Phagen befasst. In den 1920er Jahren war die Phagentherapie bereits Gegenstand von über 200 Publikationen (vgl. Raettig 1958a: 20). Die erzielten Resultate waren jedoch widersprüchlich, und die zunächst faszinierende Idee verlor rasch wieder an Bedeutung. Noch bevor Antibiotika⁸ in den 1940er Jahren ihren radikalen Durchbruch erlebten, war die Beschäftigung mit der Phagenbehandlung zum Stillstand gekommen.

Der Überblick über Geschichte und Hintergrund der Methode ist hilfreich und notwendig für das Verständnis und die Besprechung der aktuellen Rückbesinnung. Die von amerikanischen und englischen Forschern ausgehende Initiative stützt sich auf die Hoffnung, dass Phagen künftig an die Stelle von wirkungslos gewordenen Antibiotika treten könnten, da sie in der Lage sind, die gegen Wirkstoffe resistenten Bakterien auf andere Weise zu zerstören. Diese Idee war fast gleichzeitig mit der Entdeckung der Bakteriophagen und ihrer Befähigung zur Vernichtung von Bakterien, der sogenannten

⁷ Es gibt keinen Bedeutungsunterschied, wobei der Ausdruck ‚Bakteriophage‘ der ursprünglichere ist und hier vor allem im historischen Teil verwendet wird. Ausserdem findet sich in der Literatur auch der Begriff ‚Bakterienvirus‘ (vgl. Loessner 2000: 453). Im englischen Sprachraum werden die Begriffe ‚phage‘ und ‚bacteriophage‘ bis heute häufig in der Singularform verwendet. Man bringt dies mit der frühen Phagentherapie in Verbindung, als sich noch weitgehend unklare Vorstellungen mit der Natur dieses rätselhaften Agens verbanden. Wie darzustellen sein wird, handelte es sich nach Auffassung der meisten damaligen Bakteriologen bei dem Bakteriophagen nicht um eine autonome biologische Einheit, sondern um ein Phänomen, das von verschiedenen biologischen und chemischen Faktoren bestimmt wurde. Der kanadische Bakteriologe H. W. Ackermann, der zu den renommierten Kennern der Geschichte der Phagentherapie zählt, vertritt allerdings eine etwas andere Sicht. Für ihn geht die Einzahlform auf die ursprüngliche Vorstellung von einem einzigen, jedoch anpassungsfähigen Phagentyp zurück, und er hält – wie er in einem Internet-Forum zu erkennen gibt –, die Einzahlform im heutigen Sprachgebrauch für eine Unsitte: Vgl. Ackermann; Internet-Link: <http://www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon/bgnws014.htm> [Stand 2004-03-14].

⁸ Als Antibiotika bezeichnete man ursprünglich natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien oder Pilzen, die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten. Im Gegensatz dazu steht der Begriff ‚Chemotherapeutika‘, der synthetisch hergestellte Substanzen umfasst, die nicht in der Natur vorkommen. Heute handelt es sich bei den meisten Antibiotika nicht mehr um Naturstoffe, sondern um chemische Nachbildungen. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit, wie allgemein üblich, auf diese Unterscheidung verzichtet. Der Begriff ‚Antibiotika‘ steht deshalb für die Kategorie antibakteriell wirkender, heute meist synthetisch oder halbsynthetisch hergestellter Wirkstoffe.

Bakteriolyse,⁹ aufgekommen. Schon bald wurden auf diesem Weg klinische Erfolge erzielt, die Erwartungen weckten, zumal damals noch keine Wirkstoffe zur Bekämpfung krankmachender Bakterien zur Verfügung standen. Die antibakterielle Therapie blieb bis in die 1940er Jahre ein unerschlossenes Feld.

Die weitere Erforschung und klinische Anwendung der Bakteriophagen wurde von einer heftigen, bis zur Mitte des Jahrhunderts andauernden Kontroverse um die Natur des unsichtbaren antibakteriellen Agens überschattet. Führende Wissenschaftler – vor allem die namhaften Bakteriologen und Immunologen jener Zeit – glaubten nicht an die von einem noch wenig bekannten Bakteriologen mit der Phagentherapie verknüpfte These von einem parasitären Mikroorganismus, der in der Lage wäre, Bakterien zu besiedeln und zu vernichten. Folglich mass man auch der Frage einer therapeutischen Verwendbarkeit des Phänomens eine nebengeordnete Bedeutung zu. Als in der Klinik mit therapeutischen Phagen immer mehr Misserfolge zu verzeichnen waren, verloren selbst jene, die in dieser Methode zunächst einen vielversprechenden Ansatz gesehen hatten, ihr Interesse.

Die Erforschung der Bakteriophagen eröffnete jedoch in der Folge weitere und bis heute zukunftsweisende Forschungsfelder. Wissenschaftler aus Disziplinen, die sich zuvor kaum mit mikrobiologischen Fragen beschäftigt hatten, übernahmen im Unterschied zu der Mehrzahl der Bakteriologen die Virushypothese und erkannten mit Hilfe diesem noch nicht bewiesenen Konzept die biologische und vor allem genetische Bedeutung der Phagen: Erbforscher, Biochemiker und Physiker rückten die unsichtbare, aber auf noch ungeklärtem Wege zur Vermehrung befähigte Mikrobe immer mehr in die Nähe der Gene. Damit aber wies die frühe Phagenforschung, rückwirkend betrachtet, den Weg zur modernen Molekularbiologie. Der Idee der Phagenbehandlung indes schenkten diese an den biologischen Grundlagen des Lebens interessierten Forscher keine Beachtung.

⁹ Der Begriff ‚Bakteriolyse‘ steht für das allgemeine Phänomen einer Auflösung bakterieller Zellen, während sich der Ausdruck ‚Bakteriophagie‘ auf die von Phagen bewirkte Bakteriolyse beschränkt.

2 Die frühe Phagenforschung

2.1 Das Problem der unsichtbaren Viren

Abgrenzung Virologie / Bakteriologie

Die Entwicklung der allgemeinen Virologie, auf deren Besonderheiten in dieser Arbeit nur zur Orientierung und nicht mit dem Ziel einer kritischen Untersuchung hingewiesen werden soll, unterscheidet sich von jener der Bakteriologie insofern, als man sich schon früh fassbare Vorstellungen von der Existenz und der Struktur von Bakterien machte und in Gestalt des Lichtmikroskops auch über ein Instrument für deren Erkennung verfügte, was wesentlich zur Erforschung ihrer Eigenschaften beitrug. Denn der Holländer Antonie van Leeuwenhoek hatte nach Auffassung des deutschen Mikrobiologen Hans Günter Schlegel schon im 17. Jahrhundert „Bakterien gesehen, gezeichnet und beschrieben und damit die Existenz von Organismen erkannt, die kleiner sind als die bekannten Pflanzen und Tiere“ (Schlegel 1999: 20 f.). Viren hingegen blieben selbst dann noch unsichtbar, als schon einiges über ihre Biologie bekannt war. Erst um 1940 erlaubte das „Übermikroskop“ (Ruska 1940: 45) ihre Sichtbarmachung. Mit dieser neuen Technik, so befand später einer ihrer Mitbegründer, Thomas F. Anderson, trat ein konkretes Objekt an die Stelle abstrakter Vorstellungen (vgl. Anderson; in: Cairns 1966: 77).

Die Virusforschung wurde nach dem deutschen Wissenschaftshistoriker Karlheinz Lüdtke (1999: 45) „als ‚Bakteriologie ohne Mikroskop‘ betrieben. Die Trennlinie zwischen beiden Bereichen schien sich nur aus den physikalischen Grenzen des Mikroskops zu ergeben“. Folglich bestand nach Einschätzung des amerikanischen Medizinhistorikers William C. Summers¹⁰ zunächst nur die Möglichkeit einer indirekten Beobachtung der Viren: "[F]or example, the metabolic consequences, the diseases, and the products of microbial activity“ (Summers 2000: 1).¹¹ Damit aber eröffnete sich ein weites und unsicheres Feld, das über Jahrzehnte hinweg viel Raum für unbeweisbare Annahmen bot, denn es fehlten die Voraussetzungen für die Aufklärung submikroskopischer Strukturen und Prozesse.

¹⁰ William C. Summers, ursprünglich Radiologe, wirkt als Professor für Medizingeschichte an der amerikanischen Yale Universität. Summers (1999) Biographie über Félix d'Herelle, die auch auf nicht öffentlich zugängliche Quellen zurückgreift, sowie weitere Arbeiten dieses Autors (Summers 1991; 2000; 2001) sind wichtige Bezugsquellen der vorliegenden Arbeit. Vgl. Summers Webseite; Internet-Link: <http://info.med.yale.edu/therarad/summers/> [Stand 2004-03-03].

¹¹ Vgl. Summers; Internet-Link: <http://info.med.yale.edu/therarad/summers/histmicro.pdf> [Stand 2004-02-24].

Im 19. Jahrhundert umfasste der Begriff ‚Virus‘ zunächst alle Mikroorganismen, die infektiöse Krankheiten verursachten (vgl. Schlegel 1999: 125). Wie der Pflanzenpathologe Milton Zaitlin (1998: 105) darlegt, gingen die Mikrobiologen und Pathologen jener Zeit davon aus, dass für jede Infektionskrankheit ein pathogener, auch im Lichtmikroskop sichtbarer Mikroorganismus identifiziert werden könne. Lüdtkke (1999: 4; Fussn. 5) zeigt auf, dass die Einschränkung des Virusbegriffs auf filtrierbare infektiöse Agenzien erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts erfolgte. Dies hing mit dem neuentwickelten methodischen Ansatz zusammen, pflanzliche Zellsäfte durch bakteriendichte Filter¹² zu filtrieren.

Mit der Abgrenzung der Viren von den Bakterien eng verknüpft war die Frage nach ihrer Natur. Ein in diesem Zusammenhang wichtiger Untersuchungsgegenstand war die Tabakpflanze, bei der eine unbekannte Krankheit auffallende Blattflecken auslöste. Der deutsche Chemiker Adolf Mayer suchte um 1885 nach verschiedenen Erklärungen für diese Erscheinung und entdeckte, dass sich gesunde Pflanzen mit dem Zellsaft erkrankter Pflanzen anstecken liessen (Mayer 1886; vgl. Schlegel 1999: 125). Mayer nahm zuerst ein Ferment (vgl. Absch. 2.3) oder einen Mikroorganismus als Ursache an, verwarf diesen Gedanken jedoch bald, da Fermente seiner Auffassung nach nicht vermehrungsfähig wären. Mayer hielt sich bei seinen Untersuchungen an Kriterien, die sich zum Beweis der Erregernatur von Mikroorganismen im letzten Drittel des 19. Jahrhunderts herausgebildet hatten. Die vom deutschen Bakteriologen Robert Koch (vgl. u. a. Koch 1884) umschriebenen und von anderen erweiterten Postulate¹³ besagen, dass Erreger – um als solche gelten zu können – regelmässig im betreffenden Organismus nachweisbar und rein (frei von Bestandteilen des erkrankten Individuums) kultivierbar sein und mittels Kultur erneut eine Erkrankung auslösen müssen. Mayer aber gelang es mit seinen Experimenten nicht, einen aus dem Zellsaft der Tabakpflanze gewonnenen, krankmachenden Keim zu kultivieren. Die Vermehrungsfähigkeit des Agens, das die Blattkrankheit auslöste, konnte somit nicht bewiesen werden. Dies sprach nach den Forderungen Kochs gegen eine Erregernatur. Lüdtkke

¹² Üblich waren die von Charles Chamberland, einem Mitarbeiter von Louis Pasteur, entwickelten und nach ihm benannten Porzellanfilter, die für Erreger unterhalb der Grösse der sichtbaren Bakterien durchlässig waren und zur Abtrennung von Flüssigkeiten von Verunreinigungen verwendet wurden (auch Berkefeld-Filter genannt).

¹³ Die heute übliche, prägnante Kurzdarstellung der Kochschen Postulate bezieht sich auf verschiedene Arbeiten Kochs, die in den 1870er Jahren veröffentlicht wurden. Bereits um die Mitte des 19. Jahrhunderts hatte der deutsche Pathologe Jakob Henle (1840) Überlegungen angestellt, die in eine ähnliche Richtung wiesen (vgl. Schlegel 1999: 47; Grafe 1988: 413). Nach Summers (2000: 6 f.) sowie Grafe (1988: 411 f.) hat Koch den Begriff ‚Postulat‘ selbst nicht verwendet; sein Gebrauch gehe vielmehr zurück auf Schüler Kochs, vor allem auf Friedrich Loeffler, aber auch auf Ferdinand Hueppe.

weist darauf hin, dass Koch selbst zu erkennen gegeben hatte, dass sich möglicherweise nicht alle Ursachen von Infektionskrankheiten durch seine Forderungen charakterisieren liessen, denn Koch sei bereits

bei einer Vielzahl von später häufig als virusinduziert ausgewiesenen Infektionskrankheiten aufgefallen, dass diese sich einem bakteriologischen Verständnis entziehen. Er warnte bereits 1881 vor der Annahme, dass alle Infektionsursachen bakterieller Natur seien. Es könnten auch andere Mikroorganismen im tierischen Körper wirksam sein (Lüdtke 1999: 8; Fussn. 11).

Die Einhaltung der Kochschen Prinzipien gilt allerdings bis heute als eine Bedingung für den experimentellen Nachweis der Erregernatur eines nicht viralen Mikroorganismus.¹⁴

2.2 Hinweise auf eine submikroskopische Entität

Contagium vivum fluidum

1892 postulierte der russische Botaniker Dimitri Iwanowski (1892), der ebenfalls die Tabakmosaikkrankheit untersucht und die Säfte kranker Pflanzen filtriert hatte, dass es sich beim Erreger um ein sehr kleines Bakterium oder um ein filtrierbares Toxin handeln müsse (vgl. Schlegel 1999: 125). Der holländische Botaniker Martinus Willem Beijerinck (1898) wiederum besprühte gesunde Tabakpflanzen mit filtrierten Zellsäften der Pflanzen und verwendete, als die Mosaikkrankheit sich manifestierte, sehr geringe Mengen von deren Zellsaft, um damit weitere Pflanzen zu infizieren. Die krankmachende Wirkung des Saftes hielt auch nach mehreren Übertragungen unvermindert an. Das wirkende Prinzip, das er als *contagium vivum fluidum* („ansteckende lebende Flüssigkeit“) umschrieb, war in der Lage, sich in der infizierten Pflanze zu vermehren. Mit dieser Umschrift, so van Helvoort (1993: 25), verband Beijerinck Charakteristika eines Stoffes mit den Eigenschaften einer lebenden Entität. Es handelte sich demnach nicht um einen wasserlöslichen Giftstoff (ein Toxin). Auf Nährmedien liess sich das Agens,¹⁵ wie schon Mayer beobachtet hatte, jedoch nicht reproduzieren. Damit war eine wichtige Unterscheidung gegenüber Bakterien vollzogen, denn bisher war – in Ermangelung

¹⁴ Nach Grafe kann man zwar von Kochschen Postulaten als Prinzipien sprechen, aber nicht „im Sinne von unabdingbaren Forderungen, die andere Wege der Beweisführung als zweitklassig oder sogar als nichtbeweisend abwerten“ (Grafe 1988: 416). Koch selbst war es zuweilen nicht gelungen, alle Prinzipien zu erfüllen. So fand er, wie Grafe (1988: 414) darlegt, bei der Cholera kein geeignetes Versuchstier, in dem sich mit Reinkulturen eine Infektion erzielen liess.

¹⁵ Der Begriff ‚Agens‘ (Pl.: Agenzien) wird in diesem oder in vergleichbarem Zusammenhang häufig verwendet und mit ihm wird auch die Unbestimmtheit und Unsicherheit zum Ausdruck gebracht, die sich in der frühen Virusforschung mit dem wirksamen Prinzip verband.

einer ausreichenden Abgrenzung – nicht auszuschliessen gewesen, dass es sich bei Viren lediglich um ultramikroskopisch kleine Bakterien handelte:

In den filtrierbaren Agenzien sah man zumeist so etwas wie „Minimalbakterien“, „Mikrobakterien“ oder „Ultramikroben“ [...], wenngleich sie sich nicht ohne Schwierigkeiten wie gewöhnliche Bakterien behandeln liessen. Doch glaubte man, dass diese Schwierigkeiten irgendwann bewältigt werden könnten (Lüdtke 1999: 45 f.).

Zeitgleich mit Beijerincks Arbeit wurden die von Friedrich Loeffler (1898) mit Paul Frosch durchgeführten Studien über die Entstehung der Maul- und Klauenseuche veröffentlicht. Es war den beiden Bakteriologen gelungen, mit der filtrierten und damit bakterienfreien Lymphe von erkrankten Tieren in gesunden Kühen erneut eine Erkrankung auszulösen.

Die lange und oft spekulative Diskussion um die rätselhafte Virennatur sollte damit aber erst beginnen. Besondere Probleme bereiteten die Unsichtbarkeit der Viren und damit die beschwerliche Spurensuche aufgrund von Indizien. Selbst als der deutsche Physiker Helmut Ruska 1941 die erste elektronenmikroskopische Aufnahme eines Bakteriophagen publiziert hatte, blieben die Zweifel an der Virusnatur bestehen.

Die Erforschung der Biologie der Viren vertiefte sich – lange vor der endgültigen Bestätigung ihrer Natur – um 1915 mit der Entdeckung der Bakteriophagen. Noch fiel es damals schwer, Viren als eine biologische Einheit zu betrachten.¹⁶ Vor diesem Hintergrund stellt die Phagenforschung ein besonderes Kapitel in der Geschichte der Virusforschung dar, die eine Vielzahl weiterer Aspekte und Entwicklungsschritte umfasst, die hier nicht weiter besprochen werden, da sie für die in dieser Untersuchung angestrebte Bewertung der Phagentherapie ohne Bedeutung sind.

2.3 Die Entdeckung eines gegen Bakterien wirkenden Agens

Die Entdeckung eines unsichtbaren und gegen Bakterien gerichteten (bakterienauflösenden, ‚bakteriolytischen‘) Wirkprinzips entfachte eine sich über Jahrzehnte fortsetzende Debatte um die Frage, ob das keimtötende Agens als ein autonomer Mikroorganismus oder vielmehr als ein bakterielles Stoffwechselprodukt zu betrachten sei. Ausgelöst wurde die Diskussion vom Frankokanadier Félix d’Herelle, der von Anfang

¹⁶ Manche Autoren betrachteten Viren bis in die 1930er Jahre als umgewandelte Formen ursprünglich sichtbarer Lebewesen und vertraten, wie etwa der Bakteriologe Richard Doerr (vgl. Absch. 2.4.4), die Ansicht, die „Kleinheit der Viruselemente [sei] eine Folge des Parasitismus [...], der stets zu Rückbildungserscheinungen führt, zum Verlust an Körpermasse und an morphologischer Differenzierung auf der einen, zum Abbau überflüssig gewordener Funktionen auf der anderen Seite“ (Doerr 1936: 739).

an von einer mikrobiellen Natur des Agens ausging und mit dieser Behauptung auf vehementen Widerspruch stiess. Zwar schlossen sich vereinzelte Forscher, die fast immer aus seinem Umfeld stammten, seiner Hypothese an, doch die Auseinandersetzung darüber sollte bis in die späten 1940er Jahre fort dauern. Sie wurde erst beendet, als die virale Natur der Bakteriophagen mit molekularbiologischen Methoden zu beweisen war.

1896 Hankin

Ein früher, damals nicht weiter beachteter Hinweis auf ein bakteriolytisches Agens stammte von dem britischen Mikrobiologen Ernest Hanbury Hankin.¹⁷ Dieser hatte gegen Ende des 19. Jahrhunderts in Indien festgestellt, dass die weit verbreitete, von Bakterien verursachte Cholerakrankheit in manchen Gebieten entlang des Ganges und seines Nebenflusses Jumna nicht auftrat. Hankin suchte nach einer Erklärung für diese Merkwürdigkeit und kam zum Schluss, dass die keimtötende Ursache im Schmutzwasser zu suchen sei. Zur Bestätigung filtrierte er Wasserproben durch Porzellanfilter, die für Bakterien undurchlässig („bakteriendicht“) waren. Anschliessend vermengte er das bakterienfreie Filtrat erneut mit den Cholerabakterien, den Vibrionen, um den gegen sie gerichteten Effekt *in vitro* nachzuweisen. Die Choleravibrionen waren nach 24 Stunden vollständig verschwunden. Damit stand für Hankin (1896: 520) fest, dass die keimtötende Wirkung mit einer noch unbekannt Substanz im Flusswasser zusammenhing. Sie hatte sich auf noch unerklärbare Weise gebildet und die Verbreitung der Epidemie eingedämmt. Wurden die Wasserproben stark erhitzt, blieb ein vergleichbarer Effekt aus, was für die Existenz einer lebenden Mikrobe hätte sprechen können. Hankin ging jedoch dieser Frage nicht weiter nach. Das rätselhafte Agens und sein Wirkprinzip blieb auf der Landkarte erforschter Bereiche noch für zwei weitere Jahrzehnte ein weisser Fleck.

¹⁷

Hankins Untersuchung erschien in französischer Sprache in den *Annales de l'Institut Pasteur*.

1915 Twort

Diese Forschungslücke begann sich mit einer Arbeit von Frederick William Twort zu schliessen. Der britische Bakteriologe¹⁸ hatte sich zum Ziel gesetzt, das Vorkommen nicht-pathogener filtrierbarer Mikroorganismen nachzuweisen (Twort 1915). Er glaubte, diese wären leichter zu kultivieren als die krankmachenden Formen. Zur Bestätigung suchte er in Erde, Dung oder Gras nach einem entsprechenden Virus ("true filter-passing virus"), um es auf speziellen Nährmedien zum Wachstum zu bringen. Seinem Bestreben war jedoch kein Erfolg beschieden.

Allerdings trat im Laufe der Experimente eine Merkwürdigkeit auf, mit der Twort nicht gerechnet hatte: An manchen Stellen in einem mit Agar (einem aus Pflanzengelatine hergestellten Nährmedium) bestrichenen Glasröhrchen bildeten sich Kolonien von bakteriellen Kokken, die zunächst weiss und opak schienen ("watery-looking areas"), doch nach einiger Zeit glatt und durchsichtig ("glassy and transparent") wurden (Twort 1915: 1242). Diese auffälligen Stellen liessen sich, anders als Bakterien, in Nährsubstraten nicht weiter züchten und bestanden mikroskopisch nicht mehr aus Kokken, sondern nur noch aus feinem Granulat. Die Bakterien¹⁹ hatten sich aufgelöst (lysiert). Twort übertrug in einem nächsten Schritt Proben dieser von Bakterien befreiten Zonen auf andere Bakterienkolonien. Auch hier kam es teilweise zu einer Klärung, die sich auf diese Weise über Generationen von Bakterien hinweg fortsetzen und beobachten liess:

This condition or disease of the micrococcus when transmitted to pure cultures of the micrococcus can be conveyed to fresh cultures for an indefinite number of generations (1915: 1242).

Diese eigenartigen, geklärten Zonen – Twort sprach in seiner Veröffentlichung von „Bedingung“ oder „Krankheit“ – zeigten jedoch, wenn Proben davon isoliert auf ein bakterienfreies Nährmedium gebracht wurden, kein Zeichen von Wachstum und Vermehrung. Mit dem Nachweis einer sich fortsetzenden lytischen Wirkung ging Twort

¹⁸ Twort wirkte, mit Ausnahme der Zeit des Ersten Weltkriegs, am *Brown Animal Sanatory Institut* in London. Er hatte dort unter anderem bei Leprabakterien die bedeutsame Entdeckung gemacht, dass Bakterien für ihr Wachstum über spezifische Nährstoffe (in diesem Fall Vitamin K) verfügen müssen, und damit eine neues Forschungsfeld eröffnet. Twort war immer wieder über den Forschungsbetrieb enttäuscht und vertrat die Meinung, dass seine vielfältigen Beiträge und Leistungen als Forscher zu wenig zur Kenntnis genommen und gewürdigt würden, nicht zuletzt deshalb, weil auch seine in *The Lancet* publizierte Arbeit über ein bakterienlösendes Agens bei den Bakteriologen zunächst keine Beachtung gefunden hatte. Noch in den 1940er Jahren glaubte er beharrlich, dass sich Viren unabhängig von Wirtszellen zum Wachstum bringen liessen. Für diesen Beweis hatte er mit viel Aufwand einen Apparat konstruiert, doch sein Labor wurde kurz vor Beginn der Experimente durch eine Fliegerbombe zerstört. Twort kämpfte nach dem Krieg vergeblich um eine erneute Anstellung am Institut und starb 1950, ein Jahr nach d'Herelle, verbittert und zurückgezogen (vgl. Twort, Antony 1993).

¹⁹ Es handelte sich um *Staphylococcus aureus* (vgl. Landthaler 1999: 7005). Das gegen ihn wirkende Agens war, wie sich erst herausstellen sollte, ein Bakteriophage, der später nach Twort benannt wurde (ebd.).

einen Schritt weiter als seinerzeit Hankin (1896: 517), denn dieser hatte lediglich den Sachverhalt einer keimtötenden Wirkung festgestellt (« action bactéricide sur le microbe de choléra »). Twort machte noch eine weitere Beobachtung. Er erkannte, dass gelegentlich unversehrt gebliebene Bakterien nach einer Weile wieder jene Stellen besiedelten, die vom Agens zuvor lysiert worden waren:

If in an infected tube small areas of micrococci are left, and this usually happens when the micrococcus has grown well before becoming infected, these areas will start to grow again and extend over the transparent portions, which shows that the action of the transparent material is stopped or hindered in an overgrown tube; but it is not dead, for if a minute portion is transferred to another young culture of the micrococcus it soon starts to dissolve up the micrococci again (Twort 1915: 1242).

Das Agens war demnach in diesen – später von Bakterien wiederbesiedelten – Zonen noch immer vorhanden, denn sobald Proben davon auf andere Bakterienkulturen übertragen wurden, kam es dort zu einer Auflösung der Bakterien. Twort beschäftigte indes vor allem die Frage nach der Natur des eigenartigen Phänomens. Unter anderem dachte er dabei an ein Virus.²⁰

From these results it is difficult to draw definite conclusions. In the first place, we do not know for certain the nature of an ultra-microscopic virus. It may be a minute bacterium that will only grow on living material, or it may be a tiny amoeba which, like ordinary amoebae, thrives on living micro-organisms [...]. It may be living protoplasm that forms no definite individuals, or an enzyme with power of growth (Twort 1915: 1242).

Nach Verwerfung anderer Möglichkeiten befand Twort (1915: 1242) schliesslich, dass ein Enzym²¹ für die Bildung der durchsichtigen Stellen verantwortlich zu machen sei: "In the vaccinia experiments described above it is clear that the transparent material contains an enzyme, and it is destroyed at 60° C ". Mit dieser Erklärung bediente er sich einer herkömmlichen Sichtweise: Fermente oder Enzyme²² waren seit dem Ende des 18. Jahrhunderts als unbelebte, von Zellen abgesonderte Substanzen bekannt. Die Wirksamkeit war im Reagenzglas oder in der Kultur nachgewiesen worden. Ihre

²⁰ Twort verwendet hier den Begriff ‚Virus‘ im Sinne eines krankmachenden und unsichtbaren Agens. Nach Lüdtker (1999: 9) wurden zu jener Zeit die Begriffe ‚Virus‘ und ‚Mikrobe‘ noch immer abwechselnd und im gleichen Sinne verwendet. Twort (1915) gebraucht in seiner Veröffentlichung zudem eine Reihe umschreibender Ausdrücke für das lytische Phänomen. Er spricht von "glassy areas", "glassy colonies", "transparent material", "dissolving material", "transparent dissolving material", "transparent portion", "ultra-microscopic virus", "micro-organism", "self-destroying material".

²¹ Lüdtker (1999: 4) glaubt, dass vor allem Pflanzenphysiologen zunächst deshalb in der Virusnatur eine lösliche Substanz oder ein Enzym zu erkennen glaubten, weil sie gewohnt waren, „in erster Linie an chemische Verbindungen zu denken“.

²² Der Begriff ‚Ferment‘ wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts aufgrund von Überlegungen des Physiologen Wilhelm Kühne (1876), rein chemisch wirkende Katalysatoren Enzyme zu nennen, aufgegeben oder zumindest in den Hintergrund gerückt.

Entdeckung wird auf den schwedischen Chemiker Jöns Jacob Berzelius zurückgeführt, der in den 1830er Jahren festgestellt hatte, dass gewisse Stoffe eine Wirkung auslösen, ohne notwendigerweise selbst an der Reaktion teilzunehmen; in diesem Zusammenhang hatte er den Begriff der Katalyse geprägt. Seit den Untersuchungen der Mosaikkrankheit des Tabaks wurde nicht ausgeschlossen, dass Enzyme sich unter bestimmten Voraussetzungen sogar vervielfältigen (replizieren) könnten.²³ Twort schloss deshalb nicht aus, dass zwischen dem (vermuteten) Enzym, das sich als durchsichtiges Material ("active transparent material") manifestierte, und der Bakterienzelle eine enge Beziehung bestand:

On the whole it seems probable, though by no means certain, that the active transparent material is produced by the micrococcus, and since it leads to its own destruction and can be transmitted to fresh healthy cultures, it might almost be considered as an acute infectious disease of micrococci (Twort 1915: 1243).

Twort sah in dem Enzym die eigentliche Ursache der bakteriellen Selbstaflösung und betrachtete dieses Phänomen zugleich als einen infektiösen Prozess, der von den Bakterien ausging. Ganz sicher war er sich in seinem Urteil allerdings jedoch nicht:

In any case, whatever explanation is accepted, the possibility of its being an ultra-microscopic virus has not been *definitely* disproved, because we do not know for certain the nature of such a virus (Twort 1915: 1242; [Hervorhebung im Original]).

Noch stellte Twort nicht ganz in Abrede, dass womöglich doch ein unsichtbarer Erreger die Auflösung der Bakterien bewirkte, doch er ging diesem Gedanken nicht weiter nach.²⁴

²³ Die damals noch immer vertretene Vorstellung, dass Enzyme bei der Entstehung von Infektionskrankheiten eine Rolle spielen könnten, kommentierte später der Bakteriologe Friedrich Paulsen (1934) rückblickend folgendermassen: „Während die Mehrzahl der Forscher [die filtrierbaren Virusarten] einfach für die kleinsten Mikroorganismen hält, wird in neuester Zeit insbesondere von *R. Doerr* die Ansicht vertreten, es handle sich hier, d. h. bei einer Reihe subvisibler Vira, nicht um Organismen, sondern um Fermente, die nicht wie die Lebewesen sich vermehren, sondern im Kontakt mit dem infizierten Organismus reproduziert werden. Sollte dem so sein, dann wäre mit dem Wiederaufleben der älteren Vorstellung von der ‚enzymatischen‘ Infektion im modernen Gewande zu rechnen und auch die Behauptung von *H. Virchow*, mit der er noch 1895 der bakteriologischen Denkweise glaubte opponieren zu müssen, gerechtfertigt: ‚Noch ist es freilich nicht gelungen, für alle ansteckenden Krankheiten pathogenetische Mikroorganismen aufzufinden; ja es ist naturwissenschaftlich noch nicht festgestellt, ob es nicht auch eine Ansteckung ohne Bakterien gibt‘“ (Paulsen 1934: 18; [Hervorhebungen und Zitate im Original]). Internet-Link: <http://www.amuseum.de/medizin/ htm/EntdeckKrankheitserreger.pdf> [Stand 2004-02-24].

²⁴ Allerdings findet sich ein beiläufiger Hinweis, der die Möglichkeit einer medizinischen Nützlichkeit andeutet: "Incidentally, this apparent spontaneous production of a self-destroying material which when started increases in quantity might be of interest in connexion [sic] with cancers" (Twort 1915: 1242). Auf die Idee, die bakterielle Lyse zur Bekämpfung von Infektionen zu nutzen, kam Twort nicht.

2.3.1 Die Hypothese von einer Mikrobe

D'Herelle / Pasteur-Institut

Den entscheidenden Beitrag zur Lösung der Grundfrage nach der Natur des keimauflösenden Agens leistete, nur zwei Jahre nach Twort, der Bakteriologe Félix Hubert d'Herelle (1873-1949), der seine Fachkenntnisse zunächst autodidaktisch erworben hatte.²⁵ Er stellte in der Folge sein Lebenswerk mit grossem Eifer und enormer Energie in den Dienst der Erforschung und insbesondere Nutzbarmachung dieser Entdeckung. Mit ihr verband er seinen ganzen Status und den Anspruch auf wissenschaftliche Anerkennung. D'Herelle war, wie Summers (1999: vii) betont: "[A]n unusual person – an autodidact, polymath, and outsider to the scientific establishment". Wie aus seinen unveröffentlichten, von Summers besprochenen Lebenserinnerungen²⁶ hervorgeht, war d'Herelle um 1910 als unbezahlter Assistent in Paris mit dem gegen Ende des 19. Jahrhunderts gegründeten Pasteur-Institut in Kontakt gekommen (Summers 1999: 29). Im Auftrag der mexikanischen Regierung weilte er damals in Frankreich, um die Fertigstellung einer für Mexiko bestimmten Sisal-Destillationsanlage zu überwachen und nutzte die Gelegenheit, um an dem renommierten Pariser Institut seine noch unvollständigen bakteriologischen Kenntnisse zu vertiefen und auf ein festeres Fundament zu stellen. Nach seiner Rückkehr nach Mexiko, und vor allem später in Argentinien, wandte sich d'Herelle ganz diesem Fachgebiet zu. Bald sollte es ihm gelingen, die in der Landwirtschaft gefürchteten Wanderheuschrecken mit einem für die Insekten pathogenen Bakterium zu dezimieren. Bei einigen dieser Feldstudien – so auch 1914 in

²⁵ D'Herelle hatte nach unstillen Jugendjahren in Kanada ein privates bakteriologisches Labor eingerichtet. Es ist ungeklärt, ob und wie lange er zuvor akademische Studien betrieben hatte. Vieles spricht für die von Summers (1999: 4) vertretene Auffassung, wonach d'Herelle lediglich in Deutschland und ohne Abschluss während einiger Wochen medizinische Vorlesungen besucht hatte. Der kanadische Bakteriologe Hans-Wolfgang Ackermann berichtet auch von kurzen Studienaufenthalten in Paris und Lille, bestätigt aber die allgemeine Ungewissheit im Zusammenhang mit d'Herelles beruflichem Werdegang. Pierre Nicolle (1967: 406), der zusammen mit Vieu und Raiga-Clemenceau in den 1960er und 1970er Jahren in Frankreich die Erinnerung an d'Herelle wachzurufen versuchte (vgl. Abschn. 3.4.2), ging damals noch davon aus, dass d'Herelle nach seinen Studien in Frankreich in Montreal ein Doktorat der Medizin erworben hätte. D'Herelle selbst hatte sich um 1901 als Chemiker bezeichnet (vgl. Ackermann 1982). In Kanada befasste er sich für kurze Zeit mit der Fermentation von Ahornsirup zur Whisky-Herstellung, doch schon bald bot man ihm eine Stelle als Mikrobiologe in Guatemala an, wo er mit der medizinischen Bakteriologie in Kontakt kam. In Guatemala – und später in Mexiko – richtete er im Auftrag der Regierung Destillationsanlagen ein. Unter dem Eindruck einer verheerenden Heuschreckenplage begann er sich, zunächst eher beiläufig, mit der Frage der biologischen Schädlingsbekämpfung zu befassen, nachdem er in den Überresten verendeter Heuschrecken einen bakteriellen Erreger entdeckt hatte, mit dem er die Plage eindämmen konnte. D'Herelle verbrachte insgesamt 10 Jahre in Guatemala, Argentinien und Mexiko, ehe er um 1915 seine wissenschaftliche Laufbahn am Pariser Pasteur-Institut begann.

²⁶ Unveröffentlicht; « Les pégrinations [sic] d'un microbiologiste » (vgl. Summers 1999: 180).

Algerien – arbeitete d’Herelle mit Zweiggesellschaften des Pasteur-Instituts²⁷ zusammen, und die Publikationen, die aus dieser Verbindung hervorgingen, verschafften ihm erste Anerkennung als Bakteriologe. Zu jener Zeit war noch nicht viel über die Natur und Wirkweise krankmachender Bakterienstämme und deren Beziehung zu ihren Wirtorganismen bekannt. Wurden die einfachen, in der Natur durchgeführten Versuche jeweils wiederholt, so führten sie nicht selten zu ganz anderen Ergebnissen.

Die Epoche der Serumtherapie

Zu Beginn des Ersten Weltkriegs verliess d’Herelle das Gebiet der Schädlingsbekämpfung, um sich – inzwischen fest vom Pasteur-Institut²⁸ verpflichtet – mit der Herstellung von Impfstoffen für die alliierten Verbände zu befassen. Noch immer befand sich, wie der deutsche Medizinhistoriker Wolfgang Eckart betont, die medizinische Mikrobiologie in der sogenannten serumtherapeutischen Ära, denn seit dem Nachweis der Antitoxine²⁹ unter dem wichtigen Einfluss der Arbeit der beiden Serumforscher Emil Adolph von Behring (1890) und Shibasaburo Kitasato Ende des 19. Jahrhunderts hoffte man, Infektionskrankheiten weitgehend durch solche körpereigene Gegengifte beherrschen zu können (vgl. Eckart 2001: 284). Bis in die 1930er Jahre war die Auffassung verbreitet, dass man Infektionskrankheiten nur durch Impfungen und mit Unterstützung der körpereigenen Immunität begegnen könne.³⁰ Erst danach rückte die Suche nach antibakteriellen Wirkstoffen in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses, und ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts galten Antibiotika als Mittel der Wahl bei bakteriellen Infektionskrankheiten.

Am Pasteur-Institut sollte d’Herelle eine für die Entwicklung der Mikrobiologie und der Biologie insgesamt entscheidende Entdeckung gelingen, mit der er das Gebiet der bakteriellen Viren betrat. Zu Beginn des Ersten Weltkriegs hatte man unter der Aufsicht des Pasteur-Instituts in Paris ein Hospital für Infektionskranke eingerichtet. 1915 wurde d’Herelle beauftragt, den Stuhl von Ruhrpatienten zu untersuchen und die bakteriologische Grundlage für die geplante Herstellung eines bakteriellen Impfstoffes zu

²⁷ Summers (1996: 61) weist darauf hin, dass es sich bei diesen Zweiginstituten um weitgehend unabhängige Forschungseinrichtungen handelte, die lediglich informell mit dem Pariser Institut in Verbindung standen.

²⁸ D’Herelle verdankte nach Summers (1999: 49 f.) seine Anstellung am Pasteur-Institut nicht alleine der Anerkennung, die er zuvor mit seinen bakteriellen Feldstudien erworbenen hatte, sondern vor allem dem Umstand, dass während des Krieges fast alle französischen Mitarbeiter des Institutes zum Dienst eingezogen worden waren und ein ausgesprochen Mangel an qualifizierten akademischen Fachkräften herrschte.

²⁹ Antitoxin, ‚Gegengift‘, ist eine andere, heute ungebräuchliche Bezeichnung für neutralisierende Antikörper.

³⁰ Vgl. „Das Bakteriengift aus Schimmelpilz“, in: *Neue Zürcher Zeitung*, 24. September 2003.

schaffen. Er entwickelte Experimente zur Erforschung des antibakteriellen Potentials verschiedener Agenzien, darunter sogar Gewürze.³¹ Ergaben sich positive Befunde, testete er die Wirksamkeit an mit Salmonellen infizierten Versuchstieren, denn er vertraute nur jenen Ergebnissen, die sich auch in natürlichen Wirtstieren bestätigen liessen (vgl. d'Herelle 1938: 255 f.).

Lyse der Bakterien

Um sicher zu gehen, dass Impfseren keine lebenden Bakterien mehr enthielten, wurden sie auch bei experimenteller Verwendung stets filtriert. Als d'Herelle der Frage nachging, ob neben dem bakteriellen Erreger vielleicht noch ein weiterer Faktor an der Entstehung der Ruhr beteiligt sein könnte (vgl. van Helvoort 1993: 82), machte er eine merkwürdige Beobachtung (vgl. d'Herelle 1917). Eine Kolonie von Ruhrbakterien begann sich aufzulösen, nachdem sie mit dem bakterienfreien Stuhlfiltrat von Rekonvaleszenten in Kontakt gekommen war. D'Herelle verdünnte darauf in Schritten (in einer sogenannten Verdünnungsreihe) dieses Filtrat, und fügte die einzelnen Verdünnungen zu den Ruhrbakterien, die sich in einer Nährlösung befanden. Schliesslich kam es in einem Röhrchen zu einer vollständigen Klärung, die Bakterien waren verschwunden. Damit hatte er – auf andere Weise – die von Twort beobachtete Fortzüchtung eines unbekanntes Agens in bakterienfreien Filtraten und zudem die über Generationen anhaltende Befähigung zur Klärung von Bakterienkulturen bestätigt. Späteren Be-teuerungen zufolge, denen nicht alle Glauben schenken wollten, kannte d'Herelle die Veröffentlichung von Twort zu jenem Zeitpunkt nicht. Um seine Beobachtungen zu überprüfen, strich d'Herelle Anteile einer Mischung von Bakterien und Filtrat auf Kulturböden, so dass sich das Wachstum der Bakterien optisch verfolgen liess. Es bildeten sich regelmässig kleine und geklärte Zonen (« circles »), die umso zahlreicher wurden, je länger die Kultur – also die Bebrütung der Kulturböden bei 37° C – aufrechterhalten wurde. Nach wenigen Stunden waren die Kulturen stets bakterienfrei.

Microbe invisible antagoniste

Im Unterschied zu Twort war sich d'Herelle (1917: 373) sogleich sicher, dass das Agens, das Bakterien auflösen vermochte, eine unsichtbare, antagonistisch wirkende und gegen die Ruhrbakterien gerichtete Mikrobe (« microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques ») war. Die beiden von d'Herelle im gleichen Sinne verwendeten

³¹ Der Hinweis auf diese Arbeiten stammt von Summers (1999: 50), der sich dabei auf die von ihm untersuchten, unveröffentlichten und umfangreichen Lebenserinnerungen d'Herelles bezieht.

Begriffen ‚Mikrobe‘³² oder ‚Ultramikrobe‘ besagten nichts über ihre biologische Zuordnung. Er schloss nicht einmal aus, dass es sich um ein besonders kleines Bakterium oder sogar um einen Pilz hätte handeln können:

En employant le mot «microbe», ou mieux «ultramicrobe» [...] je donne à ce mot son sens réel de «petit être vivant», sans aucune présomption sur le règne auquel il peut être rattaché. Est ce une bactérie, un protozoaire, un champignon? Je l'ignore, ses dimensions sont trop réduites pour qu'on puisse espérer résoudre la question par l'observation directe au moyen des instruments optiques actuels (d'Herelle 1921: 10).

D'Herelle hielt den unsichtbaren Parasiten zunächst für eine einzige Mikrobenart, die in der Lage wäre, sich verschiedenen Wirtsbakterien anzupassen und dabei ihren Charakter zu verändern:

Il n'existe qu'une seule espèce de Bactériophage, commune à tous les animaux, susceptible par accoutumance d'acquérir la virulence vis-à-vis des diverses espèces bactériennes, vraisemblablement de toutes les espèces (d'Herelle 1921: 215).

Summers weist darauf hin, dass zu jener Zeit noch manche Bakteriologen und Immunologen von genetischen Prozessen ein sogenanntes neo-lamarckistisches³³ Verständnis hatten und dass:

These ideas had strong precedent in the work of Louis Pasteur and his belief in the modification of microbial properties by specific hosts, e.g., his use of laboratory passages of pathogens to produce ‚attenuated‘ vaccine strains (Summers 2001: 442).

D'Herelle sah in der unregelmässigen Verteilung der bakterienfreien Stellen den Beweis, dass das einfach zu isolierende, bakteriolytische Agens ein biologischer Mikroorganismus («microbe anti») war und nicht – wie Twort vor ihm geglaubt hatte – ein vom Bakterium selbst ausgelöster und durch einen chemischen Wirkstoff vermittelter Prozess:

L'expérience suivante donne d'ailleurs la preuve visible que l'action antagoniste est produite par un germe vivant: si l'on ajoute à une culture de Shiga une dilution

³² Summers (2000: 1) hält zum damaligen Verständnis des Begriffs ‚Mikrobe‘ fest: „The term ‚microbe‘ is a broad, and somewhat general one, meant to embrace the biological organisms that are characterized principally by their small size“.

³³ Der französische Naturwissenschaftler Jean-Baptiste Lamarck hatte im 18. Jahrhundert die Vermutung aufgestellt, dass Organismen Eigenschaften, die sie im Laufe ihres Lebens erworben hatten, unter bestimmten Voraussetzungen vererben könnten. Auch der führende belgische Immunologe Jules Bordet, der zu einem einflussreichen Gegenspieler d'Herelles werden sollte (vgl. Absch. 2.4), neigte noch um 1920 zu dieser Vorstellung (vgl. Brock 1990: 165). Die Vermutung Lamarcks wurde widerlegt, doch sie fand immer wieder Anhänger, besonders auch in der frühen Sowjetunion (vgl. Absch. 3.1.5).

d'une culture précédente lysée, de façon que la culture de Shiga n'en contienne qu'un millionième environ, et si, immédiatement après, on étale sur gélose inclinée une gouttelette de cette culture on obtient, après incubation, une couche de bacilles dysentériques présentant un certain nombre de cercles d'environ 1^{mm} de diamètre, où la culture est nulle; ces points ne peuvent représenter que des colonies du microbe antagoniste: une substance chimique ne pourrait se concentrer sur des points définis (d'Herelle 1917: 374).

Da sich die unsichtbare Mikrobe zu Kolonien zu formieren schien, nahm d'Herelle weiter an, dass es sich um einen korpuskularen, vermehrungsfähigen Organismus handeln müsse:

Le microbe invisible cultive dans la culture lysée de Shiga car une trace de ce liquide, reportée dans une nouvelle culture de Shiga, reproduit le même phénomène avec la même intensité: j'ai effectué jusqu'à ce jour, avec la première souche isolée, plus de 50 réensemencements successifs (d'Herelle 1917: 374).

In seiner ersten Arbeit gebrauchte d'Herelle noch nicht die von ihm später verwendeten Begriffe (« *taches, taches vierges, plagues, plaques* ») für die Umschreibung der bakterienfreien Zonen. Vielmehr sprach er von einem obligaten Parasiten,³⁴ der als ‚Bakteriophage‘ in der Lage sei, Ruhrbakterien in Kaninchen antagonistisch zu ‚immunisieren‘. Dadurch betrat er mit seiner Entdeckung das weite Feld der Immunologie, mit dem er kaum vertraut war:

En l'absence de bacilles dysentériques le microbe anti ne cultive dans aucun milieu, il n'attaque pas les bacilles dysentériques tués par la chaleur, par contre il cultive parfaitement dans une émulsion en eau physiologique de bacilles lavés: il résulte de ces faits que le microbe antidysentérique est un bactériophage obligatoire (d'Herelle 1917: 375).

Die Befähigung, Bakterien über Generationen hinweg fortlaufend auflösen zu können, betrachtete d'Herelle – wiederum im Unterschied zu Twort – als klaren Hinweis dafür, dass das Agens eine lebende Einheit war, die sich obligat, d. h. ständig parasitär (« un bactériophage obligatoire ») auf Kosten der Bakterien vermehrte. Zum zunächst umstrittenen Begriff ‚Bakteriophage‘, der sich vom griechischen Wort *phagein*, ‚fressen‘ ableitete, vermerkte d'Herelle später:

³⁴ Parasitäre Wechselwirkungen hatten d'Herelles Interesse schon bei seiner früheren Beschäftigung mit Darmbakterien von Schadinsekten geweckt. Dieses Phänomen und die mit ihm verknüpften biologischen Prozesse prägten auch seine Vorstellungen bei der Erforschung der Bakteriophagen (vgl. Absch. 2.4.1).

[U]n mot au sujet du terme «Bactériophage» qui a été critiqué. Je n'ai évidemment pas pris le suffixe «phage» dans son sens strict de manger, mais dans celui de «se développer aux dépens de», sans qu'il a d'ailleurs fréquemment dans la terminologie scientifique. Certains protozoaires, par exemple, sont parasités par la chitridinée «nucleophaga», qui se développe à l'intérieur du noyau. C'est exactement le même sens qu'il faut donner au terme «phage» dans le mot «Bactériophage» (d'Herelle 1921: 10).

Diese Namensgebung unterstreicht d'Herelles Überzeugung, dass es sich beim Agens um eine festumrissene Einheit handelte. Tabelle 1 gibt unter Verwendung von Schlüsselbegriffen, die den jeweiligen Arbeiten in der Sprache ihrer Veröffentlichung entnommen sind, einen Überblick über die ersten Vermutungen zum lytischen Agens, das Hankin als noch unbekannte antiseptische Substanz bezeichnet hatte. Tworts Haltung war ambivalent, er schloss die Möglichkeit einer unsichtbaren Mikrobe nicht aus, entschied sich dann aber für die Konzeption einer von den Bakterienzellen ausgehenden Wirkung, die zu einer partiellen, unvollständigen Lyse der Bakterien geführt hatte. D'Herelle hatte dagegen eine vollständige Auflösung der Bakterienkultur festgestellt, die sich mit Proben des gelösten Materials auch auf weitere Kulturen übertragen und fortsetzen liess, weshalb er ohne zu Zögern auf ein sich auf Kosten der Bakterien reproduzierendes und daher autonomes („parasitäres“) Agens schloss.

Tabelle 1: Das lytische Prinzip nach Hankin, Twort und d'Herelle

	Wirkung	Natur
D'Herelle (1917)	<ul style="list-style-type: none"> – “Antagonism to the bacillus” – “Lytic property” – “Parasitism” – “Antimicrobial immunity” 	<ul style="list-style-type: none"> – “Invisible microbe” – “Anti-Shiga microbe” – “Antagonistic microbe / microorganism” – “Obligatory bacteriophage”
Twort (1915)	<ul style="list-style-type: none"> – “Degenerative process” – “Condition or disease of the micrococcus” – “Acute infectious disease of micrococci dissolving material” 	<ul style="list-style-type: none"> – “Ultra-microscopic virus”; “minute bacterium”; “tiny amœba”; “living protoplasm”; “enzyme” – “Self-destroying material”
Hankin (1896)	<ul style="list-style-type: none"> – « Action/substance bactéricide » 	<ul style="list-style-type: none"> – « Substance inconnue formée dans le fleuve, ou recueillie par lui <i>in situ</i> » – « Substance antiseptique »

Klinische Nützlichkeit

Bereits in der ersten Veröffentlichung klang die Vermutung an, dass das Phänomen klinisch bedeutsam war, und zwar an der Stelle, wo d'Herelle festhielt, dass sich die Mikrobe auch im Stuhl von Rekonvaleszenten der Ruhr hatte finden lassen. Offensichtlich bestand ein Zusammenhang zwischen ihrem Vorkommen und dem Verschwinden der Ruhrbakterien:

En résumé, chez certains convalescents de dysenterie, j'ai constaté que la disparition du bacille dysentérique coïncidait avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille pathogène (d'Herelle 1917: 375).

Dieser Spur folgend entwickelte d'Herelle die Idee einer therapeutischen Verwendung des Bakteriophagen. Es musste sich nach seiner Auffassung um eine sich dem Wirt anpassende Mikrobe handeln, denn: « [S]on parasitisme est strictement spécifique, mais s'il est limité à une espèce à un moment donné, il peut s'exercer tour à tour sur divers germes par accoutumance » (d'Herelle 1917: 375). Zudem formulierte d'Herelle die Hypothese von einer heterologen, durch die unsichtbare Mikrobe hervorgerufenen Immunität, die er später in ihrer Bedeutung über die in der Immunologie bekannte homologe, körpereigene Immunität erhob:

[À] côté d'une immunité antitonique homologue, émanant directement de l'organisme du sujet atteint, il existe une immunité antimicrobienne hétérologue produite par un microorganisme antagoniste (d'Herelle 1917: 375).

D'Herelle war überzeugt, dass es sich bei seiner Beobachtung nicht um ein für die Ruhr spezifisches Phänomen handelte, da er die Lyse auch mit Stuhlfiltraten Rekonvaleszenter erzeugen konnte, die von typhoidem Fieber genesen waren.

Die amerikanische Mikrobiologin Donna Duckworth legte später in einem rückblickenden Kommentar zu d'Herelles Leistung dar, auf welche Resonanz die Arbeiten des zuvor weitgehend unbekanntens Forschers nach 1920 gestossen waren:

For the next 4 years, d'Herelle lived a life that every scientist must dream of. During those years, people in all parts of the world were isolating and studying agents of transmissible bacterial lysis – bacteriophage – and most people referred to what they were studying as the “phenomenon of d'Herelle”. It was hoped by many that these bacterial killers could be used therapeutically in the treatment of bacterial disease, and it seemed as if Pasteur's idea of microbes fighting microbes or Erlich's [sic!] 'magic bullet' had at last materialized. Hundreds of people cited d'Herelle's work, and although he may not have been universally regarded, he was certainly universally acknowledged (Duckworth 1976: 797).

Allerdings sollte sich bald herausstellen, dass sich manche Vermutungen nicht bestätigen liessen und vor allem die Grundfrage der Phagennatur noch nicht zu beantworten war: „Ob nun bei der Erklärung der Virusnatur diese oder jene Position eingenommen oder zurückgewiesen wurde – es konnten in jedem Falle empirische Belege sowohl zur Verteidigung als auch zu Angriffszwecken präsentiert werden“ (Lüdtke 2000: 172). D’Herelle selbst zeigte wenig Bereitschaft, seine Thesen, die für ihn Tatsachen waren, zu hinterfragen und er bezeichnete sie noch in einem Rückblick in den späten 1930er Jahren als „nicht diskutabel“ (d’Herelle 1938: 17).

Vorwurf der Rückdatierung

Der genaue Zeitpunkt von d’Herelles Entdeckung des Phänomens der Bakteriophagie ist ungeklärt. Summers (1999: 55 f.) datiert ihn aufgrund einer Notiz im Nachlass d’Herelles auf den August 1916. D’Herelle sollte später erklären, er habe schon wesentlich früher, bei seinen Untersuchungen von Wanderheuschrecken, merkwürdige bakterienfreie Flecken auf Kulturen entdeckt:

En 1908, je découvris au Mexique une maladie infectieuse des sauterelles [...] causée par un coccobacille [...] qui pullule dans l’intestin et dans le sang des insectes malades. Au cours d’isolements faits en étalant sur un milieu solide le contenu intestinal, j’observai à plusieurs reprises de singulières irrégularités de culture, des taches vierges, qui m’intriguèrent grandement, mais il me fut impossible de les reproduire à volonté et je ne pus en étudier le mécanisme de formation (d’Herelle 1938: 16)

Diese Behauptung wurde später von jenen, die seinen beharrlichen Prioritätsanspruch auf die Entdeckung der Bakteriophagen ablehnten, als eine absichtliche Rückdatierung zu seinen Gunsten interpretiert. Der wichtige Hinweis, dass es sich um ein von einem Virus verursachtes Phänomen handeln könnte, stammte von Charles Nicolle³⁵, dem damaligen Leiter der tunesischen Aussenstelle des Pasteur-Instituts (vgl. Twort, Antony^[36] 1993: 186).

³⁵ Der französische Arzt und Bakteriologe Charles Nicolle erhielt im Jahre 1928 den Nobelpreis für Medizin für seine Arbeiten über Flecktyphus.

³⁶ Es handelt sich beim Verfasser um Antony Twort, der in den 1990er Jahren eine Monographie über seinen Vater veröffentlicht hat, in der d’Herelle in ein wenig vorteilhaftes Licht gerückt wird (Twort, Antony 1993).

2.3.2 Die Grundlagen d'Herelles

Feste Überzeugung

D'Herelle (1921: 10) war stets überzeugt, dass es sich beim Bakteriophagen um eine lebende Mikrobe und nicht um einen unbelebten Wirkstoff handelte: « [I]l s'agit d'un être vivant parce que l'assimilation et la reproduction sont précisément les caractéristiques de la vie ». Er bezog sich dabei in erster Linie auf seine bereits aus den ersten Experimenten (« expérience fondamentale ») gewonnene Grundüberzeugung, dass nur ein zur Vermehrung befähigtes biologisches Agens die fortlaufende, sich also über mehrere Generationen hinweg erstreckende Bakteriolyse unvermindert in Gang halten könne:

[C]haque fois une goutte de la culture précédemment lysée dans une nouvelle culture de bacilles [...]: l'action, loin de diminuer d'intensité, s'exaltait à chaque passage ; la lyse s'obtenant de plus en plus rapidement (d'Herelle 1921: 9).

Doch bald sollte sich herausstellen, dass die Auffassung, mit der d'Herelle Neuland betreten hatte, noch für Jahrzehnte keinen Zuspruch würde finden können. Es fehlten die Voraussetzungen für den Nachweis und die Bestätigung einer biologischen Eigenständigkeit des Phagen. Vor allem fiel es schwer, die damals bekannten Wesensmerkmale mikrobieller Lebewesen, die sich an den Kochschen Postulaten ausrichteten, mit den ungenauen Vorstellungen von Leben (und seiner biochemischen Organisation) im submikroskopischen Bereich in Einklang zu bringen. Aus diesem Grund verknüpften die Forscher mit dem Begriff und der Natur des Bakteriophagen noch lange die unterschiedlichsten und widersprüchlichsten Mutmassungen.

Experimentelle Annäherung

Nach seiner ersten Veröffentlichung entwickelte d'Herelle (1918) die Methodik zur quantitativen Untersuchung weiter und es gelang ihm eine Bestätigung der vermuteten Wechselbeziehung zwischen der Bakteriolyse und der Vermehrung der Bakteriophagen. Zudem hatte er Bakteriophagen, die gegen das Darmbakterium *Escherichia coli* spezifisch wirksam waren, erneut im Stuhl gesunder Probanden nachweisen können. Dies sprach für die Vermutung, dass Phagen ihre Virulenz erst entwickelten, wenn genügend Bakterien vorhanden waren und sich im Patienten erste Krankheitssymptome bemerkbar machten. Obschon d'Herelle in erster Linie daran interessiert war, die von ihm vermutete Nützlichkeit der Bakteriophagie unter Beweis zu stellen, unternahm er schon früh erhebliche Anstrengungen, um seine Vorstellung von der Bakteriophagennatur zu begründen. In seiner ersten Monographie von 1921 finden sich bereits

ausführliche methodische Hinweise zur Isolierung, Zählung und Wirksamkeitsprüfung der Bakteriophagen (d'Herelle 1921: 11 ff.). Er orientierte sich dabei an den herkömmlichen Techniken der Bakteriologie – etwa bei der Herstellung der Kulturmedien, der Verwendung von Verdünnungsreihen für quantitative Erhebungen oder der Bebrütung der bakteriellen Kulturen – und machte sich die vermutete Abhängigkeit der Phagen von den Bakterien zunutze.³⁷

Die ausführlichen technischen und methodischen Erläuterungen in den Veröffentlichungen d'Herelles wurden in einer Weise dargestellt, dass man hätte annehmen können, seine Vorstellungen von den Phagen hätten bereits breite Zustimmung gefunden. Dies war jedoch keineswegs der Fall. Auch wich d'Herelle der direkten Auseinandersetzung mit kritischen Einwänden häufig aus und zog es vor, ohne unmittelbaren Bezug auf die Konklusionen anderer Forscher seine eigenen, oft spekulativen und ausschweifenden Überlegungen zu entwickeln.³⁸

Dabei war er durchaus bestrebt, seine Vorstellung von einem bakteriellen Zellparasiten mit Experimenten zu belegen. Er verwendete dazu eine Vielzahl von mit verschiedenen Bakterienarten versetzten Emulsionen und Nährböden, wobei er zur Kontrolle und zur Ausschliessung verschiedener anderer Einflussmöglichkeiten einen Teil der Bakterien mit Chemikalien abtötete oder unter verschiedenen Bedingungen kultivierte. Auch mit der Frage der Kultivierung beschäftigte er sich, und es gelang ihm dabei nicht, Phagen in bakterienfreien Kulturen zu vermehren: « [L]'ultramicrobe bactériophage ne se cultive dans aucun milieu artificiel, c'est un parasite obligé qui ne peut se reproduire que dans les cellules vivantes » (d'Herelle 1921: 94). Eine bakterielle Lyse liess sich nur erzeugen, wenn er den bakterienfreien Plaques Material entnahm und auf „normale Bakterienkulturen“ (d'Herelle 1921: 25) übertrug und dabei besondere Voraussetzungen (Phagenkonzentration, Temperatur, gleicher Bakterienstamm) erfüllt waren.³⁹ Auf

³⁷ Diese praktische Vorgehensweise war naheliegend, führte aber dazu, dass selbst d'Herelle Viren zunächst biologisch in die Nähe der Bakterien rückte. Wissenschaftler aus anderen Disziplinen liessen sich, wie darzustellen sein wird, von dieser bakteriologischen Erklärungsweise später allerdings nicht beeindruckten und brachten Phagen vielmehr in die Nähe der Gene.

³⁸ Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass noch keine fundierte, vergleichende Analyse von d'Herelles Veröffentlichungen und Monographien vorliegt. Einzig Summers (1999) setzte mit seiner Biografie erste Schritte in diese Richtung. Die Literaturanalysen zur Phagentherapie von Raettig (1958 und 1967) erheben mit ihrer Zielsetzung (Entwicklung eines Dokumentationssystems) ebenfalls nicht diesen Anspruch.

³⁹ Die unterschiedliche Empfänglichkeit mancher Bakterien für die Phagenwirkung wurde Anfang der 1920er zu einer bestimmenden Frage, die insbesondere Bordet aufgrund seiner ersten Untersuchungen zur Bakteriophagie in den Vordergrund rückte. D'Herelle beklagte noch Jahre später und ohne nachvollziehbare Grundlage, dass Bordet und andere Gegner seiner Virushypothese bei diesen Experimenten methodisch ungenau vorgegangen wären, da sie – sich auf die Enzymthese stützend – den Besonderheiten der Phagenbiologie nicht genügend Rechnung getragen hätten (d'Herelle 1930: 68 f.).

diese spezifische Weise liess sich die Lyse über mehrere Generationen fortsetzen und die Bakteriophagen ernährten sich, so d'Herelle, auf ‚Kosten der Bakterien‘ (ebd.: 19):

[L]e Bactériophage ne peut se développer qu'aux dépens de bactéries vivantes qui constituent son unique milieu de culture, et que cette culture se faisait vraisemblablement dans l'intérieur même des bactéries (d'Herelle 1921: 42).

Bemerkenswert ist eine Vermutung d'Herelles (1921: 45), die sich auf mikroskopische Beobachtungen von sich auflösenden Bakterienzellen bezog. Er glaubte, dass sich die Phagen stets im Inneren der Bakterien vermehrten: auf diese Annahme bezog sich nicht nur seine Vorstellung von einem Zellparasiten, sondern sie bildete auch den Ausgangspunkt für seine späteren, quantitativen Experimente zur Phagenvermehrung, die in den 1930er Jahren von den Begründern der modernen Molekularbiologie um Delbrück wieder aufgenommen und schliesslich bestätigt wurden.

Adaptation / Polyvalenz

D'Herelle äusserte sich auch früh zur systematischen Einordnung der Bakteriophagen. Er ordnete sie, trotz der noch vermuteten biologischen Nähe zu den Bakterien, als infektiösauslösende Mikroben neben den Protozoen (« Protozoaires ») und Bakterien⁴⁰ (« Protophytes ») einer dritten Gruppe zu, den sogenannten Ultramikroben (vgl. d'Herelle 1923: 168 f.), über deren systematische Wurzeln er sich allerdings nur vage äusserte:

Que sont en réalité ces ultramicrobes: plantes ou animaux, Protophytes ou Protozoaires? On l'ignore et il se pourrait même qu'ils n'appartiennent ni aux uns ni aux autres. Je m'explique: les microbes visibles au microscope sont déjà des êtres fort évolués et il est probable, qu'en dessous d'eux, il existe toute une catégorie d'êtres d'organisation moins compliquée, des Protobes pourrait-on dire, représentant des formes plus simples de la vie (d'Herelle 1923: 179).

Ultramikroben unterschieden sich im Verständnis d'Herelles nicht nur durch ihre Grösse⁴¹ von den Bakterien, sondern auch durch ihre strikte Abhängigkeit von einer Wirtszelle:

⁴⁰ D'Herelle (1923: 169) nahm einen pflanzlichen Ursprung der Bakterien an, und sprach deshalb von: « végétaux unicellulaires, dépourvus de chlorophylle ».

⁴¹ Die Unsichtbarkeit der Ultramikroben oder ihre Filtrierbarkeit durch Porzellanfilter waren für d'Herelle (vgl. 1923: 179 f.) häufige, jedoch keinesfalls zwingende Unterscheidungsmerkmale. Heute weiss man, dass einige Viren durch besondere Färbung lichtmikroskopisch sichtbar gemacht werden können. Zu den mikroskopisch gerade noch sichtbaren Viren gehört etwa der Pockenerreger (Variola-virus), der als sogenanntes Elementarkörperchen 1906 von Enrique Paschen nachgewiesen wurde (vgl. Lüttke 1999: 49).

Les ultramicrobes sont des parasites obligés au sens le plus strict du mot, aucun de ceux que l'on connaît actuellement, n'est cultivable en dehors de l'être qu'il parasite; il semble de plus que tous soient des parasites intracellulaires, c'est-à-dire qui ne se cultivent qu'à l'intérieur des cellules (d'Herelle 1923: 180).

D'Herelle sprach mit Nachdruck von einem Lebewesen, das in der Lage sei, bestimmte Stoffe, sogenannte Diastasen,⁴² abzusondern: « [I]l s'agit d'un être déjà fort complexe, se multipliant et sécrétant des diastases » (d'Herelle 1923: 180). Schon 1921 war er davon ausgegangen, dass die Bakteriolyse durch eine vom Phagen abgesonderte Substanz bewirkt würde:

Il est évident que l'ultramicrobe bactériophage ne peut dissoudre les bactéries par la seule présence: il ne peut exercer cette action qu'au moyen de diastases lytiques. Dans une culture de Bactériophage, les lysines qui lui ont servi à dissoudre les bactéries doivent rester en solution une fois la lyse terminée (d'Herelle 1921: 94 f.).

Allerdings unterschied sich seiner Meinung nach die Phagenwirkung von jener der Enzyme, bei denen eine von ihnen ausgehende Wirkung – wie bei chemischen Wirkstoffen – mit der Anfangsdosis korrelierte (« une certaine proportionnalité » [d'Herelle 1921: 101]). Der holländische Bakteriologe C. J. Schuurman⁴³ – dessen Monographie von 1927 einen aufschlussreichen Überblick zur Praxis der frühen Phagentherapie vermittelt – schloss sich in den 1920er Jahren d'Herelles Deutung an, wonach ein infektiöser Prozess die Bakteriolyse bewirke und das lytische Agens ein eigenständiges Agens sei:

Bringt man das lytische Prinzip in eine gesunde Bakterienkultur, dann dringt es in die einzelnen Bakterien ein, und wird während deren Auflösung daraus in grosser Zahl frei. Aufgrund dieser Kenntnis muss man nach Analogie des bei höheren Organismen bekannten [sic!] wohl vermuten, dass hier ein infektiöser Prozess verläuft. Dann muss das lytische Agens mit seinem Komplex fermentativer Funktionen ein Lebewesen sein (Schuurman 1927: 120).

Zu Beginn der 1920er Jahre ging d'Herelle noch immer davon aus, dass es sich beim bakteriolytischen Agens um einen einzigen, adaptionsfähigen Bakteriophagen handelte, der seine Virulenz dem jeweiligen bakteriellen Erreger anpasste und somit in unterschiedlichen Varianten auftrat:

⁴² Der Begriff ‚Diastase‘, der in der frühen Phagenforschung häufig auftaucht, geht auf den französischen Chemiker Anselme Payen zurück. Dieser hatte 1833 beobachtet, dass ein Faktor in einer Malzlösung die Auftrennung von Stärke in Glucose stark beschleunigte. Er nannte ihn ‚Diastase‘ (vom griechischen Wort für ‚trennen‘). Ohne es zu wissen, hatte er das erste Enzym (Ferment) entdeckt.

⁴³ Schuurman hatte um die Mitte der 1920er Jahre mit d'Herelle während dessen Aufenthalt in Leyden zusammengearbeitet, gehörte also zu dessen Umfeld (vgl. d'Herelle 1938: 54). Dennoch ging er, im Unterschied zu Raiga-Clemenceau (vgl. Absch. 3.4.2), auf Distanz zu manchen Thesen d'Herelles.

Il n'existe qu'une seule espèce de Bactériophage, commune à tous les animaux, susceptible par accoutumance d'acquérir la virulence vis-à-vis des diverses espèces bactériennes, vraisemblablement de toutes les espèces. De même qu'il existe pour chaque bactérie pathogène toute une gamme de virulence pour un animal donné, de même chaque souche de Bactériophage possède une virulence propre (d'Herelle 1921: 215 f.).

Er bezog sich zunächst auch auf Experimente seines georgischen Kollegen Eliava (d'Herelle 1921: 75), der damals am Pasteur-Institut wirkte und später eine bedeutende Rolle in seinem Leben spielen sollte (vgl. Absch. 3.1.5). Eliava nahm an, dass gegen Staphylokokken wirksame Bakteriophagen unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Ruhrbakterien eine Wirkung zeigten. D'Herelle folgte dieser Vorstellung und stellte zudem einen Bezug zu Pasteur her:

Pasteur a montré que pour exalter la virulence d'une souche peu active d'une bactérie pathogène, il fallait lui faire subir des passages par l'organisme d'animaux sensibles, la bactérie s'adapte peu à peu à cultiver dans et aux dépens de cet organisme. Quand j'eus constaté que la puissance d'un bactériophage était assimilable à la virulence d'une bactérie, j'eus naturellement l'idée qu'il pourrait être possible d'exalter la virulence d'un bactériophage de faible puissance en lui faisant faire des passages successifs par des cultures de la bactérie sensible (d'Herelle 1938: 50).

D'Herelle glaubte stets an das Vorkommen polyvalenter, gegen mehrere Bakterienarten wirkende Bakteriophagen. Er orientierte sich bei dieser Hypothese zu Beginn an Experimenten, die mit aus Abwässern gewonnenen Phagen durchgeführt worden waren (vgl. d'Herelle 1938: 54 f.). Diese Proben erhielten jedoch, wie sich erst später herausstellte, häufig mehrere, miteinander nicht verwandte Phagentypen. Die Vorstellungen von einer Polyvalenz, die über eine Bakterienart hinausreichte, wurde nach den sich häufenden Therapieversagen von den meisten Forschern aufgegeben (vgl. Absch. 3.1.3). Die Variationsfähigkeit des Bakteriophagen, die sich nach seiner Beobachtung in einer von der Bakterienkonzentration abhängigen Wirksamkeit manifestierte, bildete für d'Herelle die wichtigste Grundlage für seine Überzeugung, dass es sich um eine lebende, nicht-stoffliche Mikrobe handeln müsse: « L'action lytique est toujours exercée par un seul et même élément qui s'adapte au parasitisme vis-à-vis de telle ou telle bactérie: la possibilité d'une adaptation implique la nature vivante de l'élément qui l'exerce » (d'Herelle 1921: 104).

Bacteriophagum intestinale

Da sich das antibakterielle Agens im Darmtrakt finden liess, hatte sich d'Herelle zunächst für die Bezeichnung *Bacteriophagum intestinale* entschieden. Mit dieser Umschreibung unterstrich er dessen Autonomie und biologische Eigenart:

La lyse transmissible en série, *essentiellement caractérisée par une dissolution des bactéries en milieu liquide et par le phénomène des plages sur gélose*, ne peut donc être provoquée que par un être vivant, un ultramicrobe parasite des bactéries. C'est à cette entité autonome que j'ai donné le nom de *Bactériophagum intestinale* de d'Herelle, 1918 (d'Herelle 1923: 273; [Hervorhebungen im Original]).

Mit dem Bakteriophagen verband sich für d'Herelle die Vorstellung von einer korpuskularen Struktur,⁴⁴ einer Vermehrung auf Kosten der Bakterienzelle und einer Befähigung zur Assimilation und Adaptation:

[L]e principe lytique, que j'ai dénommé *Bacteriophagum intestinale* ou Bactériophage, est une particule qui se multiplie aux dépens de la substance des bactéries, capable par conséquent d'assimilation, et qui est indéfiniment cultivable en série, *in vitro*, sous sa forme filtrante (d'Herelle 1921: 10) [Hervorhebungen im Original].

Unter Assimilation verstand d'Herelle die Fähigkeit des Bakteriophagen, bakterielle Substanz in eigene umzuwandeln (vgl. d'Herelle 1930: 93; Summers 1999: 105). Für d'Herelle handelte es sich dabei um einen stoffwechselähnlichen Prozess.

1921 Monographie

D'Herelle setzte sich in seiner ersten Monographie⁴⁵ über die Bakteriophagie eingehend mit der Frage der von ihm postulierten lebenden Natur des Bakteriophagen auseinander, ohne diese dabei jemals grundlegend in Frage zu stellen. Bakteriophagen vermehrten sich, solange Bakterien vorhanden waren, und sie behielten ihre inhärente Befähigung zur Lyse unvermindert bei. D'Herelle stellte nicht in Abrede, dass auch Diastasen Bakterien auflösen konnten, doch hielt er deren Wirkung für begrenzt und abhängig von der anfänglichen Enzymkonzentration:

Il existe toujours une certaine proportionnalité dans l'action des diastases: cette action est d'autant plus énergique que la quantité de diastase est plus forte. Avec le Bactériophage, rien de semblable, ce qui agit c'est la qualité du principe lytique et non sa quantité, ce qui est le propre de l'action vitale. Un microbe tue avec sa virulence, un poison par sa masse (d'Herelle 1921: 101).

⁴⁴ Auf eine Korpuskularität hatte d'Herelle aufgrund mehrerer Experimente bereits früh geschlossen. So hatte er aus Röhrchen, die eine Phagenlösung enthielten und über Monate nicht bewegt worden waren, Proben am Grund bzw. an der Oberfläche entnommen und festgestellt, dass sich am Grund der Lösung wesentlich mehr Phagen befanden als an der Oberfläche (d'Herelle 1921: 87 f.). Vergleichbare Befunde erzielte er durch einfache Zentrifugation.

⁴⁵ Diese Monographie, die 1922 auch in englischer Übersetzung erschien, ist ein erster, deutlicher Hinweis auf d'Herelles umfassende Vorstellungen und die hohen Erwartungen, die er mit seiner Entdeckung verband. In neun Kapiteln befasste er sich detailliert mit der Methodik, Entstehung und Wirkungsweise der ‚Ultramikroben‘, wobei erkennbar ist, dass sein Hauptaugenmerk in erster Linie der Phagenbehandlung galt.

Der Bakteriophage sei dagegen in der Lage, so d'Herelle (1923: 256), seine Virulenz im Vermehrungsverlauf fortwährend zu erneuern. Der lytische Prozess pflanze sich bis zur vollständigen Auflösung der Bakterienkolonie fort, an deren Stelle – so d'Herelles bakteriologisch geprägte Vorstellung – sich die unsichtbare Kolonie der Bakteriophagen ausbreiten würde:

[L]a dissolution des bactéries se produit, comme si nous avons ajouté une trace du liquide d'une culture précédemment dissoute. Le principe dissolvant s'est donc multiplié sur la gélose, il a formé une colonie (d'Herelle 1923: 256).

D'Herelle trennte die Phagen von den Bakterien, indem er die Nährlösungen durch bakteriendichte Porzellanfilter filtrierte. Mit dem Filtrat konnte er noch immer eine Lyse auslösen. Folglich konnte diese nicht vom Bakterium selbst ausgehen („vererbt werden“), denn: « [I]l ne peut donc s'agir d'une 'hérédité' à la lyse de la part de la bactérie, puisqu'on établit une barrière entre l'ascendant et le descendant » (d'Herelle 1921: 101). Damit wandte sich d'Herelle gegen die damals schon vertretene Ansicht, dass es sich bei dem bakterienauflösenden Wirkprinzip um einen vom Bakterium abgesonderten Stoff handle. Zudem wiederholte er seine frühere Feststellung, wonach Verteilung und Form der regelmässig kreisförmigen Flächen gegen die Vorstellung von einem bakteriellen Lysin sprachen:⁴⁶

Le Bactériophage donne sur gélose des colonies aux dépens des bactéries, ce qui permet de compter les éléments actifs. Un ferment soluble, diastase ou toxine, ne pourrait concentrer son action sur des points définis (d'Herelle 1921: 102).

Zur weiteren Bestätigung seiner These arbeitete d'Herelle mit verschiedenen konzentrierten Phagenfiltraten und bestimmte die Regelmässigkeit der Plaques in Zahl und Umfang (vgl. Absch. 2.4.6). Twort, von dem sich d'Herelle, wie im folgenden Abschnitt dargelegt wird, stets abgrenzte, hatte bei seinen Versuchen keine quantitativen Überlegungen angestellt.

⁴⁶ Nach Auffassung des Bakteriologen Hansjürgen Raettig, der in den 1950er Jahren die frühe Phagenforschung eingehend untersuchte (vgl. Absch. 3.2.4), hat „[d]as Wort und der Begriff ‚Lysin‘ [...] in der Phagenforschung eine ebenso wichtige wie unglückliche Rolle gespielt. Im Beginn wurde das Wort ‚Lysin‘ ganz allgemein für den Bph. [Bakteriophagen] von den Autoren benutzt, die von der Virusnatur der Bph. nicht überzeugt waren. Nachdem die Virusnatur der Bph. allgemein anerkannt wurde, fand man das Wort ‚Lysin‘ seltener. Es wurde dann benutzt für Stoffe, die zwar im Phagenfiltrat vorhanden sind und Bakterien aufzulösen vermögen, die aber mit reifen, vermehrungsfähigen Bph. zumindest nicht identisch sind“ (Raettig 1958a: 92 f.).

2.3.3 Die Abgrenzung von Twort

Vollständige / unvollständige Lyse

Während Twort 1915 von einem glasigen Material berichtet hatte, das sich um Kokkenkolonien gebildet und diese teilweise aufgelöst hatte, beschrieb d'Herelle zwei Jahre später die vollständige Klärung einer in Nährlösung („Bouillon“) gelösten Kultur. Beide hatten bemerkt, dass mit jeweils nur einem Tropfen des Filtrates einer Bakterienkultur, bei der eine Auflösung von Bakterien beobachtet worden war, in weiteren Bakterienkulturen wiederum eine Lyse ausgelöst werden konnte, und zwar über Hunderte von Übertragungen hinweg. D'Herelle erwähnte in seiner ersten Monographie die vorangegangenen Untersuchungen von Hankin und Twort. Bei Hankin war sich d'Herelle sicher, dass dieser bei seiner Felduntersuchung tatsächlich die Wirkung von Bakteriophagen beobachtet hatte:

Hankin constate que le principe antiseptique est détruit par l'ébullition et croit pouvoir affirmer qu'il s'agit d'une substance volatile. Il ne me paraît pas douteux que cette action antiseptique devait en réalité être le fait du Bactériophage (d'Herelle 1921: 6).

Im Falle von Twort räumte d'Herelle zwar ein, dass es sich auch hier um Bakteriophagen hätte handeln können. Allerdings, so d'Herelle, hätte bei Twort das antibakterielle Agens seine Wirkung schon bei 60° C, bei seinen eigenen Experimenten jedoch erst bei 65° C eingebüsst. Folglich hätte Twort möglicherweise die Wirkung eines Enzyms beobachtet. Auf diese unsichere Grundlage stellte d'Herelle seinen Prioritätsanspruch, an dem er über Jahre beharrlich festhielt (vgl. Absch. 2.4.7):

Le Bactériophage est-il en cause dans le phénomène, par ailleurs très intéressant, décrit par Twort? C'est possible, mais peu vraisemblable, étant donné les différences qui existent entre les deux phénomènes. [...] Comme nous le verrons, dans les cultures secondaires, si les bactéries résistantes sont tuées à 60°, le Bactériophage qui provoque la lyse n'est détruit qu'à 65°. Ce dernier fait seul suffirait à montrer que le Bactériophage ne doit pas être en cause dans le phénomène décrit par Twort et dans lequel, comme il le croit, il est possible que le principe actif soit de nature diastatique, étant donné la température de destruction de son élément actif: nous sommes encore loin de connaître tous les faits qui sont liés à la «pathogénie» des bactéries (d'Herelle 1921: 7).

Die Art und Weise, mit der sich d'Herelle in den 1920er Jahren weigerte, Tworts Leistung und ihre unbestreitbare Nähe zu seiner eigenen Entdeckung anzuerkennen, mutet im Rückblick noch immer befremdlich an, selbst wenn man d'Herelle in dieser Frage eine späte Einsicht zugestehen kann: « En somme, il est certain qu'un grand nombre de bactériologues ont accidentellement constaté qu'un phénomène étrange se

produisait parfois dans une culture en milieu liquide ou solide » (d'Herelle 1921: 8). Doch umgehend fügte d'Herelle an gleicher Stelle selbstbewusst bei: « [A]ucun n'a eu l'intuition qu'il se trouvait en présence d'un phénomène important, et n'en a par conséquent poursuivi l'étude » (ebd.).

In der Zwischenzeit waren sich die Forscher, die sich mit der Bakteriophagie beschäftigten, längst darüber einig geworden, dass es sich bei den Entdeckungen von Twort und d'Herelle um ein und dasselbe Phänomen handelte. Die beiden Beobachtungen liessen sich ineinander überführen. Vom österreichisch-ungarischen Bakteriologen Richard Doerr (vgl. Absch. 2.4.4), der in den 1920er Jahren an der Universität Basel als Bakteriologe tätig war, stammt eine einfache Begriffsbestimmung zum damaligen Verständnis der Bakteriophagie:

Unter den Bezeichnungen ‚Bakteriophagie‘, ‚übertragbare Lyse (lyse transmissible)‘ oder ‚d'Hérellesches Phänomen‘ verstehen wir derzeit die Erscheinung, dass bestimmte Arten von Bakterienzellen gerade in der Phase lebhaften Stoffwechsels und fortschreitender Vermehrung rasch aufgelöst und zerstört werden können und zwar durch adialysable, bakterien-dichte Tonfilter passierende, thermolabile Stoffe, die an Menge (Konzentration) während der durch sie verursachten Bakteriolyse enorm zunehmen (Doerr 1922: 1489; [Hervorhebungen im Original]).

Die Kontroverse um d'Herelles unglückseliger Prioritätsanspruch begleitete die frühe Phagenforschung bis in die 1930er Jahre, als ein von d'Herelle eingefordertes Gutachten schliesslich eine Klärung herbeiführte, die seiner Darstellung widersprach (vgl. Absch. 2.4.7).

2.4 Die Frage der Mikrobennatur

Die Gründe der Auseinandersetzung

Das Studium der historischen Quellen zeigt, dass die Frage nach der Natur des Bakteriophagen seinerzeit weit mehr Interesse hervorrief als die von d'Herelle mit übertriebener Zuversicht in Aussicht gestellte klinische Nützlichkeit. Man verlangte zunächst Klarheit über das noch immer rätselhafte Agens, auch wenn die gegen Bakterien gerichtete Wirkung nicht grundsätzlich bestritten wurde. D'Herelle, der zum Zeitpunkt seiner ersten Veröffentlichung (1917) unbelastet von Theoriekonventionen war, lieferte für seine These immer wieder neue Begründungen, jedoch keine überzeugenden Beweise. Er war vor allem daran interessiert, seine Entdeckung rasch für die Therapie zu erschliessen, und nahm wenig Rücksicht auf die Übereinkünfte, Regeln und ungeschriebenen Gesetze des Wissenschaftsbetriebs. Diesem Eifer stellte sich eine grundsätzliche Schwierigkeit in den Weg, denn es war mit

dem,filtrierbaren' Virus [...] etwas entdeckt worden, wovon sich nach Massgabe der überlieferten Konzepte, die sich bei der Erforschung von Infektionskrankheiten zu meist bewährt hatten, kein Bild machen liess, das alle Forscher hätten teilen können. Es kamen ganz verschiedene Interpretationen zur Natur dieser Erscheinung auf, die gegeneinander ins Feld geführt wurden. Ein experimenteller Beweis für dieses oder für jenes Konzept, den alle Forscher hätten anerkennen müssen, konnte von keiner Seite vorgelegt werden (Lüdtke 1999: 57).

Einer Aufklärung der Virusnatur sollte man erst näher kommen, als sich noch weitere Fachrichtungen dafür zu interessieren begannen und sich die Disziplinen bereichsübergreifend zusammenschlossen. Nur mit den Fortschritten und Instrumentarien der Molekulargenetik konnte drei Jahrzehnte nach der Entdeckung des Bakteriophagen d'Herelles These ihre Bestätigung finden.

2.4.1 Mikroben als Verursacher der Bakteriophagie

Anlehnung an Pasteur

Vom Wissenschaftshistoriker Tom van Helvoort (1993: 93 f.) stammt der Hinweis, dass d'Herelle in seinem Handeln und Denken von Pasteurs Vorstellung aus dem 19. Jahrhundert geprägt war, wonach Infektionskrankheiten durch mikrobielle Organismen verursacht werden. Es ist allerdings fraglich, ob darüber hinaus von einem nennenswerten Einfluss Pasteurs auf d'Herelle gesprochen werden soll, auch wenn sich dieser selbst immer wieder auf Pasteur bezog:

[L]es expériences destinées à montrer qu'il s'agit bien d'une action vitale dans la bactériolyse transmissible en série, sont au fond de même nature que les expériences qui ont servi à Pasteur (d'Herelle 1921: 100 f.)

Auch führte er die von ihm zunächst mit Bakterien, später mit den Bakteriophagen verknüpfte Idee der Bekämpfung von pathogenen Mikroben auf Versuche Pasteurs zurück:

[C]omme en tout ce qui concerne le domaine de la Microbiologie c'est Pasteur qui a indiqué la voie qu'on pouvait amorcer des épizooties meurtrières chez les lapins qui abondent en certains pays, utilisant la bactérie du choléra des poules (d'Herelle 1923: 51).

Doerr (vgl. Absch. 2.4.4) wiederum brachte zum Ausdruck, dass sich d'Herelle beim Blick auf das Phänomen der Bakteriophagie an traditionellen Vorstellungen orientierte:

Der weitere Verlauf der Infektion ist ein Kampf (das alte Bild!) zwischen dem Bakteriophagen, dessen Virulenz durch den Kontakt mit dem pathogenen Bacterium erhöht wird, und dem letzteren, das sich durch Annahme der Lysinresistenz zu verteidigen sucht (Doerr 1922: 1540).

In d'Herelles Denken waren Wechselwirkungen zwischen Wirt und parasitären Organismen durchaus häufig zu beobachtende Phänomene im Naturgeschehen. So lag es nahe, die Bakteriophagie – die Abhängigkeit einer Mikrobe von einer bakteriellen Wirtszelle – mit anderen symbiotischen Abhängigkeiten zu vergleichen:

Symbiosis between a host and a parasite is frequent in nature, in fact every one of the innumerable symbioses which exist is but a particular type of parasitism wherein the virulence of the parasite is balanced by the resistance of the host. Symbiosis may be perpetual, as in the case of the 'lichen', which represents a symbiosis between a fungus and an alga [...] The situation of the 'lichen' is comparable to the symbiosis between bacterium and bacteriophage (d'Herelle 1930: 71 f.).

Mit seiner These zur Phagennatur hatte d'Herelle einen Entwicklungsschritt vollzogen. Zugleich rückte er die unsichtbare Mikrobe jedoch noch immer in die biologische Nähe von Bakterien, wenn er beispielsweise die Vermehrung der „ultramikroben Bakteriophagen“ mit dem Wachstum der Bakterien (« bacilles ») auf einem Nährboden gleichsetzte:

[I]l s'agit d'un phénomène commun à la généralité des microbes cultivables. Les colonies de Bactériophages se comportent absolument comme des colonies bactériennes quelconques, qui, à l'exception de celles du *Proteus*, n'envahissent jamais la surface des milieux solides (d'Herelle 1921: 33; [Hervorhebung im Original]).

D'Herelle hatte anfänglich nicht ausgeschlossen, dass es sich bei der Mikrobe um ein im Lichtmikroskop nicht sichtbares Bakterium hätte handeln können. Noch 1930 erinnerten ihn manche Eigenschaften der Bakteriophagen an die Charakteristika pathogener Bakterien:⁴⁷

[W]e may say that the characteristics of bacteriophage corpuscles, their mode of reproduction, and their behavior approach very closely to those of pathogenic bacteria. Pathogenic bacteria invade the body of the superior animal and, by virtue of their virulence, grow there, causing a disease which results either in the death of the organism invaded or in recovery. When the latter occurs it is usually followed by an immunity (d'Herelle 1930: 26).

⁴⁷ Um die Mitte des 20. Jahrhunderts gab es noch immer Biologen, die die biologischen Eigenschaften der Viren mit den Bakterien in Verbindung brachten: „Im Körper des Wirtes breitet sich der Virusstoff unter entsprechender Vermehrung entweder durch alle Teile gleichmässig aus, oder die Viren setzen sich nur in bestimmten Organen und Geweben fest und schädigen sie. Damit ist eine weitere Parallele zu den Bakterien gegeben. Bakterienhaft ist endlich auch jenes stufenreiche Wechselspiel zwischen Giftkeim und Wirt, das in manchen Fällen mit ‚Anpassungserscheinungen‘ des einen an den anderen endet – in anderen Fällen jedoch die Bildung von Abwehrstoffen zur Folge hat, die ihn gegen eine neue Ansteckung sicherstellen“ (Koelsch 1949: 19).

Bakteriologie / Immunologie

Zu Beginn der 1920er Jahre waren bereits über zwanzig Publikationen erschienen, die sich mit dem Bakteriophagen und dem Phänomen der Bakteriophagie befassten. Es handelte sich vor allem um Arbeiten von Wissenschaftlern, die dem Pasteur-Institut und dessen Zielsetzungen nahe standen. Als Bakteriologen waren sie mit der Herstellung von Impfseren vertraut und entsprechend kundig auf dem Gebiet der Immunologie. Mit seinen Mutmassungen über den Bakteriophagen hatte d'Herelle auch dieses weite Feld betreten, das damals noch eng mit der Mikrobiologie verwoben war. D'Herelles Überlegungen verunsicherten beide Disziplinen zugleich, denn d'Herelle zufolge handelte es sich beim Bakteriophagen um ein zur Immunisierung befähigtes „kultivierbares Agens“ (d'Herelle 1921: 223):

[I]l dissout les bactéries aux dépens desquelles il se reproduit et cela au moyen des lysines qu'il sécrète et qui restent en solution une fois les bactéries détruites [...] Le Bactériophage contribue également à l'établissement de l'immunité organique: la substance des bactéries dissoute sous l'action des lysines, se trouve placée dans un état physique et chimique tels qu'une quantité extrêmement faible de cette substance suffit pour provoquer la formation d'une immunité organique puissante (d'Herelle 1921: 222).

Die Grundfrage, ob es sich bei der Bakteriophagie um ein bereits bekanntes oder um ein neuartiges immunologisches Phänomen handelte, sollte im Verlaufe der Auseinandersetzung um die Phagennatur eine grosse Bedeutung erlangen. D'Herelle blieb Zeit seines Lebens bei seiner Vorstellung, wonach Phagen letztlich die einzig dauerhafte Abwehr gegen bakterielle Infektionen darstellten (vgl. d'Herelle 1923: 294; Carlton 1999: 270 f.).

2.4.2 Bakteriophagen als zelluläres Produkt

1919/20 Kabeshima

Der japanische Bakteriologe Tamezo Kabeshima⁴⁸ gehörte zu den ersten Forschern, die sich mit dem von d'Herelle 1917 beschriebenen Phänomen auseinandersetzten. Er war damals am Pariser Pasteur-Institut damit beschäftigt, auf herkömmlichem Weg – unter Verwendung von Chemikalien zur Inaktivierung der Bakterien – Antitoxine gegen die Ruhrerreger (Shigellen) herzustellen. Wie Summers (2001: 445) darlegt, betrachtete Kabeshima zunächst die Bakteriophagie als eine gute Möglichkeit, Bakterien auf eine die Impfseren weniger belastende Weise abzutöten. Dies gelang ihm erst-

⁴⁸ Schreibweise gelegentlich auch: Kabéshima.

mals bei der Herstellung eines Impfstoffes gegen die bakterielle Ruhr (Kabeshima 1919). Die Herstellung von Antiseren galt als schwierig, da die dazu benötigten Labor-tiere in der Regel rasch an der Infektion zugrunde gingen. Kabeshima wollte deshalb prüfen, ob sich Versuchstiere mit Bakteriophagen vor den Shigellen schützen (,immunisieren') liessen. Die Frage nach der Natur des Bakteriophagen beschäftigte ihn vor-erst noch nicht (Kabeshima 1919).

Bald sollte sich Kabeshima (1920) jedoch gegen d'Herelles Vorstellung von einem mikrobiellen Bakteriophagen wenden. Er war im Verlaufe seiner Untersuchungen zu der Erkenntnis gekommen, dass es sich beim Agens zweifelsfrei um ein bakterio-lytisches Enzym (« ferment d'immunité bactériolysant ») handelte, das in kurzer Zeit eine verhältnismässig grosse Zahl von Bakterien ,zu verdauen' vermochte: « [C]e fait peut être considéré comme un phénomène de digestion » (Kabeshima 1920: 220). Auch verlor das Enzym, so Kabeshima (1920: 220), erst bei Erhitzung auf 75° C seine Wirksamkeit und konnte selbst mit antiseptischen Chemikalien nicht inaktiviert⁴⁹ werden. Diese Besonderheit sprach nach Kabeshimas Ansicht gegen eine lebende Mikrobe (vgl. van Helvoort 1993: 84).

Kabeshima vermochte sogar mit den Bakteriophagen, die aus d'Herelles ersten Expe-rimenten von 1917 stammten, noch immer eine Lyse zu erzeugen. Auch aus diesem Grund, so van Helvoort (1993: 83 f.), bezweifelte Kabeshima d'Herelles These, denn Mikroben waren bekannt dafür, dass sie während einer langen Lagerung ihre Wirkungskraft einbüssten.

Aktivator / Katalysator

Kabeshima betrachtete den Bakteriophagen als einen Aktivator, der Bakterien dazu bringen konnte, fortlaufend selbstauflösende Enzyme zu produzieren, die bei der nächstfolgenden Bakteriengeneration den Vermehrungs- und Auflösungsprozess er-neut in Gang setzen. Kabeshima (1920: 220) spricht in diesem Zusammenhang von einem *Katalysator*.⁵⁰ Er stellte auch eine eigenwillige Theorie darüber auf, wie diese Reaktion zustande komme. Es handelt sich dabei um ein besonders verwickeltes Bei-spiel für die zahlreichen Erklärungsversuche, mit denen man d'Herelles These zu wi-derlegen versuchte. Kabeshima (1920: 221) nahm an, dass nach dem Eindringen

⁴⁹ Später sollte man herausfinden, dass manche Desinfektionsmittel Bakteriophagen zerstören können.

⁵⁰ Der Begriff ,Katalysator' ist im Zusammenhang mit dem seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekann-ten chemischen Wirkprinzip zu verstehen, das sich auf die Rolle von Enzymen bei Stoffwechselfvorgängen bezieht. Kleine Mengen solcher ,Biokatalysatoren' vermögen – ohne sich dabei zu verändern – Einfluss auf die Geschwindigkeit und den Verlauf von biochemischen Reaktionen zu nehmen.

eines pathogenen bakteriellen Erregers in den Magen-Darm-Trakt ein Enzym – das die Bakterien auflöste – von einer besonderen Drüse ausgeschieden werde. Die gegen die Bakterien gerichtete Lyse würde dann von einem anderen Enzym über viele Bakterengenerationen in Gang gehalten. Dieses Ferment wiederum sei als Prodiastase solange inaktiv, bis von aussen ein auslösender Faktor einwirke. Kabeshimas kompliziert konstruierte Argumentation beruhte auf einer Verkettung mehrerer Hypothesen, die jeder Grundlage entbehrten.

Aus den Veröffentlichungen geht nicht hervor, ob sich Kabeshima und d'Herelle untereinander über die Frage der Phagennatur ausgetauscht hatten, obschon beide am gleichen Institut tätig waren. Summers (1999: 113 ff.) gibt in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass d'Herelle, der sich nur widerstrebend an der theoretisch Erörterung der Phagennatur beteiligte, in jenen Jahren häufig ausserhalb von Paris weilte, um die von ihm vermutete immunisierende Wirkung der Bakteriophagen an Mastgeflügel zu prüfen, bei dem sich eine Salmonellenerkrankung epidemisch ausgebreitet hatte (vgl. Absch. 3.1.1).

1921 Otto/Munter

Nach 1920 erweiterte sich der Kreis der an Bakteriophagen interessierten Forscher über das Pariser Pasteur-Institut hinaus. In ähnlicher Weise wie Kabeshima wandte sich der Bakteriologe Richard Otto, der damals am deutschen Robert Koch-Institut forschte, gegen d'Herelles Position. Otto vermutete, dass es sich beim „d'Herelleschen Prinzip um ein von den Bakterien unter gewissen Bedingungen gebildetes bakterien-schädigendes Ferment handelt, das an bestimmte Leibessubstanzen der Bakterien gebunden ist“ (Otto 1921: 157).⁵¹ Für d'Herelle ergab sich aus der Vorstellung einer Selbstauflösung des Bakteriums jedoch kein Sinn:

[I]l suffise de dire que certains bactériologues ont voulu montrer que le principe qui provoque le phénomène de la bactériolyse transmissible, provient de la bactérie elle-même qui subit la lyse. Il s'agirait donc de véritable phénomène de suicide en série! (d'Herelle 1923: 271 f.).

In ähnlicher Weise argumentierten Jahrzehnte später Max Delbrück (vgl. Absch. 2.5.4).

⁵¹ Ganz sicher waren sich Otto/Munter allerdings nicht: „Zu den echten Toxinen dürfte das Lysin nach den vorliegenden Untersuchungsbefunden [...] nicht zu rechnen sein, weil es einmal in antigener Beziehung nicht rein monovalent [...] wirkt und zweitens seinen Eigenschaften nach mehr einem Eiweisskörper entspricht. Wir nehmen daher an, dass es sich hierbei um eine an kleinste Teile von Bakteriensubstanz gebundene Fermentwirkung handelt“ (Otto 1921: 157).

2.4.3 Die immunologische Deutung

1921 Bordet

Der in der Immunologie damals einflussreiche belgische Serumspezialist Jules Bordet wandte sich vehement gegen d'Herelles immunologische Überlegungen. Bordet hatte 1919 den Nobelpreis für Medizin (in Anerkennung seiner Theorie serologischer Reaktionen) erhalten und wirkte zu jener Zeit als einflussreicher Vorsteher des belgischen Pasteur-Instituts. Summers erinnert daran, dass damals zwischen einer „natürlichen“ und einer „erworbenen“ Immunität unterschieden wurde und verschiedene Theorien zur Immunitätsbildung kursierten (Summers 1991: 322 f.). D'Herelle (1921: 219), der auf dem Gebiet der Immunologie noch über keinen Namen verfügte, hatte die verwegene Behauptung aufgestellt, Bakteriophagen erzeugten eine antibakterielle Immunität, die wirkungsvoller sei als der von Bordet gründlich erforschte serologische Impfschutz (d'Herelle 1923: 229). Die Wirkungsdauer der über Impfstoffe vermittelten Immunität sei, so d'Herelle, von wesentlich kürzerer Dauer: « Elle ne dépasse pas une vingtaine de jours dans le cas de l'homme injecté avec un sérum provenant du cheval » (d'Herelle 1923: 229). Summers zeichnet nach, weshalb die bisherigen Erklärungsversuche zur Entstehung der Immunität d'Herelle nicht zu befriedigen vermochten, und begründet dies mit d'Herelles Nachweis von Bakteriophagen im Stuhl genesender Patienten:

To d'Herelle, both the theory of cellular immunity and the theory of humoral immunity were inadequate, and his work shows a single-minded drive to provide a new explanation for natural immunity and recovery based on his observations of phage. His basic notion was that in natural immunity (as opposed to the 'artificial' situation of experimentally induced infections) man and animals resisted and eventually recovered from disease because of the appearance of phages which destroyed the infecting bacteria. This explanation of infection, illness, and recovery arose from his observation that as patients were recovering from gastrointestinal infections (e.g., diarrhea) the titer of phage in the stool dramatically increased (Summers 1991: 324 f.).

Als d'Herelle Anfang der 1920er Jahre zu Studienzwecken im damaligen Indochina weilte, beschaffte sich ein Assistent Bordets, Mihai Ciuca, in Paris einige Kulturen von d'Herelles Kolibakterien (vgl. Summers 1999: 64 f.). Bordet wollte experimentell dessen Auslegung der Bakteriophagie überprüfen. Vom Mikrobiologen und Historiker Thomas D. Brock (1990: 115) stammt der Hinweis, dass Bordet schon seit längerem die Hypothese vertreten hatte, dass eine Vielzahl unterschiedlicher zellulärer und physiologi-

scher Manifestationen⁵² auf die Interaktion von Antigen und Antikörper zurückzuführen war. Demnach lag es nahe, d'Herelles Beobachtung ebenfalls auf diesem Wege erklären zu wollen. Nach Brock (1990: 164) war zudem die Selbstaflösung von Bakterienkolonien ein durchaus bekanntes Phänomen, das verschiedene Ursachen haben konnte. D'Herelles Herausforderung bestand jedoch darin, dass er die Bakterienauflösung mit einem von aussen einwirkenden, biologischen und körperhaften Agens in Zusammenhang brachte. D'Herelle selbst schien durchaus gewusst zu haben, wie ungewöhnlich seine Vorstellung einer durch Bakteriophagen bewirkten Immunität war:

Il est certain qu'une théorie de l'immunité basée sur le Bactériophage, c'est-à-dire sur un organisme autonome, est tellement en dehors de toutes les conceptions actuelles, qu'elle suscite de suite l'incrédulité et que le qualificatif de « théorie finaliste », synonyme d'anti-scientifique, lui est de suite accolée (d'Herelle 1921: 125).

Komplementsystem

Nach Bordets bereits um 1895 entstandener Vorstellung (vgl. van Helvoort 1993: 90; Brock 1990: 147 f.) verursachten zwei Agenzien durch ihr Zusammenwirken eine Bakteriolyse: ein hitzeresistenter Sensibilisator (Antikörper), der nur in immunisierten Organismen nachzuweisen war, und ein hitzelabiles Komplement,⁵³ das auch im Serum von nicht-immunisierten Tieren vorkam. Van Helvoort (1993: 91) betont, wie schon früher Gildemeister, dass Bordet in seiner Vorstellung den Bakteriophagen in die Nähe der körpereigenen Leukozyten rückte (vgl. Gildemeister 1921: 1356; Gildemeister 1922).⁵⁴ Jedenfalls war Bordet überzeugt, dass zwischen den beiden Prozessen – der von d'Herelle beobachteten Bakteriolyse und der von ihm erforschten Immunreaktionen von Körperzellen – eine Verbindung bestand. Bordet stellte damit in Abrede, dass d'Herelle etwas zuvor Unbekanntes entdeckt hatte, und setzte den Bakteriophagen mit dem von ihm beschriebenen hitzeresistenten Sensibilisator gleich. Mit Kabeshima war er der Auffassung, dass der lytische Effekt bakteriellen Ursprungs war, der, so Bordet (1920) durch eine noch ungeklärte Immunreaktion im infizierten Tier bewirkt werde.

⁵² Man dachte etwa an (biochemische) Phänomene wie Verklebungen (Agglutination), Ausfällungen (Präzipitation) und vor allem auch an die bakterielle Auflösung (Bakteriolyse), die man in Gegenwart von Antigenen beobachtet hatte.

⁵³ Bordet bezeichnete dieses Komplement als Alexin. Der noch heute übliche Begriff ‚Komplement‘ wurde von dem Serologen Paul Ehrlich geprägt und bezeichnet die Gesamtheit der Proteine, die als sogenanntes Komplementsystem des Blutplasmas der Abwehr dient.

⁵⁴ D'Herelle wandte sich früh gegen Bordets Leukozyten-Hypothese, da er Bakteriophagen im Darm, aber nie im Blut von mit Ruhrbakterien infizierten Pferden hatte nachweisen können. Folglich konnten sie seiner Meinung nach auch nicht von Blutzellen gebildet werden (vgl. d'Herelle 1921: 182).

Bordet vermochte jedoch nicht zu erklären, weshalb ein solcher autolytischer Prozess vom Bakterium selbst ausgehen sollte. Brachte man Reste von Bakterien, die nach der Lyse übrig geblieben waren, erneut auf Nährböden, entwickelten sich gelegentlich Kolonien, die sich in ihren Eigenschaften – insbesondere in ihrer Konsistenz – von der Ausgangskultur unterschieden und von Bordet als stoffwechselbedingte Variation der ursprünglichen Bakterien betrachtet wurden. Vor diesem Hintergrund war Bordet bereit, einem noch unbekanntem externen Faktor eine auslösende Rolle bei der Bakteriophagie zuzugestehen (vgl. van Helvoort 1993: 92 f.).

D'Herelle / Kritik

Bordet blieb mit grossem Einfluss auf andere Forscher seiner Überzeugung treu, dass die Lyse selbst endogenen Ursprungs sei. Er bezog sich dabei auf Misserfolge bei der Überprüfung von frühen Experimenten d'Herelles, mit denen dieser die Phagennatur begründet hatte. D'Herelle hat selbst noch Jahre später immer wieder die nach seiner Auffassung unbefriedigenden Versuche Bordets erwähnt, ohne aber die vorgebrachten Einwände in überzeugender Weise experimentell zu widerlegen. 1923 zeigte er sich überzeugt, dass: « Toutes les expériences se rapportant au Bactériophage ont été reconnues par tous les auteurs qui ont entrepris de les vérifier » (d'Herelle 1923: 271). Dies war jedoch nicht der Fall, und die Skepsis gegenüber d'Herelles Experimenten von Forschern wie Bordet, Gratia oder Doerr, die er als « partisans de la théorie des autolysines » (ebd.: 272) bezeichnete und mangelnder Logik bezichtigte, bezog sich nicht nur auf die Frage der Herkunft der Phagen. Noch Ende der 1920er Jahre behauptete d'Herelle, dass manche Experimente, die Bordet und andere Forscher zur Überprüfung durchgeführt hatten, nur deshalb zu anderen Ergebnissen geführt hätten, weil sie eine Mikrobennatur der Bakteriophagen grundsätzlich ausschlossen (vgl. d'Herelle 1930: 8 f.).

Die Entdeckung der Lysogenie

Bordet (1920) hatte bei einem frühen Experiment eine besondere Merkwürdigkeit festgestellt. Erst später sollte man ihre biologische Bedeutung erkennen und dabei feststellen, wie folgenreich es für die frühe Phagentherapie war, dass man ihren Hintergrund damals noch nicht kannte (vgl. Absch. 2.4.5). Zuweilen kam es erst nach mehreren Überimpfungen der Bakterienkulturen zu einer Bakteriolyse. Aus dieser Beobachtung ergab sich für Bordet ein erneuter Beweis für eine intrazelluläre Bildung der Bakteriophagen. Von einer vergleichbaren Feststellung hatte auch der Pharmazeut Eugen Gildemeister (1921: 1356) berichtet. Wie Bordet, ging auch dieser davon aus, dass es sich beim lytischen Agens um eine von Leukozyten verursachte „Variationser-

scheinung“ handle.⁵⁵ Gratia (1921b: 881) hatte im gleichen Jahr ebenfalls festgestellt, dass in Nährlösungen zuweilen nach Tagen eine andere Form der bakteriellen Lyse auftrat, die er für nicht übertragbar hielt: « On pourrait se demander s'il se s'agit pas néanmoins du même phénomène, mais à l'état larvé » (ebd.). Die Möglichkeit einer verzögerten Freisetzung des Lysins schien gegen d'Herelles Vorstellung von der biologischen, unmittelbar bakteriolytisch wirkenden Natur des Bakteriophagen zu sprechen. Es lag nahe, auf eine vom Bakterium selbst ausgehende enzymatische Erscheinung zu schliessen. D'Herelle wiederum ging davon aus, dass diese Bakterienkulturen mit Phagen kontaminiert gewesen waren (vgl. d'Herelle 1930: 72 ff.; Brock 1990: 164). Schuurman stellte mit einer anderen Begründung Bordets Erklärung in Abrede und vertrat die Auffassung, dass

die Stämme, welche die Erscheinung zeigen, sich stets abnorm verhalten und als ‚krank‘ gesehen werden müssen [...] Man [kann] aus diesen Stämmen entweder durch Filtration der Kulturen oder auch auf umständlichere Weise das lytische Prinzip frei machen, welches dann imstande ist, auch gesunde Kulturen krank zu machen (Schuurman 1927: 77).

Für das seltsame Verhalten der lysogenen Bakterien fand Schuurman überdies eine Erklärung, die dem künftigen Verständnis der Lysogenie bereits recht nahe kam:

Daraus geht hervor, dass die lysogenen Stämme infiziert sind mit einem Agens, das in diesem ‚endemisch‘ oder latent weiter wuchert, bereits in den jungen Individuen anwesend ist, daraus frei gemacht werden kann, gesunde Stämme aufs neue infizieren kann, während einmal ultrarein gezüchtete Stämme die Erscheinung niemals wieder zeigen (Schuurman 1927: 79).

Das Phänomen der Lysogenie, das Bordet beobachtet hatte, liess sich jedoch erst viel später erklären und auf die besondere Biologie der Bakteriophagen zurückführen, und zwar als man begann, zwischen virulenten und lysogenen Phagen zu unterscheiden (vgl. Absch. 2.5.4; zur Biologie Absch. 4.1.3). Folglich konnte man nach Auffassung des Mikrobiologen Brock (1990: 115 f.) sowohl Bordet als auch d'Herelle zustimmen, da ihren Experimenten unwissentlich Beobachtungen mit diesen biologisch unterschiedlichen Phagentypen zugrunde lagen. Der deutsche Bakteriologe Hansjürgen Raettig wies darauf hin, dass der Begriff ‚Lysogenie‘ im Laufe der Zeit eine Bedeutungswandlung erfahren hatte:

⁵⁵ Variationen in den Bakterienkolonien bezeichnete Gildemeister als „Flutterformen“ (Gildemeister 1921: 1356 f.). Er stellte sich vor, dass sie das lytische Agens enthielten und durch einen von Leukozyten ausgehenden Reiz gebildet würden (vgl. auch Lütke 1999: 24 f.; Gildemeister 1922).

Während man in der Frühzeit alle Bakterienstämme, bei denen Phagen vorkamen, als lysogene Bakt. [Bakterien] bezeichnete, so weiss man heute, dass man zumindest zwei Formen des Phagenträgertums der Bakt. unterscheiden muss: ‚Trägerstämme‘ (carrier strains, culture pseudo-lysogène) und ‚echte lysogene Stämme‘ (Raettig 1958a: 93).

Einer Erklärung der Phagennatur kam man mit Bordets Beobachtung der Lysogenie, die von d’Herelle stets abgelehnt wurde, nicht näher. D’Herelle betrachtete nach wie vor den Bakteriophagen als einen Bakterienparasiten, der nicht etwa existierte, um höhere Organismen gegen Bakterien (« organismes supérieurs contre les bactéries ») zu verteidigen. Vielmehr sah d’Herelle in diesem Organismus einen weiteren Beleg dafür, dass im Verlauf der Evolution immer wieder Mikroben in parasitärer Wechselwirkung untereinander standen. Solche Überlegungen ergänzte er häufig mit eigenwilligen naturphilosophischen Betrachtungen, die wenig geeignet waren, seine Hypothesen zu stützen:

Rien dans la Nature n’existe en vue d’un but, car la Nature n’a pas de but: qu’il existe sur un monde des êtres animés ou qu’il n’y en ait pas, l’incident est parfaitement négligeable (d’Herelle 1921: 125).

D’Herelle glaubte fest daran, dass sich bald herausstellen würde, wie überholt die Vorstellung von einem bakteriellen Ursprung der Bakteriophagie wäre: « [C]es discussions paraîtront bien étranges dans quelques années, car elle ne sont en définitive qu’une remise à neuf des vieilles idées » (d’Herelle 1923: 272).

2.4.4 Die Ambivalenz: ein Fallbeispiel

Einführung

Anhand einer frühen Arbeit des Bakteriologen Richard Doerr, der damals dem Basler Institut für Hygiene vorstand, soll im Folgenden die Unentschiedenheit aufgezeigt werden, die sich mit d’Herelles kühner Vorstellung von der Phagennatur verband, also mit den „*unbegrenzt vermehrungsfähigen Substanzen, welche das Leben bestimmter Bakterien stören und vernichten und für welche gerade diese deletäre Aktion zur stetig strömenden Quelle der Wiedergeburt wird*“ (Doerr 1922: 1489; [Hervorhebungen im Original]). Doerr, der in den 1930er Jahren ein umfassendes Handbuch der Virusforschung herausgeben sollte, sprach schon früh von einem ‚Phänomen Twort und d’Hérelle‘, und wurde damit beiden Entdeckern der Bakteriophagie gerecht. Fast macht es den Anschein, als hätte er die Bedeutung und Tragweite dieser Entdeckung, deren Ursache noch rätselhaft war, vorausgeahnt:

Weite Ausblicke eröffnen sich, zahlreiche, zum Teil schon alte, wiederholt mit Resignation zur Seite gestellte Probleme der Bakteriologie, der Lehre von der Infektion und Immunität erscheinen im Lichte des Phänomens der Bakteriophagie lösbar und locken zu erneuter Bearbeitung. Von ungleich grösserer Tragweite jedoch als diese Impulse, welche der ätiologischen Forschung durch die Entdeckung der übertragbaren Lyse zufließen, und als der hieraus zu erhoffende Wissenszuwachs ist unzweifelhaft die Frage nach *der Natur des wirksamen Prinzips*. Mag die Entscheidung wie immer lauten, sie kann für die weitere Entwicklung unserer Ideen folgenswer werden. Handelt es sich um ein *Lebewesen*, so wäre damit der erste Vertreter einer bisher unbekannt Welt von Ultramikroben mit höchst eigenartigen Charakteren festgestellt (Doerr 1922: 1489; [Hervorhebungen im Original]).

Ungewissheit

Die Unschlüssigkeit Doerrs ist deutlich, und zwar besonders dort, wo er zur Phagennatur grundsätzliche Gedanken entwickelt.⁵⁶ Sich selbst zählte er zu jener Mehrheit, die Bakteriophagen kausal mit den Bakterien in Verbindung brachte. Allerdings räumte er ein, dass damit ein neues Verständnis für die Eigenschaften der Enzyme einhergehen müsse, denn wäre

das lytische Agens als *unbelebter Stoff* erkannt, etwa als ein *besonderer Katalysator*, so würde darin die Möglichkeit einer wesentlichen Einschränkung des Geltungsbereiches der Lehre vom *Contagium vivum* liegen; gegen die Existenz von ‚Enzyminfektionen‘ bestünden dann keine grundsätzlichen Bedenken (Doerr 1922: 1490; [Hervorhebungen im Original]).

D’Herelles Standpunkte irritierten ihn, was sich auch an einer zuweilen merkwürdigen und wenig schlüssigen Argumentation ablesen lässt, etwa, wenn er von d’Herelles „suggestiv“ wirkender oder „originellen“ Darstellung spricht, die jedoch nur schon aufgrund ihrer „prinzipiellen Ablehnung“ durch Autoritäten an „Kraft verloren“ habe:

Mit der ziemlich allgemeinen Ablehnung der Hypothese von den bakteriophagen Ultramikroben verlor diese originelle, aber jedenfalls weit über die Beweiskraft der Tatsachen hinausgehende Darstellung der Lehre von den Ursachen der Immunität und dem Mechanismus der Infektion viel von ihrer suggestiven Kraft (Doerr 1922: 1540).

Doerr sprach sich, trotz seiner Einwände, für weitere Untersuchungen des Phänomens aus und stimmte mit d’Herelle darin überein, dass an sich die Aufklärung der Phagenidentität keine zwingende Voraussetzung für eine klinische Nutzung darstelle:

⁵⁶ Doerr erwähnte selbst die Unsicherheit von Twort; dieser habe „sowohl die Möglichkeit eines *Ultramikroben* von bisher unbekannter Einfachheit der Organisation als auch die Annahme eines *autolytischen*, von der betreffenden Bakterienart selbst produzierten *Enzyms* ins Auge“ gefasst (Doerr 1921: 1491; [Hervorhebungen im Original]).

Das Recht, das unter so glänzenden Auspizien begonnene Werk fortzusetzen und zu ergänzen, kann man auch den Gegnern von d'Hérelle nicht absprechen. Der Untergang pathogener Bakterien als Endeffekt und die Übertragbarkeit der Schädigung von Bacterium zu Bacterium wurden von niemandem bestritten; ob das wirksame Prinzip belebt oder unbelebt ist, fällt für die Erzielbarkeit von Schutz- und Heileffekten nicht ins Gewicht (Doerr 1922: 1541).

Allerdings hielt Doerr aufgrund der damals vorliegenden Ergebnisse d'Herelles Eifer, die Bakteriophagen möglichst rasch klinisch zu verwenden, für problematisch und vorzeitig, auch wenn er eine therapeutische Nützlichkeit nicht prinzipiell ausschloss:

[D]as, was zur Stunde die Literatur berichtet, bedeutet gegenüber dem Enthusiasmus d'Hérelles eher eine Enttäuschung. Doch lässt sich noch keine Prognose stellen. Das erreichbare Optimum scheint hier wie anderwärts von vielen Faktoren abzuhängen, die sich aus einem zielbewussten Ausbau der Theorie leichter werden ableiten lassen als aus vielleicht noch ein wenig verfrühten empirischen Bestrebungen (Doerr 1922: 1541).

Doerrs Haltung zu d'Herelle ist unentschlossen: einerseits hält er ihn für einen „verdienstvolle[n] Forscher“, vermerkt jedoch an anderer Stelle, d'Herelle lege „sich seine Befunde [...] zurecht“ und stehe „im Banne seiner Ansichten“, wenn er durch „künstliche Einverleibung seiner Bakteriophagen zu einer neuen Methode der Schutzimpfungen wie auch zu einer bisher unbekanntem Art von ätiologischer Therapie“ gelangen wolle (Doerr 1922: 1540 f.).

Wachstumshormon

Doerrs ausführliche Abhandlung zeigt, dass sich die Kritik an d'Herelle auch auf dessen Erweiterung der bisherigen Vorstellungen von den biologischen Eigenschaften mikrobieller Lebewesen bezog. Zur Erklärung der Lyse rückte Doerr, in Anlehnung an Bordet, den Begriff der vererbaren Stoffwechselstörung der Bakterien in das Zentrum seiner Argumentation und befand,

dass die Stoffe, die unser Interesse fesseln, *normale* Wuchsstoffe (*Wachstumshormone*) sein könnten, welche nur unter besonderen anomalen Bedingungen von bestimmten Bakterienarten nach aussen abgegeben werden; zu dieser Bedingung würde unter vielen anderen auch eine genügende Konzentration der Wuchsstoffe im umgebenden Kulturmilieu gehören (Doerr 1922: 1539 f.; [Hervorhebungen im Original]).

Doerr glaubte wie fast alle Bakteriologen und Immunologen seiner Zeit, für d'Herelles Entdeckung werde sich im herkömmlichen Wissenskontext eine Erklärung finden lassen,⁵⁷ denn inzwischen hätte „sich [...] die Forschung etappenweise bis zur natürlichen

⁵⁷ Doerr berief sich dabei auf Bordet, Gratia, Otto, Kabeshima und andere, zu deren hypothetischen Vorstellungen er allerdings häufig auf Distanz ging, denn „[d]ass sich Bakterienzellen lösen, genügt nicht, um den auslösenden Stoff als autolytisches Ferment, als aktivierenden Katalysator zu betrachten (Kabe-

Lösung des Problems durchgekämpft, welche den primären Entstehungsort der Lysine in die Bakterien selbst verlegt“ (Doerr 1922: 1539). Da eine Spontanentstehung der lytischen Wirkung ausgeschlossen wurde, musste diese entweder von den Bakterien selbst ausgehen oder durch einen äusseren Einfluss bewirkt werden:

Aus der Theorie d'Hérelles muss notwendigerweise der Schluss abgeleitet werden, dass das bakteriophage Agens (das lytische Prinzip) ebenso präexistent ist wie die Bakterien, auf die es wirkt. Tritt in irgendeiner Bakterienkultur das Phänomen in Erscheinung, so kann es – nach d'Hérelle – nur dadurch bedingt sein, dass die Kultur mit dem hypothetischen Ultramikroben verunreinigt, dass sie von aussen infiziert wurde oder schon von vornherein latent infiziert war. [...] Eine Neuentstehung des lytischen Agens wäre nach den Fundamentalsätzen organischen Lebens absolut ausgeschlossen. (Doerr 1922: 1538)

Zuweilen kam Doerr der Position d'Herelles nahe, wie sich anhand seiner Ausführungen zu den natürlichen „Fundorte[n]“ (Kapitelüberschrift; Doerr 1922: 1491) der Bakteriophagen und ihrer grossen Verbreitung belegen lässt:

Die übertragbaren bakteriolytischen Substanzen sind in der Natur ausserordentlich verbreitet, wobei es aber einstweilen schwer fällt, zwischen *primären* und *sekundären* „Bakteriophagen-Quellen“ zu unterscheiden. Ein sehr zuverlässiges Ausgangsmaterial für die Gewinnung der Stoffe sind *Darmentleerungen* vom kranken und gesunden Menschen sowie von kranken und gesunden Tieren (Doerr 1922: 1491; [Hervorhebungen im Original]).

Wenn Bakteriophagen überall vorkommen (was, wie man heute weiss, tatsächlich der Fall ist), so lag, zumindest für d'Herelle, die Annahme auf der Hand, dass es sich um autonome Einheiten handeln müsste. Doerr, der dieser Vorstellung kategorisch widersprach, behalf sich mit der Vermutung, die freien Bakteriophagen seien zuvor aus dem Darm in die Umgebung freigesetzt worden:

Trifft man sie ausserdem im Boden, im Kanalwasser, im Wasser des Meeres, der Flüsse, der städtischen Leitungen [...] so könnte man das auf fäkale Verunreinigungen beziehen, speziell dann, wenn die Aktivität ausschliesslich gegen ausgesprochene Darmbakterien kehrt (Doerr 1922: 1491).

In den 1930er Jahren war Doerrs frühe Unsicherheit allerdings der Überzeugung gewichen, dass „die Auffassung scharf [abzulehnen sei], dass die sog. Virusarten eine biologisch einheitliche Gruppe von Infektionsstoffen repräsentieren“ (Doerr 1936: 747). Mit den Jahren wurde ihm „nämlich in steigendem Grade klarer, dass der Ausdruck ‚Virus‘ eine biologische Mannigfaltigkeit umspannt, die auch dadurch nicht auf eine Einheit reduziert werden kann, dass man einzelne Gruppen [...] rein willkürlich, d. h. mit

shima), um so weniger, als sich einer solchen Anschauung ernste Schwierigkeiten in den Weg stellen“ (Doerr 1922: 1539).

beliebig gewählter und stets wechselnder Begründung ausscheidet“ (ebd.: 738). Auch wenn Doerr's Begründung die Frage der Heterogenität in den Vordergrund rückt und den partikularen Charakter der Viren anerkennt, wird deutlich, dass ihn noch immer dieselben grundlegenden Zweifel bewegten, die er bereits 1921 zum Ausdruck gebracht hatte. Es ging um die Vorstellung von Leben im subzellulären Bereich:

Ordnet man die Virusarten nach fallenden Partikelgrößen, so erhält man also derzeit nicht das Bild des allmählichen Überganges zelliger Elementarorganismen in Zustandsformen, welche unseren Vorstellungen von lebenden Wesen nicht mehr entsprechen. Welche Folgerungen aus diesem Sachverhalt abgeleitet werden müssen oder dürfen, lässt sich derzeit nicht präzise beantworten und gerade deshalb muss man auch bei der Diskussion über die Alternative ‚Belebt und exogen oder unbelebt und endogen‘ an dem Grundsatz festhalten, dass die Bezeichnung ‚Virus‘ ein auf methodologischer Basis entstandener Sammelname für biologisch heterogene übertragbare Agenzien ist (Doerr 1936: 744).

D'Herelle, der die Bakteriologen und Immunologen in den 1920er Jahren so sehr verunsichert und bewegt hatte, wird von Doerr in dieser Arbeit nur noch beiläufig erwähnt: D'Herelle habe – wie andere Forscher auch – die Existenz sehr kleiner, freilebender Mikroben nachgewiesen (Doerr 1936: 739). Zudem sei

die Tatsache, dass der Bakteriophage durch bloße aspezifische Auflösung der Bakterien in Freiheit gesetzt werden konnte, wie auch das gesetzmässige numerische Verhältnis zwischen Bakterienzellen und Bakteriophagelementen [...] mit den Vorstellungen von d'Hérelle nicht vereinbar (Doerr 1936: 743).⁵⁸

2.4.5 Die Theorienvielfalt gegen die Virusthese

Die Kontroverse um die Phagennatur wurde vor allem von jenen Wissenschaftlern geführt, die grundsätzlich in Abrede stellten, dass ein Agens, das nicht vom Bakterium ausging, eine Bakteriolyse bewirken könne. Diesen Grundsatzstreit führte Raettig später auf grundsätzlich nicht zu vereinbarende Positionen zurück:

Die ersten Jahrzehnte der Phagenforschung waren beherrscht von dem Dualismus zwischen Virus- und Fermenttheorie der Bph. [Bakteriophagen] In dieser Zeit hat man immer wieder versucht, die endogene Entstehung der Bph. experimentell zu beweisen, um damit die Virustheorie endgültig zu widerlegen, denn nach damaliger Auffassung war die endogene Entstehung der Bph. mit der Virustheorie unvereinbar (Raettig 1958a: 54).

⁵⁸ Doerr bezog sich auf Experimente, aus denen man geschlossen hatte, dass Phagen verschiedene infektiöse Zustände aufweisen können (vgl. Abschn. 2.4.8). Noch immer führte die unzureichende Kenntnis über lysogene Zyklen im Falle von Doerr zur Konklusion, Phagen seien aus zuvor phagenfreien Bakterien entstanden.

Die Theorien, denen zufolge der Bakteriophage kein Lebewesen sei, hätten zwar zur „Klärung der Ansichten, Verschärfung der Problemstellungen und zur Anhäufung des Tatsachenmaterials“ beigetragen, dennoch seien sie, so Schuurman, abzulehnen, denn sie erklärten

nur einen Teil der Tatsachen, doch [sei] keine von allen im Stande, das Ganze [...] in Übereinstimmung mit den heutigen biologischen und physikalisch-chemischen Auffassungen zu einem brauchbaren Konzept zusammenzustellen (Schuurman 1927: 113).

Schuurman erwähnte in diesem Zusammenhang auch die Splitter-Theorie des österreichischen Bakteriologen Oskar Bail:

Nach *Bail* besitzen Bakterienchromosomen (!) das Vermögen, die Körpersubstanz aufzubauen oder abzubauen. Überwiegt letztere Tätigkeit, dann geht die Mikrobe zugrunde, das Chromosom wird als ‚Splitter‘ frei, ist selbständig und kann in gleichartigen Chromosomen gesunder Mikroben dieselbe Gleichgewichtsstörung zustande bringen. Geht anstelle des aufbauenden das abbauende Vermögen verloren, dann können die ‚Splitter‘ auf das gleichartige Chromosom nicht mehr einwirken, die Mikrobe ist resistent (‚Verlustmutation‘). Jede Bakterienart hat eine bestimmte Anzahl Chromosomen und ist demgemäß empfindlich gegen bestimmte Bakteriophagen (Schuurman 1927: 114; [Hervorhebung im Original]).

Bail hatte sich bereits 1921 hinter jene Forscher gestellt, die „die Annahme d’Herelles von dem Dasein eines eigenen, filtrierbaren Virus“ ablehnten. Bail (1921: 448) hielt wie Bordet oder Gildemeister das Phänomen für einen immunologischen Vorgang, denn für ihn stellte „der Bakteriophage ein Antigen dar, das sich von dem Antigen der gewöhnlichen Bakterien quantitativ unterscheidet, das aber doch auch in diesen schon vorhanden sein muss“. Die durch die unsichtbaren Bakteriophagen bewirkte Formenvielfalt der Bakterienkolonien fand sein besonderes Interesse:

Diese Mannigfaltigkeit der unter dem Einflusse der Bakteriophagenwirkung in sehr kurzer Zeit sich bildenden neuen Bakterienformen wirft, abgesehen von ihrem Interesse an sich, auch ein Licht auf die Entstehung der sogenannten Bakterienmutationen, die erfahrungsgemäss sich am leichtesten in alten Kulturen bilden, unter Bedingungen also, unter denen auch Bakteriophagen [...] entstehen können (Bail 1921: 449).

Bail (1921: 449), der mit seiner Ansicht eine abgesonderte Position einnahm, glaubte in den Formveränderungen der Bakterienkolonien das Verbindungsglied („Uebergangsglied“) zwischen „dem Zustande des züchtbaren Bazillus und dem des nur in seiner bakterienauflösenden Wirkung kenntlichen Bakteriensplitters, des Bakteriophagen“ gefunden zu haben.

Leben jenseits des Sichtbaren

Die vehemente Ablehnung der Mikrobenthese hing bereits für Schuurman mit der verunsichernden Frage nach den Charakteristiken lebender Einheiten zusammen:

Die meisten Forscher betrachten jetzt den Bakteriophagen als ein Produkt der Bakterien selbst. Über die Natur dieses Produktes und dessen Zusammenhang mit dem Mikrobenstoffwechsel gehen die Ansichten auseinander. Nach *Bordet* und *Ci-uca* ist es ein krankhaftes Stoffwechselprodukt, nach *Doerr* ein Wachstumshormon, nach *Bail* ein selbständiges Teilchen der generativen Substanz, ein sog. ‚Splitter‘, nach *Otto* und *Munter* ein Bakterieneiweiss-Teilchen mit fermentativer Kraft, nach *Kabeshima*, *Seiffert* u. a. ein Autokatalysator, nach *da Costa Cruz* ein Antikörper usw. Im allgemeinen weisen diese Forscher wohl auf eine Anzahl Eigenschaften hin, die sie bei einem Lebewesen nicht erwartet hätten, aber eben deswegen macht sich der Wunsch nach einer allgemein anerkannten Definition des Lebens um so dringender geltend (Schuurman 1927: 9 f.; [Hervorhebungen im Original]).

Schuurman war wie d’Herelle der Ansicht, dass sich bereits mit wenigen grundsätzlichen Überlegungen die lebendige Natur des Bakteriophagen ausreichend und plausibel begründen liess:

Wie klein auch das entdeckte lytische Prinzip sein mag, welche physikalischen und kolloidchemischen Eigenschaften es auch besitzen mag, ob es ein Lebewesen ist, wird nicht durch all diese nebensächlichen Faktoren bestimmt, sondern allein durch den Besitz der Lebenskennzeichen selbst (Vermehrungsfähigkeit, Anpassungsfähigkeit, Erhaltung der Individualität in heterogenem Medium), in untrennbarer Dreieinigkeit verbunden. Keiner dieser Eigenschaften für sich allein kann vollständige Beweiskraft zuerkannt werden, doch bei gleichzeitigem Vorkommen aller drei bei einem Element ist die lebendige Natur bewiesen (Schuurman 1927: 121).

Es waren aber auch ebenso prinzipielle Erwägungen, die sich mit den damaligen Vorstellungen einer minimalen zellulären Organisation verbanden, die gegen eine Mikrobennatur sprachen (vgl. Lüdtkke 1999: 13 f.; Doerr 1936: 744). Schuurman (1927: 108) hatte schon Mitte der 1920er Jahre darauf hingewiesen, dass d’Herelle (vgl. 1921: 93 f.) zunächst den „Standpunkt der unbedingten Einheit“ eingenommen hatte und ging folglich nur von einer – allerdings in hohem Masse anpassungsfähigen – Art von Bakteriophagen ausgegangen war. Die Vertreter der Virushypothese waren indes um die Mitte der 1920er Jahre von dieser Auffassung abgerückt:

Es gibt also verschiedene Arten. Aber damit ist noch keine praktische Einteilung in Arten gegeben. Da alle Bakteriophagen in Bezug auf pathogene Eigenschaften individuell verschieden sind, können diese nicht als Einteilungsprinzip dienen (Schuurman 1927: 108 f.).

Drei Indizien auf Lebensmerkmale reichten Schuurman (1927: 83 ff.), um sich d’Herelles These anzuschliessen: die Plurivalenz, das Anpassungsvermögen und die

Autonomie des Bakteriophagen. Zwar wäre „der Besitz *einer* echten Virulenz [noch] in höherem Masse ein Beweismittel für die lebende Natur des Bakteriophagen“; [Hervorhebung im Original], doch vermittelte schon „die Tatsache, dass diese Virulenz häufig gegen verschiedene Bakterienarten gerichtet“ sei, eine deutliche Einsicht in den „autonomen Charakter dieses Bakterienparasiten“ (Schuurman 1927: 83).

Polyvalenz und Anpassung

D’Herelle hatte die sogenannte Polyvalenz – die Wirksamkeit eines Bakteriophagen gegen mehrere Bakterienstämme – selbst häufig hervorgehoben (« la virulence d’une souche de Bactériophage se limite rarement à une seule espèce bactérienne » d’Herelle 1921: 71 f.), doch später stellte sich heraus, dass es für diese Vermutung keine verlässliche Grundlage gab. Insbesondere Schuurman (1927: 89) hatte stets den „*individuelle[n]* Charakter der Wirksamkeit jedes einzelnen Bakteriophagen“ [Hervorhebungen im Original] betont. Auch mit dem Begriff des Anpassungsvermögens verbanden sich Ideen, die sich später, als sich die Virusnatur enträtselt hatte (vgl. Absch. 2.4.5), als nicht stichhaltig erwiesen. So ging Schuurman etwa noch davon aus,

dass der Bakteriophage sich gewöhnen kann, an *Phenol, Sublimat, Anti-Sera, Chinisol* und erhöhte *H-Ionen-Konzentrationen*, ferner seine *Virulenz erhöhen kann* mittels empfindlicher Versuchsbakterien (Schuurman 1927: 99; [Hervorhebungen im Original]).

Dies zeige, so Schuurman (1927: 99), „dass diejenigen, die den Bakteriophagen nicht als eine Ultramikrobe ansehen wollen, doch nur vergebens Analogien und Hypothesen zu Hilfe nehmen, um dieses Anpassungsvermögen zu erklären“. Er verband mit der Autonomie des Bakteriophagen die zutreffende Vermutung, dass dieser „im Stande [sei], seine Individualität zu behaupten“, und zwar auch bei Übertragung auf weniger nahe verwandte Bakterienarten (vgl. Schuurman 1927: 99).

1946 Flu

Die Erklärungsversuche jener, die im unsichtbaren Bakteriophagen ein bakterielles Produkt sahen, waren zahlreich und uneinheitlich. Der holländische, ursprünglich aus Indonesien stammende Bakteriologe Paul Christiaan Flu verdeutlichte in den 1940er Jahren eindrücklich die Vielfalt fruchtloser Theorien. Damals stellten noch immer einflussreiche Forscher die Virusnatur der Phagen in Frage. Flu hatte mehrere Experimente wiederholt, auf die man sich in den beiden vorangegangenen Jahrzehnten zur Erhärtung der Hypothesen bezogen hatte (Flu 1946). Er selbst hatte schon Anfang der 1920er Jahre ausgeschlossen, dass gewöhnliche Bakterien zu Varianten mutieren könnten, die in der Lage wären, eine Bakteriophagie zu erzeugen und Bakteriophagen abzusondern (Flu 1946: 9). D’Herelles Begründung und Annahme einer mikrobiellen

Phagennatur war für ihn viel naheliegender. Flu hielt die meisten Argumente, die gegen die virale Natur des Bakteriophagen vorgebracht worden waren, für unbegründete Mutmassungen: "[B]ased on some observations and experiments open to severe criticism" (Flu 1946: 161). Gleichwohl wusste er, dass es für eine biologische Erklärung submikroskopischer Einheiten noch keine Grundlage gab:

[E]xperimental research does not give the slightest support to the supposition that protoplasm and nuclear particles of the size of virus and phage can exist when their immediate contact with the plasma-nuclear system is broken. On the contrary all observations point to the impossibility of an independent existence of such particles (Flu 1946: 27).

Flu genügte eine einfache Überlegung, um die biologisch autonome Natur des Bakteriophagen zumindest anzunehmen. Sie hing mit der ungewöhnlichen Fähigkeit des Agens zusammen, über lange Zeit und unter extremen Bedingungen zu überleben, ohne dabei seine charakteristischen Eigenschaften zu verlieren:

Still, we know for certain that virus and phage-corpuscula can exist and can be preserved for months and years, in se- and excreta and even in sewage without any change in their individuality. This fact is always forgotten and neglected by those workers who consider virus and phage as fragments of living cells and who are building up hypothesis on this presumption (Flu 1946: 27).

Die meisten Konzepte, die von einem bakteriellen Produkt ausgingen, bezogen sich nach Lüdtke (1999: 20 ff.) auf Eigenschaften und Merkmale, die man mit Fermenten in Verbindung brachte. Lüdtke erinnert dabei an die früher verbreitete Vorstellung,

dass sich gewisse inaktivierte Fermente aktivieren lassen. Diese Einsicht liess sich durchaus darauf beziehen, dass in den Kulturen, die mit erhitzten Phagen ange-setzt waren, nach anfangs negativem Befund später doch wieder Lysinbildung auftrat [...] Beobachtungen zur Entstehung derartiger Fermente aus Bakterieneiweiss lieferten [...] plausible Gründe für die Annahme, dass die bakterienauflösende Erscheinung aus Bakterien allein hervorgehe (Lüdtke 1999: 29).

Während manche Forscher das lytische Prinzip als eine natürliche Zerfallserscheinung der Bakterien betrachteten, glaubten wiederum andere an einen zellauflösend wirkenden Antagonismus zwischen verschiedenen Bakterienstämmen bzw. zwischen Bakterien und symbiotischen Amöben (Lüdtke 1999: 20 ff.). Flu erwähnte noch andere Konzepte, so etwa jene, wonach Phagen bei der Filtration oder unter Einwirkung von Chemikalien oder Mikroben spontan entstünden (Flu 1946: 87 f.). Einig war man sich, wie Raettig in den 1950er Jahren klar machte, einzig in der Ablehnung von d'Herelles Hypothese:

Alle Gegner der Virushypothese stimmen darin überein, dass der Bph. [Bakteriophage] kein ‚Lebewesen‘ sei, wie sich überhaupt der alte naturphilosophische Streit um die Definition des ‚Leben‘ an der Bakteriophagie neu entzündete (Raettig 1958a: 141).

1937 Northrop

Die gegen die Virushypothese gerichteten Einwände des Biochemikers und späteren Nobelpreisträgers für Chemie, John Howard Northrop (1937) waren von grossem, nachteiligen Einfluss auf die Beurteilung der Ergebnisse der frühen Phagentherapie (vgl. Absch. 3.2.2). Northrop hatte gezeigt, dass Enzyme über inaktive Vorstufen (=Präkursor) verfügen, die durch eine chemische Reaktion in ein aktives Ferment verwandelt werden können, und er nahm an, dass sich auch der Bakteriophage aus einem solchen, im Bakterium bereits angelegten Präkursor entwickelte.⁵⁹ Delbrück sollte sich später allerdings entschieden gegen diese Vorstellung wenden (vgl. Absch. 2.5.4).⁶⁰

1958 Raettig

Der Bakteriologe Raettig belegte, ein Jahrzehnt nach Flu, mit einem umfangreichen Quellenfundus erneut die Theorienvielfalt, die vor allem die 1920er Jahre hervorgebracht hatten (Raettig 1958a; 1958b):

Zumeist wird der Bph. [Bakteriophage] als ein fermentähnlicher Körper betrachtet; in der Auffassung über Herkunft und Entstehungsmechanismus der Bph. aber unterscheiden sich diese Theorien. Antagonismus zwischen verschiedenen Bakt.-Arten, Autolyse der Bakt. [Bakterien], ihr Zerfall in Splitter oder ihr Übergang in bakterielle Kleinstformen werden für den Ursprung der Bph. in Anspruch genommen. Wie in der allgemeinen Virusforschung wird die Möglichkeit diskutiert, ob die Bph. ‚nackte Gene‘ der Wirtszellen seien. Verbindungen zu dem Sporenstadium der Bakt. und zum Krebsgeschehen werden gesucht (Raettig 1958a: 141 f.).

Raettig macht dabei deutlich, dass trotz dieser Meinungsvielfalt das Phänomen der Bakteriophagie von den Widersachern d’Herelles keineswegs bestritten worden war. Der Streit um die Phagennatur hatte, so Raettigs wichtiger Hinweis, viel mit dem damals noch unzureichend aufgeklärten und verstandenen Sachverhalt der Lysogenie zu tun:

⁵⁹ Vgl. Northrops Nobelpreisrede von 1946; Internet-Link: <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1946/northrop-lecture.pdf> [Stand 2004-02-24].

⁶⁰ Nach Lüdtkke „liess sich weder d’Herelles Position noch die seiner Kontrahenten uneingeschränkt beibehalten. Virusvermehrung war weder mit dem Wachstum eines Bakteriums in einem Nährboden noch mit der direkten Umwandlung eines inaktiven ‚Präkursors‘ in ein aktives Enzym vergleichbar, wovon Northrop ausgegangen war“ (Lüdtkke 1999: 68).

Der ebenso heftige wie unergiebig Streit um die Natur der Bph. [Bakteriophagen] in der Frühzeit der Phagenforschung ist offensichtlich darin begründet, dass die Anhänger der Virushypothese ‚virulente‘ Bph., die Verfechter der Fermenthypothese vorwiegend lysogene Bakt. und ihre ‚temperierten‘ Bph. bearbeitet haben (Raetig 1958a: 142).

In den 1970er Jahren kam Duckworth (1976: 801) zu einem ähnlichen Schluss. Sie führte den frühen Streit auf den im Rückblick unglücklichen Umstand zurück, dass d’Herelle – ohne es zu wissen – vorwiegend mit virulenten (lytischen), Bordet und andere dagegen häufig mit lysogenen Phagen gearbeitet hatten.

2.4.6 Überzeugungsversuche

Doerr hatte zu d’Herelle und dessen Leistung im Vergleich zu Twort bereits 1922 bemerkt: „[E]s ist eines der vielen Verdienste des französischen Autors, durch Jahre hindurch den Ausbau des Gebietes der übertragbaren Lyse gefördert zu haben, bis endlich der Bann gebrochen war“ (Doerr 1922: 1491). Auch in den späteren Jahren, die in erster Linie der medizinischen Nutzung dieses Phänomens gewidmet waren, lieferte d’Herelle immer wieder neue experimentelle Beiträge zur Stützung seiner Kernthese. Seinen Bemühungen war wenig Erfolg beschieden, denn die Gegner seiner Virusvermutung fanden immer wieder Wege, seine Konklusionen in den eigenen Erklärungskontext zu bringen und so zu interpretieren, dass sie ihre vielfältigen Theorien stützten, die von einem bakteriellen Agens ausgingen. Auf Thesen folgten Gegenthesen, Experimente führten zu widersprüchlichen Ergebnissen und liessen sich nicht bestätigen, was – wie man erst später erkannte – in vielen Fällen mit Wissenslücken zusammenhing, die die Biologie der Phagen und insbesondere ihre komplexen Vermehrungszyklen betrafen.

Lebensprozesse

D’Herelle ging stets davon aus, dass die Kontroverse um die Phagennatur vor allem mit der Frage nach der Definition von Leben jenseits des Sichtbaren zusammenhing. Aus diesem Grund ergänzte er, wie ein Beispiel belegen soll, die Debatte immer wieder mit eigenen, oft nur schwer nachvollziehbaren Gedanken, die seine Vorstellungen über Lebensprozesse zum Ausdruck brachten:

Une réaction spécifique n'est pas nécessairement une réaction salutaire pour l'être chez lequel elle se manifeste; elle n'a pas pour «but» de protéger cet être: l'être vivant réagit parce que la réaction *spécifique* est l'essence même de la Vie. A une excitation donnée, l'être vivant répond, non pas par une seule, mais par toute une série de réactions, dont les unes tendent vers le maintien de l'équilibre instable qui constitue la Vie, les autres vers sa rupture (d'Herelle 1923: 5; [Hervorhebung im Original]).

Immer wieder versuchte d'Herelle experimentell belegte Einwände gegen seine Befunde mit grundlegenden Überlegungen zu entkräften, etwa wenn er den Prozess der dynamischen Wechselwirkung – wie er sich in der Bakteriophagie zu manifestieren schien – als ein eigentliches Charakteristikum von Leben darstellte und damit grundsätzlich ausschloss, dass es sich beim Phagen hätte um ein Enzym handeln können.

Die Bakteriophagie war für ihn keineswegs das Ergebnis eines schlichten bakteriellen Stoffwechselvorganges, sondern vielmehr Ausdruck eines symbiotischen Gleichgewichtszustandes zwischen unterschiedlichen biologischen Einheiten:

In brief, when bacteria and bacteriophage are brought together one of three things will happen in accordance with the condition present. The bacteriophage may destroy the bacteria; the bacteria may resist and destroy the bacteriophage; or, finally, an equilibrium may become established between the resistance of the bacteria and the virulence of bacteriophage. In this last case, both survive and the bacteria contract a chronic disease, that is, a symbiosis is established. Such a state of equilibrium is, indeed, extremely frequent in nature (d'Herelle 1930: 237).

Quantitative Begründungen

Zu den überzeugenden Leistungen d'Herelles gehören zweifellos seine statistischen Beweisführungen, mit denen sich Bakteriophagen anhand der Plaques in einer Bakterienkolonie quantitativ bestimmen liessen:

Chaque plage représente une colonie d'ultramicrobes issus d'un ultramicrobe unique déposé pendant l'étalement, il est donc possible de dénombrer les ultramicrobes renfermés dans une culture bacillaire devenue une culture du Bactériophage, et cela aussi facilement que s'il s'agissait d'effectuer la numération des bactéries visibles (d'Herelle 1923: 259)

D'Herelle entwickelte auch statistisch-experimentelle Begründungen zur Phagennatur. Er hatte festgestellt, dass sich Bakteriophagen in Suspensionen niemals gleich verteilen; in dieser Diskontinuität sah er einen Beweis, dass sie über eine korpuskulare und damit nicht-stoffliche Form verfügten, denn ein chemisches Agens würde sich im Substrat kontinuierlich ausbreiten. Zur Stützung seiner Überlegungen berief er sich sogar auf Albert Einstein, dem er in Leyden begegnet war:

En 1922, Einstein [...] m'a demandé si je pouvais lui donner la preuve de la nature corpusculaire du bactériophage. Je lui avais exposé la preuve par dilutions, telle que je l'ai décrite dans mes ouvrages précédents, et il m'avait déclaré qu'il considérait la preuve comme absolue (d'Herelle 1938: 37).⁶¹

D'Herelle verwandte zur Mengenbestimmung der Bakteriophagen einfache Methoden, deren Bedeutung erst später von der Molekularbiologie erkannt wurde: Er nahm die Zahl der Plaques, die sich in einem soliden Medium auf einem Bakterienfilm gebildet hatten, als Richtwert. Auch diese Überlegung ging von der körperhaften Natur der Bakteriophagen aus. Wie später tatsächlich bestätigt werden konnte, steht die Anzahl der Plaques auf einem Bakterienrasen in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zur Verdünnung des zugefügten Phagenlysates. Max (Martin) Schlesinger (1933: 779) gehörte zu den ersten Wissenschaftlern, die d'Herelles frühe Verdienste um die Bestimmung der „Phagenelemente“ betonten, denn „[s]olange die einzelnen Phagenteilchen der unmittelbaren Beobachtung und Zählung unzugänglich waren, konnte diese Auffassung bloss indirekt durch Wahrscheinlichkeitsgründe gestützt werden.“

Die Bedeutung von d'Herelles quantitativen Überlegungen zur Bakteriophagie wurde gegen Ende der 1930er Jahre auch von Delbrück erkannt, der sie nach anfänglicher Skepsis bestätigen konnte und damit eine wichtige Voraussetzung für die Verwendung der Phagen als Instrumente in der Molekularbiologie schuf, denn es sollte sich auch herausstellen, dass der sogenannte Plaquetest (*plaque-assay*) nicht nur eine Quantifizierung der Phagen, sondern auch die Identifikation reiner Phagenstämme erlaubt, da jede Plaque von einem einzigen Phagen hervorgerufen wird. Ein anderer Test, der sogenannte *end-point-dilution-assay*, bezog sich auf die uneinheitliche Verteilung der Phagen in Verdünnungsreihen:⁶² nur jene Folgekulturen zeigen eine Lyse, bei denen die Suspension mindestens einen Phagen enthält. D'Herelle hatte beispielsweise beobachtet, dass von zehn Bakterienkulturen, denen eine um 10^{-11} ml verdünnte Suspension zugefügt wurde, nur drei eine Lyse aufwiesen. Folglich enthielten diese drei Kulturen zumindest einen Phagen, die andern sieben keinen. Weiterhin liess sich daraus ableiten, dass diese Suspension zwischen 10^{10} und 10^{11} Phagen pro Milliliter enthielten.

⁶¹ Im gleichen Zusammenhang betonte d'Herelle, diese Unterstützung wäre nun (1938) nur noch von historischer Bedeutung, denn mittlerweile sei seine These von der Phagennatur von allen Biologen anerkannt worden. Diese Bemerkung ist ein Beleg dafür, dass d'Herelle den tatsächlichen Sachverhalt übersah oder, was wahrscheinlicher ist, ignorierte.

⁶² Will man den Phagentiter dieser Lösung bestimmen, so führt man immer wieder Verdünnungsreihen durch und vermengt vom letzten Verdünnungsschritt 1 ml zusammen mit 1 ml einer Bakterien-suspension, die den Rasen bilden soll. Nach dem Bebrüten der Platten kann man die Plaques auszählen und die Phagenkonzentration in der ursprünglichen Lösung berechnen.

D'Herelles Überlegungen zum Prozess der Phagenvermehrung gehören zu den wichtigen Beiträgen zur Aufklärung der Natur der Phagen. Sie wurden in den 1930er Jahren von Ellis/Delbrück bestätigt (*one-step growth*, vgl. Absch. 2.5.4). D'Herelle unterschied mehrere Vermehrungsphasen, die er aufgrund seiner Experimente zum Phagenwachstum in einen exakten zeitlichen Verlaufskontext bringen konnte. Zunächst würde sich der Bakteriophage, so vermutete er, an das Bakterium heften; darauf käme es zur Vermehrung in der Zelle, ehe sich die neuen Partikel unvermittelt freisetzen und dabei die Bakterienzellwand zerstörten (vgl. u. a. d'Herelle 1938 44 f.; Summers 1999: 86 f.).

Der amerikanische Physiker Emory L. Ellis (in: Cairns 1966: 57) brachte in den 1960er Jahren in einem Rückblick auf die Entwicklung der frühen Molekularbiologie, zu der er selbst viel beigetragen hatte, anerkennend zum Ausdruck, dass d'Herelles Darstellung des Vermehrungsprozesses des Bakteriophagen in den 1920er Jahren zutreffend gewesen war:

[D'Herelle] described a three-step process for the life history of the bacteriophage virus: (1) attachment to the susceptible bacterium, (2) multiplication in the cell, and (3) disintegration of the cell to set free the progeny virus particles and attachment of the progeny to other susceptible bacteria, if such are present. These notions derived from quantitative work based on the plaque-count, and dilution methods as-say that he had invented (Ellis; in: Cairns 1966: 57).

Ellis gab zu bedenken, dass d'Herelle damals nur über ein rudimentär entwickeltes technisches Instrumentarium verfügt hatte: "[T]he powerful present-day experimental tools (electron microscope, analytical centrifugation, and radioactive tracer techniques, among others) were not available to d'Herelle" (ebd.).

Einfluss

D'Herelles fortlaufende Überzeugungsleistungen waren für ihn selbst nie Anlass, die eigene Position grundsätzlich in Frage zu stellen. Stets orientierte er sich an denselben Grundüberlegungen, auf die er sich schon immer bezogen hatte:

The bacteriophage is a living being because it possesses all of the attributes of life, in particular, it has a metabolism which is its own and which, furthermore, operates as does the same phenomenon in all other living beings. In view of its size, this living being can only be formed of a simple protoplasmic micella. This, in itself, suffices to demonstrate that the cellular theory of life is false; that the cell is not the unit of life (d'Herelle 1930: 233).

D'Herelles Experimente waren aus theoretischer Sicht bedeutsam, doch ohne Einfluss auf die Entwicklung und Anerkennung der Phagentherapie. Ellis war sogar der Ansicht, dass d'Herelles Vorstellung von der Phagenvermehrung noch mehr Gegner auf den Plan rief (Ellis; in: Cairns 1966: 57). Ende der 1920er Jahre fasste d'Herelle noch ein-

mal zusammen, was aus seiner Sicht gegen die bakterielle Natur des Bakteriophagen sprach:

Nothing is more surprising than to read a scientific paper in which one finds repeated on each page such a statement as “a ‘lytic principle’ is enhanced or attenuated”, where “the variability of this ‘lytic principle’ “ is discussed, but in which the author refrains from advancing an explanation of the singular phenomena of enhancement, attenuation, and variability of a chemical substance. Similarly, why does he not explain how the single “lytic principle”, or chemical substance secreted by the bacterium, is successively regenerated by such different bacterial species as *B. Coli*, *B. dysenteriae*, *B. paradysenteriae*, and *B. pestis*? Why it is not made clear how this principle, produced by the bacterium, possesses a specific antigenic character distinct from that of the bacteria with which it is regenerated? Why do we not find an explanation of the mechanism whereby the bacterium acquires a resistance to the chemical substance which it, itself, secretes? (d’Herelle 1930: 74; [Hervorhebungen im Original]).

Im folgenden Abschnitt wird an einem Beispiel dargelegt, dass die Kritik an d’Herelle nicht nur gegen seine Forschungsarbeit gerichtet war, sondern auch gegen seine Person. Um die Prioritätsfrage war eine Polemik entstanden, die einflussreiche Forscher über Jahre beschäftigte und in ihrer Beurteilung d’Herelles erheblich beeinflusst hatte. Zugleich wird deutlich, dass d’Herelle selbst viel zu einer Entwicklung beigetragen hatte, die ihn als Forscher immer mehr ins Abseits schob.

2.4.7 Der Widerstand gegen den Prioritätsanspruch

Zweifel an der Integrität

Die Zweifel an d’Herelles moralischer Integrität, die mit seinem unglückseligen Prioritätsanspruch auf die Entdeckung des Bakteriophagen zusammenhingen, erwiesen sich als immer belastender für seinen Ruf. Der Bakteriologe André Gratia, der Anfang der 1920er Jahre die Phagenforschung in den USA mitbegründet hatte, betrachtete schon früh die Beobachtungen von Twort und die von d’Herelle als zwei Manifestationen eines identischen Phänomens (Gratia 1921a; Gratia 1921b; vgl. auch Gratia, Jean-Pierre 2000). Bordet (1921: 745) hatte im gleichen Jahr zum Ausdruck gebracht, dass es nicht d’Herelle war, der als erster Wissenschaftler die Lyse mit einem Virus in Verbindung gebracht hatte, wobei er einräumte, dass d’Herelle zum Zeitpunkt seiner Entdeckung vermutlich noch nichts von Tworts Veröffentlichung wusste. Seine eigene Richtigstellung zur Entdeckerschaft der Bakteriolyse bezeichnete Bordet (1921: 747) als eine Verpflichtung: « [U]n devoir de reconnaître l’incontestable priorité de Twort », und er fügte hinzu, dass er keineswegs die Absicht hätte, dadurch die Leistung d’Herelles zu schmälern. Doch Bordet rückte durchaus mit gutem Grund Twort in ein vorteilhaftes Licht, denn dieser hatte in seiner Veröffentlichung von 1915 die Virusver-

mutung rasch verworfen und die später von Bordet übernommene Auffassung vertreten, dass es sich bei diesem Phänomen um eine vom Bakterium ausgehende Selbstauflösung handle (vgl. Bordet 1921: 746; Summers 1999: 72).

Gratia / Sinclair Lewis

Der Prioritätsstreit hätte mit Bordets Klarstellung des Sachverhaltes, die zeitlich mit Doerrs ähnlicher Darstellung zusammenfiel (vgl. Absch. 2.4.4), beigelegt werden können. Doch er sollte, nicht zuletzt wegen d'Herelles Hartnäckigkeit, noch während eines weiteren Jahrzehntes für kleinliche Auseinandersetzungen sorgen. Insbesondere Gratia entwickelte sich zu einem engen Vertrauten von Twort und zu einem erbitterten Gegner d'Herelles. Mit dem amerikanischen Schriftsteller Sinclair Lewis, der 1931 den Nobelpreis für Literatur unter anderem für seinen 1926 erschienenen Roman *Arrowsmith* erhalten hatte, kam es zu einem befremdenden Schriftwechsel in dieser Frage (vgl. Twort, Antony 1993: 204 ff.). In Lewis' Roman verzeichnet ein junger, idealistisch gesinnter Arzt mit der Phagentherapie grosse Erfolge (vgl. Absch. 3.2.1) Lewis hatte – was Gratia empörte – in einer kurzen Passage d'Herelle namentlich als Entdecker der Phagen bezeichnet. Dem Bakteriologen Twort gestand Lewis – durchaus zutreffend – lediglich zu, dass dieser an ein solches Prinzip⁶³ gedacht habe. Diese Auseinandersetzung verschärfte sich, als eine von der britischen Fernsehstation BBC wenig später als Film dramatisierte Version des Romans diese Darstellung wiederholte (vgl. Twort, Antony 1993: 205).

Zugunsten von d'Herelle sprach dessen Vermutung, dass Bakteriophagen stets eine vollständige Klärung des Bakterienlysates herbeiführen würden. Dies war bei Tworts Experiment nicht der Fall. Erst nach Beilegung des Streites wurde allgemein anerkannt, dass Lysate, etwa jene von Staphylokokken, auch noch bakterielle Zerfallsprodukte enthalten konnten.

1932 Klärung

Für die Tatsache, dass die Entdeckung der Bakteriophagen mit dem Namen d'Herelles verbunden wird, gab Schuurman bereits 1927 eine plausible Erklärung, mit der er zugleich dessen Prioritätsanspruch deutlich ablehnte:

Dass er [Twort] seine Entdeckungen nicht weiter ausarbeitete, und dass er das Wesen dieses lytischen Prinzipes verkannt hat, ist die Ursache, dass mit der Entdeckung des Bakteriophagen der Name *d'Herelles* verknüpft bleibt. Dass *Tworts* Prinzip nicht etwas anderes ist als der Bakteriophage, wie *d'Herelle* behauptet, steht jetzt fest (Schuurman 1927: 13; [Hervorhebungen im Original]).

⁶³ Lewis (1925) spricht zunächst von einem „Prinzip X“, das in einer deutschen Übersetzung (Lewis 1929: 580 ff.) „Faktor X“ genannt wird.

Doch erst 1932 sollte es zu einer formellen Klärung der Phagenfrage kommen. Die beiden Konfliktparteien wählten einem Vorschlag d'Herelles folgend jeweils einen Experten ihrer Wahl.⁶⁴ Die Gutachter kamen nach Überprüfung des Sachverhaltes zu dem wenig überraschenden Schluss, dass es sich bei Tworts und d'Herelles Beobachtungen tatsächlich um ein und dasselbe Phänomen gehandelt hatte (vgl. Summers 1999: 80 f.; van Helvoort 1993: 87 f.). Von nun an konzentrierte sich d'Herelle auf die therapeutisch ausgerichtete Erforschung der Bakteriophagen. Van Helvoort (1993: 88) zufolge soll er später eingeräumt haben, dass Tworts Entdeckung mit dem von ihm beschriebenen Phänomen als identisch zu betrachten sei. In seiner Monographie von 1938 beharrte d'Herelle (1938: 15) allerdings auf der Feststellung, dass man zunächst durchaus habe bezweifeln können, dass den beiden Beobachtungen dieselbe Ursache zugrunde liege, und hielt noch immer die von Twort beobachtete Lyse für eine äusserst seltene Manifestation⁶⁵ der Bakteriophagie.

Die Kontroverse war entschieden, doch die Frage nach dem Entdecker der Bakteriophagen beschäftigt manche einige Autoren bis in die Gegenwart. Die Mikrobiologin Duckworth (1976: 793) hat mit einer Veröffentlichung zu diesem Thema die mittlerweile in Vergessenheit geratene Diskussion erneut angestossen. Sie kann jedoch die spekulative Frage, ob d'Herelle 1917 Tworts frühere Arbeit gekannt hatte oder nicht, ebenfalls nicht klären (Duckworth 1976: 799).

2.4.8 Gene und Bakteriophagen

1922 Muller

Auch wenn d'Herelle (1923: 178 ff.) von besonderen biologischen Eigenschaften der unsichtbaren Mikroben gesprochen hatte, ergab sich für ihn daraus noch keine Zuordnung der Mikrobennatur in den Grenzbereich von belebter und unbelebter Natur. In diese Richtung wies jedoch um jene Zeit eine Arbeit des amerikanischen Biologen Hermann J. Muller,⁶⁶ der sich von der Kontroverse um die Phagennatur unbeeindruckt zeigte. Muller rückte den Bakteriophagen und das mit ihm verbundene Phänomen der Bakteriophagie in die Nähe der Gene. Ausschlaggebend dafür war die von d'Herelle

⁶⁴ D'Herelle entschied sich für Flu, seinen früheren Vorgesetzten in Leyden.

⁶⁵ Aus diesem Grund hatte d'Herelle immer wieder betont, dass die Bakteriophagie in seinen Experimenten zu einer vollständigen Lyse geführt hatte, und nicht nur zu einer partiellen, wie sie sich in Tworts Untersuchung manifestiert hatte.

⁶⁶ Vgl. Muller; Internet-Link: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/holdings/m/hjm-22.pdf> [Stand 2004-04-04]. Muller wurde 1946 für seine Entdeckung der mutagenen Wirkung von Röntgenstrahlen der Nobelpreis für Medizin verliehen.

vermutete Interaktion des Bakteriophagen mit einer Wirtszelle.⁶⁷ Muller (1922) ging davon aus, dass genetisches Material nicht nur eigene Syntheseprozesse steuerte, sondern auch befähigt war, die Synthese anderer Moleküle zu beeinflussen. Er streifte damit ein grundlegendes Verständnisproblem, das es zu lösen galt, bevor ein biologisches Modell der Gene überhaupt zu erstellen war. Mit d'Herelles Ansatz eröffneten sich neue Möglichkeiten, um Lebensprozesse zu begreifen. Aufgrund der Befähigung zur fortlaufenden Vermehrung brachte Muller den Bakteriophagen mit dem Gen in Verbindung:

It fulfills, then, the definition of an autocatalytic substance, and although it may really be of very different composition and work by a totally different mechanism from the genes in the chromosomes, it also fulfills our definition of a gene. But the resemblance goes further – it has been found by Gratia that the substance may, through appropriate treatments on other bacteria, become changed (so as to produce somewhat different effect than before, and attack different bacteria) and still retain its self-propagable nature (Muller 1922: 49).

Mullers Arbeit macht auch deutlich, dass es schon Anfang der 1920er Jahre Stimmen gab, die sich für die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit zur Klärung grundlegender genetischer Fragen aussprachen. Muller zögerte nicht, seine noch hypothetischen Erwägungen von einer Konzeption abzuleiten, die ebenfalls noch nicht erhärtet war:

That two distinct kinds of substances – the d'Hérelle substances and the genes – should both possess this most remarkable property of heritable variation or 'mutability', each working by a totally different mechanism, is quite conceivable, considering the complexity of protoplasm, yet it would seem a curious coincidence indeed. It would open up the possibility of two totally different kinds of life, working by different mechanisms. On the other hand, if these d'Hérelle bodies were really genes, fundamentally like our chromosome genes, they would give us an utterly new angle from which to attack the gene problem. They are filterable, to some extent insoluble, can be handled in test tubes, and their properties, as shown by their effects on the bacteria, can then be studied after treatment. It would be very rash to call these bodies genes, and yet at present we must confess that there is no distinction known between the genes and them. Hence we cannot categorically deny that perhaps we may be able to grind genes in a mortar and cook them in a beaker after all. Must we geneticists become bacteriologists, physiological chemists and physicists, simultaneously with being zoologists and botanists?" (Muller 1922: 49 f.; Hinweis von: Abedon 2000: 481).

⁶⁷ Van Helvoort (1993: 36) gibt hier einschränkend zu bedenken, dass Muller die Bakteriophagen, die er auch als d'Herellesche Körper oder Substanzen bezeichnete, in seiner Veröffentlichung von 1922 nicht mit dem Begriff ‚Virus‘ verband und auch d'Herelles Interpretation der Phagennatur nicht kommentierte.

Die Bestätigung der Lysogenie

Das Phänomen der Lysogenie, das schon Bordet beschäftigt hatte, war erst mit der Entstehung und Entwicklung molekulargenetischer Denkweisen und Techniken zu erklären. In den 1930er Jahren leistete das russisch-französische Ehepaar Elisabeth und Eugène Wollman, die beide am Pasteur-Institut wirkten, einen entscheidenden Beitrag, indem sie im Experiment zeigen konnten, dass Phagen zwischen infektiösem und nicht-infektiösem Zustand alternieren können (vgl. Wollman 1936). Der Franzose André Lwoff (vgl. Lwoff/Gutmann 1950) erweiterte in den 1940er Jahren die Versuche der Wollmans und zeigte, dass Bakteriophagen in lysogenen Bakterien zunächst als Prophagen (« probactériophage ») weitervererbt werden, die sich zunächst wie eine nicht-pathogene Wirtszelle verhalten, was ihn an die Eigenschaften geschwulstbildender Zellen⁶⁸ erinnerte:

[A]près la pénétration du bactériophage dans une bactérie résistante, destinée à devenir lysogène, le probactériophage se comporte comme unité cellulaire normale non pathogène qui ne prendra un développement pathologique que sous l'effet d'une 'activation'. Ce développement dans une bactérie d'une particule devenant éventuellement 'maligne' rappelle par certains côtés la multiplication des cellules néoplasiques dans un organisme cancéreux » (Lwoff 1950: 737).

Noch in seiner späteren Nobelpreisrede⁶⁹ gab Lwoff seinem Erstaunen darüber Ausdruck, dass Bordet in den 1920er Jahren zwar die Befähigung der Bakterienzelle zur Produktion von Bakteriophagen mit genetischen Vorgängen aufgezeigt, diese nicht aber mit einer autonomen Struktur in Beziehung gebracht hatte:

Jules Bordet wrote in 1925: 'The faculty of producing bacteriophages is incorporated in the heredity of the lysogenic bacteria. It is inherent in the normal physiology of the bacterium.' Nevertheless, it is of interest to note that the great immunologist did not conceive that heredity might be linked to a structure. For Bordet, heredity was the perpetuation of an individual physiology. The 'The invisible virus of d'Hérelle does not exist. The intense lytic activity represents a pathological exaggeration of a normal function of the bacterium.' It seems strange to us today that such an eminent mind could have conceived of specific functions independent of any specific structure (Lwoff 1965).

⁶⁸ Lüdtkke (1999: 30 ff.) hat ausführlich dargelegt, dass die Auseinandersetzungen um die Virusnatur auch in der frühen Krebsforschung zum Ausdruck kamen, als manche Forscher aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen anfangen, Viren für die Entstehung von Tumoren verantwortlich zu machen. Auf dieses besondere Kapitel der frühen Virusforschung wird nicht weiter eingegangen, da sie nicht zur Zielsetzung der vorliegenden Arbeit beitragen.

⁶⁹ Lwoff erhielt 1965 den Nobelpreis für Medizin. Seine auch im Kontext der frühen Phagenforschung aufschlussreiche Nobelpreisrede ist online verfügbar; Internet-Link: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1965/lwoff-lecture.html> [Stand 2004-02-24].

Die zukunftsweisende Kooperation in der Phagenforschung über Disziplingrenzen hinaus entwickelte sich erst, als sich Fachrichtungen, die der Biologie zunächst wenig nahe standen, für genetische Fragen zu interessieren begannen.

2.5 Der Beginn der Molekularbiologie

Einführung

Noch in den 1930er Jahren schien man weit von einer Lösung des Rätsels der Phagennatur entfernt zu sein und in dieser noch immer heftig umstrittenen Frage keinen Konsens zu finden. Erst durch die Tatsache dass sich „Virusforscher Begriffe aus anderen Disziplinen (der Vererbungsforschung, der Biochemie und anderer Gebiete) zu nutze machten, um der Interpretationsprobleme Herr zu werden und die Positionen zu festigen, die sie in den Debatten jeweils vertraten“ (Lüdtke 1999: 60), bildete sich allmählich ein modernes Virusverständnis heraus. Damit wurde

eine Entwicklung eingeleitet, an deren Ende man die entlehnten Begriffe in einem theoretisch geordneten Verhältnis zueinander vorfindet, wie es in der modernen Fassung des Virusbegriffs zum Ausdruck kommt, ein Verhältnis, das jedoch das *Resultat* eines längeren Entwicklungsprozesses und nicht dessen Voraussetzung gewesen ist, der sich die Forscher erst Schritt für Schritt bewusst geworden wären. Zunächst wurde das ‚Virus‘ von einzelnen Forschern nur als etwas vermutet, das dem „Gen“, dem ‚Makromolekül‘ oder etwas anderem *ähnlich* sei, wobei es eine Frage freien Ermessens war, ob man sich von solchen allein auf konzeptioneller Ebene konstruierten Ähnlichkeitsverhältnissen leiten liess oder nicht (Lüdtke 1999: 60 f.; [Hervorhebungen im Original]).

D’Herelle schien zu Beginn der 1930er Jahre zu ahnen, dass die Bestätigung seiner Phagenthese Vertretern anderer Disziplinen würde gelingen können. Er selbst führte die Ablehnung noch immer auf die Unsichtbarkeit des Bakteriophagen zurück, auf ein Problem, das er selbst für unlösbar hielt (vgl. d’Herelle 1930: 98):

Let us merely recall that the science of physics has made such phenomenal progress during the last few years simply because physicists have commenced to study the invisible. [...] Why do not biologists decide to adopt a method which has been so successful with physicists? The effort required is not great, for they have only to study life as physiologists (d’Herelle 1930: 98).

Jene Wissenschaftler, die – wie sich rückblickend feststellen lässt – im Begriff waren, mit den Erkenntnissen aus der Phagenforschung die moderne Molekularbiologie zu begründen, zeigten für die Phagentherapie kein Interesse. Die sich neu formierende Gruppe soll, so Ellis später, andere Ziele verfolgt haben: "From the beginning, our interest was in growth processes, and not in classifying different ‚races‘ of phage, or in finding medical uses for them“ (Ellis; in: Cairns 1966: 57). Die Natur des Gens, das mit

den Phagen in enger Beziehung zu stehen schien, war für diese theoretisch ausgerichteten Phagenforscher das vordringlich zu lösende Kernproblem der Biologie.

Die nachfolgenden Abschnitte vermitteln einen Überblick zu dieser Entwicklung und orientieren sich dabei auch an einzelnen Erinnerungen von Zeitzeugen, ohne den Anspruch auf eine kritische Durchleuchtung der einzelnen Schritte zu erheben. Es geht vielmehr darum, anzudeuten, auf welchen Wegen sich die Virusnatur, die im Zentrum der frühen Phagenforschung stand, nach und nach enträtselte.

2.5.1 Die Morphologie der Phagen

In den 1930er Jahren erfüllte sich die von Muller schon 1922 geäußerte Hoffnung auf eine interdisziplinäre Annäherung an die Phagenfrage, zu der vor allem der Physiker Max Delbrück entscheidende Beiträge leisten sollte. Noch immer waren damals

die meisten Virusforscher nicht geneigt, Viren eine biologische Eigenart zuzubilligen. Ihnen schien sich von Untersuchungen bakteriologischer Art ein kontinuierlicher, bruchloser Übergang zur Virusforschung und umgekehrt herstellen zu lassen (Lüdtke 1999: 45).

Muller hatte seinerzeit schon die Auffassung vertreten, dass die von d'Herelle beschriebenen Partikel mit den Genen identisch sein könnten, und damit das vom dänischen Biologen Wilhelm Johannsen (1909) geprägte Konzept des Gens erweitert. An die Stelle einer nicht-morphologischen Eigenschaft trat nun die Idee einer korpuskularen Natur des Gens (vgl. Muller 1922: 49 f.). Es handle sich, so Muller, um ultramikroskopisch kleine Einheiten, was er folgendermassen begründete: Mit den genetischen Untersuchungen an der Fruchtfliege *Drosophila* sei inzwischen bestätigt worden, dass sich die verschiedenen Gene an spezifischen Abschnitten der Chromosomen befanden. Da es sich um Hunderte von Genen handeln müsse und die Chromosomen gerade noch lichtmikroskopisch sichtbar seien, müsse man davon ausgehen, dass das einzelne Genpartikel jenseits dieser Wahrnehmungsschwelle des Auges liege.

Strahlenbiologische Experimente

Muller gelang 1926 ein wichtiger Schritt zur Bestätigung seiner Vermutungen zur Gen-Lokalisation: Er entdeckte, dass Röntgenstrahlen das Erbgut veränderten und dies zu Mutationen führte (Muller 1927). Jene Wissenschaftler, die wie d'Herelle von der mikrobiellen Natur des Virus überzeugt waren, sahen, so Lüdtke,

im Rückgriff auf den Gen-Begriff der Vererbungsforschung eine Möglichkeit, das ihnen von ihren Kontrahenten vorgehaltene Argument zu entkräften, dass sich die Winzigkeit der filtrierbaren Viren mit der Komplexität und Qualität der Organisation nicht vereinbaren lasse, die gemeinhin als Merkmale von Lebewesen galten. [...] Die These, dass das Virus dem Gen ähnlich sei, schien nun solche Fragen gegenstandslos zu machen: So klein Gene auch sind, Vererbungsforscher sprachen ihnen den Rang von Lebenseinheiten zu. Sie wurden nicht nur als blosse Bestandteile der Zellsubstanz, sondern als eine Fundamenteigenschaft der lebendigen Substanz dargetan (Lüdtke 1999: 63 f.).

Die Immunologen und Bakteriologen, die sich im Einflussbereich von Bordet und anderen Gegnern d'Herelles befanden, nahmen von den Fortschritten auf dem Feld der noch jungen molekularen Genetik jedoch kaum Kenntnis. Sie glaubten noch in den 1940er Jahren, dass es sich beim Bakteriophagen um ein komplexes bakterielles Produkt handelte (vgl. Absch. 3.2.2).

2.5.2 Genetische Betrachtungen

Anlehnung an die Physik

Delbrücks Interesse an der Biologie wird oft mit einer Vorlesung mit dem Titel *Licht und Leben* in Verbindung gebracht, in der sich der dänische Physiker Niels Bohr (1933) zu Beginn der 1930er Jahre zu dem Verhältnis zwischen biologischen Vorgängen und physikalischen Prinzipien geäußert hatte (vgl. Schrödinger 2001: 13).⁷⁰ Bohr sprach von einem

Komplementaritätsverhältnis [...] das zwischen der für jede physikalische Analyse erforderlichen Unterteilung einerseits und so charakteristischen biologischen Phänomenen wie der Selbsterhaltung und der Fortpflanzung der Individuen andererseits besteht (Bohr 1933: 249).

Damit brachte er Ideen auf, die der Atomphysik entlehnt war (vgl. Bohr 1933: 245). Für Delbrück schien damit die Beziehung zwischen der Physik und der Biologie auf eine neue Grundlage gestellt worden zu sein (vgl. Delbrück; in: Cairns 1966: 21). Er schloss sich der Auffassung an, dass biologische Prozesse und damit die Struktur und Komplexität lebender Zellen nicht auf herkömmliche chemische oder physikalische Erklärungen reduziert werden könnten. Auch wenn Bohrs Übertragung einer physikalischen Vorstellung von Komplementarität auf biochemische Zusammenhänge wenig konkret war, nahmen Delbrück und andere Physiker doch die Herausforderung an, zum Prob-

⁷⁰ Delbrück selbst bezieht sich in seiner Nobelpreisrede (Nobelpreis für Medizin 1969) auf diesen Vortrag; Internet-Link: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1969/delbruck-lecture.html> [Stand 2004-03-17]. Über die Beweggründe Delbrücks, diesen Vortrag zu besuchen, vgl. Brock 1990: 118.

lem des Lebens Stellung zu nehmen, zu dem die Physik, so der deutsche Physiker Erwin Schrödinger (2001: 34), noch wenig beigetragen hätte.

Delbrücks Feststellung, wonach herkömmliche biologische Erklärungen zur Zellbiologie nicht mehr ausreichten, war gegen die noch immer von der Chemie bestimmte Fermentlehre gerichtet:

He [the physicist] may be told that the only real access of atomic physics to biology is through biochemistry. Listening to the story of modern biochemistry he might become persuaded that the cell is a sack full of enzymes acting on substrates converting them through various intermediate stages either into cell products or into waste products. The enzymes must be situated in their proper strategic positions to perform their duties in a well regulated fashion (Delbrück; in: Cairns 1966: 22).

Delbrück war Anfang der 1930er Jahre mit dem russischen Genetiker Nikolaj Timofejeff-Ressovsky in Kontakt gekommen, einem Mitarbeiter von Muller, womit man, wie der amerikanische Biophysiker Thomas F. Anderson (in: Cairns 1966: 63) in späteren Erinnerungen betonte, ein in den nachfolgenden Jahren massgeblich von Delbrück gestaltetes Neuland betrat. Timofejeff-Ressovsky hatte sich bereits zuvor zusammen mit dem deutschen Strahlenbiologen Karl Günter Zimmer mit den physikalischen Eigenschaften der Strahlen auseinander gesetzt, die in Fruchtfliegen Mutationen erzeugten. In wöchentlichen, in privatem Rahmen durchgeführten Diskussionen wurden grundsätzliche Fragen der quantitativen Biologie besprochen. Zusammen mit Zimmer und Timofejeff-Ressovsky postulierte Delbrück 1935, dass es sich beim Gen um eine fest umrissene, materielle Einheit handle, was an Mullers Idee einer Gleichsetzung des Bakteriophagen mit dem Gen erinnert.⁷¹ Es lag somit nahe, Phagen als Makromoleküle zu betrachten. Die Bedeutung dieser Hypothese wurde allerdings erst erkannt, als sie 1944 in Schrödingers (Schrödinger 2001: 89) berühmten Essay „Was ist Leben?“ Erwähnung fand. Eine Kernfrage bei der Erklärung elementarer Lebensvorgänge war das Problem der Vermehrung im subzellulären Bereich:

What sort of a thing is it, from the molecular point of view? What is the most elementary level upon which it can be observed? The answer to this question is that the cellular level is the most elementary level. There is a variety of approaches to this question, but none of these leads essentially below the cellular level (Delbrück; in: Cairns 1966: 13).

⁷¹ Diese gemeinsame Arbeit wurde gelegentlich etwas abwertend als das ‚Grüne Pamphlet‘ oder ‚Dreimännerwerk‘ bezeichnet, da, wie Zimmer (in: Cairns 1966: 37) im Rückblick vermutete, interdisziplinäre Teamarbeit unter deutschen Wissenschaftlern noch ungewohnt war.

Delbrück hielt die Reproduktion bakterieller Viren aufgrund ihres exponentiellen Wachstums im Vergleich zu der zellulären Vermehrung für einen wesentlich komplexeren Prozess, denn:

A single virus particle will enter a bacterial cell and twenty minutes later several hundred virus particles identical with the one which infected the cell may be liberated. [...] Moreover, the complexities of sexual reproduction and of recombination are not eliminated by going to this seemingly elementary level (Delbrück; in: Cairns 1966: 13 f.).

Lüdtke (1999: 63 f.) gibt in diesem Kontext zu bedenken, dass die Ähnlichkeit des Virus mit einem Gen oder einem Molekül Ende der 1930er Jahre noch von etlichen Forschern abgelehnt wurde. Auch d'Herelle, der sich, so Summers (1999: 182), mit dieser Frage experimentell nie befasst hatte, bekundete Mühe mit den sich entwickelnden Grundgedanken der molekularbiologischen Forschung. Während es ihm noch immer nicht gelungen war, in der Bakteriologie Anerkennung und Unterstützung für seine Erklärung der Virusnatur zu finden und Phagen in der Medizin als Heilmittel zu etablieren,⁷² waren Exponenten der modernen Virusforschung im Begriff, den Bakteriophagen auf ein biologisches Modellsystem zu reduzieren.

2.5.3 Phagen als molekulare Studienobjekte

Phagengenetik

Die Hoffnungen, die Delbrück mit der experimentellen Untersuchung der Phagen verband, beruhten auf deren Befähigung, in die Vermehrungsprozesse der Wirtsbakterien einzugreifen und diese zur eigenen Vervielfältigung zu nutzen:

In fact, it seems that this is what happens: the virus particle which enters the bacterium commandeers the assimilatory apparatus of the bacterium. The primary products of assimilation, instead of being used to make bacterial substance, are used largely or exclusively to make virus particles of the type that enter (Delbrück; in: Cairns 1966: 14).

Es gab noch ein weiteres, praktisches Interesse an der Verwendung von Phagen als ein genetisches Modellobjekt, denn der grosse Vorteil der Phagen- und Bakteriengenetik gegenüber der klassischen Genetik war, dass die Vermehrungszyklen kurz waren; sie lagen in der Grössenordnung von etwa 30 Minuten. Änderungen im Erbgut der Bakterien, die durch die Phagen bewirkt wurden, konnten dadurch im Experiment auf ein-

⁷² Abgesehen von der Sowjetunion, wo sich eine Durchsetzung der Phagenbehandlung abzeichnen begann (vgl. Absch. 3.1.5).

fache Weise beobachtet werden. Unklar war, was das Virus befähigte: "[T]o shunt the utilization of assimilatory products into its own channels" (Delbrück; in: Cairns 1966: 14). Delbrück schlug unter anderem vor, mit radioaktiven Markiersubstanzen zu arbeiten, um die Übertragung von Teilen des genetischen Materials der Wirtszelle in das Virus zeitlich zu bestimmen. Der Modellcharakter der Wechselbeziehung zwischen den Phagen und ihren spezifischen Bakterien erschloss sich anknüpfend an solche Gedanken Schritt für Schritt. Die lebende Zelle war für Delbrück viel mehr als ein lediglich „mit Enzymen gefüllter Sack“, womit er Anderson zufolge (in: Cairns 1966: 63) die Voraussetzungen zur Klärung der Kontroverse um die Phagennatur schuf: "[A] little green island of logic in the mud-flat of conflicting reports, groundless speculations, and heated but pointless polemics that surrounded the Twort-d'Herelle phenomenon".

Der genetischen Phagenforschung sollte schliesslich auch der Beweis von d'Herelles These zur Natur des Phagen gelingen. Die Idee der klinischen Nutzbarmachung der Phagen verlor hingegen immer mehr an Boden. Jener Bereich der Phagenforschung, der d'Herelles grösstes Anliegen war, geriet bald ganz aus dem Blickfeld der Bakteriologen. Nur noch wenige Forscher beschäftigten sich, wie darzustellen sein wird, ernsthaft mit ihm. Der Molekularbiologe Stent räumte später zwar ein, dass Bakteriophagen zunächst eine herausragende Rolle in der Bakteriologie gespielt hatten, doch

this glamour had begun to tarnish, since the widely propagandized control of bacterial diseases by means of bacteriophages had failed to materialize. But as interest in the practical application of bacteriophages waned, interest in them as tools for fundamental biological studies waxed (Stent; in: Cairns 1966: 5).

Phagen waren für jene, die sich damals als moderne Forscher verstanden, zum Instrument geworden; die praktische Bedeutung ihrer noch immer unbestätigten antibakteriellen Wirkung war für sie kein Thema.

1932 Schlesinger

Wichtige Impulse hatte Delbrück von Schlesinger erhalten, der vorgeschlagen hatte, Phagen als einfache Modellsysteme zur Erforschung elementarer Lebensvorgänge zu verwenden. Schlesinger bestimmte wichtige physikalische Daten durch Ultrazentrifugation und mit Hilfe von Methoden, die von dem australischen Bakteriologen Frank Macfarlane Burnet⁷³ bei der Aufdeckung der Befähigung der Wirtszelle zur Phagen-Adsorption entwickelt worden waren (vgl. Burnet 1934: 339 f.). Auf diese Weise konnte Schlesinger (1933: 775) Partikelgrösse und spezifisches Gewicht der Bakteriophagen bestimmen. Als entscheidende Leistung gilt seine chemische Analyse reiner Phagen-

⁷³

Burnet erhielt 1960 den Nobelpreis für Medizin.

filtrate, die ergab, dass Phagen zu ungefähr gleichen Teilen aus DNA und Protein bestehen (vgl. Schlesinger 1934). Ausserdem vermochte er Phagen mit Hilfe des Dunkel-feldmikroskops als weisse Flecken darzustellen und so zu zeigen, dass ihre Zahl tatsächlich mit der Bildung der Plaques auf einem Nährboden korrelierte. Für den Schweizer Molekularbiologen Edward Kellenberger (1995: 10) war – in Übereinstimmung mit Stents Einschätzung - Schlesinger von herausragender Bedeutung für die molekularbiologisch ausgerichtete Phagenforschung; er stellt Schlesingers zunächst kaum beachtete Befunde in ihrem Rang mit den Beiträgen von Delbrück auf eine Stufe.

1935 Stanley

1935 machte der amerikanische Biochemiker Wendell M. Stanley⁷⁴ eine die Wissenschaft der Virologie erneut verunsichernde Entdeckung, als es ihm gelang, das Tabakmosaikvirus zu isolieren und als kristallisiertes Protein darzustellen (vgl. Stanley 1935). Nun musste man an davon ausgehen, dass Viren eine Form annehmen konnten, die bisher lebloser Materie vorbehalten gewesen war. Ein Agens mit Lebensmerkmalen konnte zugleich chemische Eigenschaften aufweisen. Das Virus bot sich nach Lüdtke jetzt

als etwas dar, das sich in allen Eigenschaften wie ein chemisch reiner Eiweissstoff verhielt, was dem Verständnis des Virus als eines Lebewesens zuwiderlief. Isolierten Eiweissmolekülen liessen sich ja die Fähigkeit zur Ernährung, Vermehrung, Vererbung und Anpassungsfähigkeit absprechen (Lüdtke 1999: 66).

Für jene Forscher, die schon immer der Auffassung gewesen waren, dass es sich beim Virus um eine lebende Einheit handelte, bedeutete Stanleys Leistung kein Anlass zur Revision ihrer Sichtweise, sondern war vielmehr: „[A]n event of great heuristic impact“ (Stent; in: Cairns 1966: 5). Nach van Helvoort (1993: 38 f.) konnte nun eine neue Position eingenommen werden, denn weder die Vorstellung eines zellulären Ursprungs des Virus noch jene seiner biologischen Eigenständigkeit hatte obsiegt. Damit war es möglich geworden, das Virus als ein experimentelles Modellsystem zu betrachten:

[A] self-reproducing object like a virus can be crystallized as if it were so much sodium chloride gave momentum to the notions that viruses, as ‚living molecules‘, ought to be a most favorable experimental material for unravelling the physical basis of biological self-reproduction (Stent; in: Cairns 1966: 5)

Die von Stanleys Erkenntnissen ausgelöste Diskussion hatte zur Folge, dass sich die bisherigen Erklärungen der Virusnatur in gewisser Hinsicht anzunähern schienen, denn

⁷⁴

Stanley erhielt 1946 zusammen mit Northrop den Nobelpreis für Chemie.

„[s]tofflich gesehen sind sowohl Enzyme als auch Viren Eiweisse, wenn auch mit unterschiedlichem Molekulargewicht, und Viren sind Eiweisskörper mit einem RNA- oder DNA-Anteil, jedoch kein [...] Enzym“ (Lüdtke 1999: 67). Die Konsequenz, die sich daraus ergab, leitete die letzte Phase der Entwicklung ein, in deren Verlauf die strittigen Fragen um die Virusnatur gelöst wurden. Nun war man der Bestätigung der korpuskularen Viruseigenschaft und der Verwerfung der Enzymhypothese nahe kommen, auch wenn sich die Struktureigenschaft der Phagen erst später im Elektronenmikroskop optisch manifestierte.

2.5.4 Die interdisziplinäre Klärung der Phagennatur

One-Step Growth

Ende der 1930er Jahre leistete Delbrück (1939) zusammen mit Emory L. Ellis mit dem sogenannten *One-Step-Growth-Experiment*⁷⁵ einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Virusfrage (vgl. Abbildung 1). Er infizierte Kolonien von *Escherichia* mit T4-Phagen, um damit eine Lyse einzuleiten, die sie dann in festgelegten zeitlichen Abständen durch Verdünnung der Suspension unterbrachen. Die erhaltenen Proben wurden auf Bakterienrasen verteilt, um die Phagengeneration durch Zählen der Plaques zu messen. Auf diese Weise fanden die Forscher heraus, dass im Verlaufe einer Latenzperiode, während der sich die Phagen im Innern der Bakterienzelle vermehren, die Zahl der Plaquebildenden Einheiten für die ersten 24 Minuten konstant blieb. Danach kam es jeweils zu einem plötzlichen Anstieg der Plaques, da sich die mit Phagen infizierten Bakterien aufzulösen begannen, bis nach dieser Anstiegsphase von zehn Minuten ein Plateau erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Bakterien infiziert; somit wurden auch keine neuen Phagen mehr gebildet, und der Phagentiter blieb danach konstant. Das Verhältnis zwischen der Zahl der zu Beginn mit Phagen infizierten Bakterien und der Zahl der Phagen am Plateau entspricht, wie man seither weiss, dem Vermehrungsfaktor (Stossgrösse; *burst size*). Beim Experiment von Delbrück/Ellis betrug die Stossgrösse etwa 100. Jede Bakterienzelle bildet nur eine Plaque, da die freigesetzten Phagen dicht beieinander liegen.

⁷⁵ Ellis/Delbrück sprachen statt von '*one-step growth*' auch von einem "single 'cycle' of growth (infection, growth, burst)" (Delbrück 1939: 376).

Abbildung 1: One-step growth (Delbrück u. Ellis)

aus: Delbrück 1939: 376

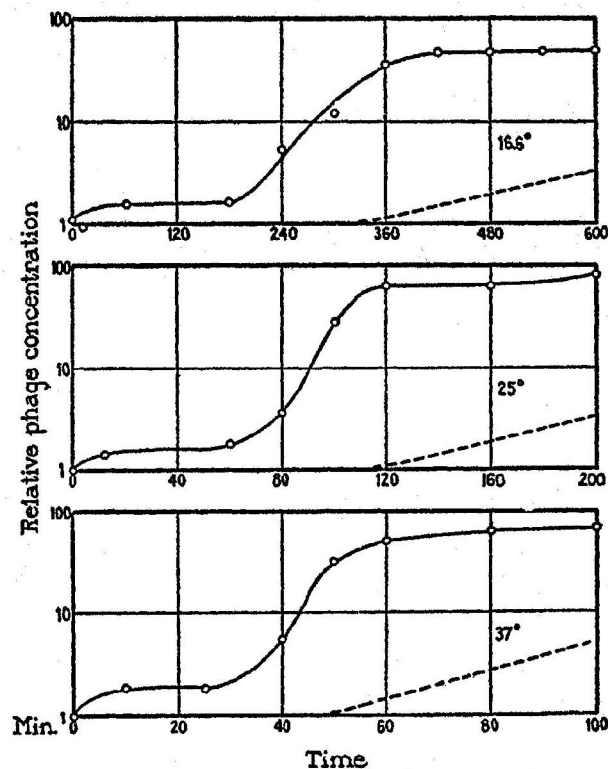


FIG. 3. One-step growth curves.

A suitable dilution of phage was mixed with a suspension of bacteria containing 2×10^8 organisms per cc. and allowed to stand at the indicated temperature for 10 minutes to obtain more than 90 per cent adsorption of the phage. This mixture was then diluted 1:10⁴ in broth, and incubated. It was again diluted 1:10 at the start of the first rise to further decrease the rate of adsorption of the phage set free in the first step. The time scales are in the ratio 1:2:6 for the temperatures 37, 25, and 16.6°C. $\log P/P_0$ is plotted, P_0 being the initial concentration of infective centers and P the concentration at time t . The broken line indicates the growth curve of the bacteria under the corresponding conditions.

Letzter Widerstand gegen die Virushypothese

Die Vorgänge im Inneren der Bakterienzelle während der Phagenvermehrung waren aber damit noch nicht geklärt. Entscheidende Beiträge wurden erst wesentlich später geleistet, als die Molekularbiologen Martha Chase und Alfred D. Hershey nachwiesen, dass nur die DNA der Phagen in die Wirtszelle gelangt (vgl. Absch. 2.5.5).

Anfang der 1940er Jahre war die von d'Herelle begründete Konzeption des Bakteriophagen Ausgangspunkt und Leitthese der molekulargenetisch orientierten Forschung, während sie noch immer von einer Mehrheit renommierter Bakteriologen und Immunologen abgelehnt wurde, wie auch das in einem folgenden Abschnitt zu besprechende Gutachten von Krueger/Scribner von 1941 belegt (vgl. 3.2.2). Van Helvoort (vgl. 1992

sowie 1993 und 1994) hat in mehreren Arbeiten aufgezeigt, wie sich die Vorstellung von einem filtrierbaren Virus aus dem konventionellen mikrobiologischen Kontext löste und sich zu einer Leitidee einer physikalisch-chemisch orientierten und interdisziplinär ausgerichteten Forschung entwickelte. Dank immer ausgereifterer Methoden und Techniken und durch die Beiträge unvoreingenommener Wissenschaftler wurde der Bakteriophage immer mehr als normales Virus anerkannt, das sich von anderen Viren lediglich durch die Besonderheit seiner bakteriellen Wirtsbeziehung unterschied.

Doch noch immer kam es zu scharfen Auseinandersetzungen um die Phagennatur, so etwa zu jener zwischen Delbrück und dem amerikanischen Biochemiker John Howard Northrop, der gegen Ende der 1930er Jahre die Mechanismen der Phagenbildung experimentell untersuchte (vgl. Northrop 1938). Er hatte sich einen Namen auf dem Gebiet der Enzymforschung gemacht und betrachtete den Phagen – in Übereinstimmung mit Bordet und anderen – als ein bakterielles Enzym (vgl. Absch. 2.4.5). Die Kontroverse zwischen dem noch wenig bekannten Delbrück und dem respektierten Wissenschaftler Northrop wurde von van Helvoort eingehend untersucht (1993: 116 ff.; vgl. auch van Helvoort 1992) und als: “[C]onflict between two paradigms or research styles“ betrachtet (van Helvoort 1993: 119). Die Diskussion entwickelte sich zwischen einem der Tradition verpflichteten Chemiker, der über viel Erfahrung auf dem Gebiet der Enzymforschung verfügte, und einem Physiker, der Bakteriophagen als einfache Moleküle mit einer Befähigung zur Selbstvermehrung verstand (van Helvoort 1993: 149).⁷⁶

Elektronenmikroskopie

Delbrücks Vorstellungen von der Phagenadsorption auf der Oberfläche der Bakterienzelle und der Freisetzung einer neuen Phagengeneration fanden in den frühen 1940er Jahren auch elektronenmikroskopisch ihre Bestätigung, als Ruska „die Sichtbarmachung der bakteriophagen Lyse im Übermikroskop“ (Ruska 1940: 45) gelang. Nun waren Phagen, insbesondere die am häufigsten untersuchten T-Phagen, nicht länger ein abstraktes, symbolisches Konzept, sondern ein konkretes Objekt mit einer individuellen Morphologie (vgl. Anderson; in: Cairns 1966: 77). Anderson betont jedoch, dass mit

⁷⁶ Van Helvoort (1993: 14) ist der Auffassung, dass sowohl Northrop als auch Delbrück spezifische theoretische Bezüge geschaffen hätten: "Each of these contexts was built up from a specific research problem, the formation of bacteriophage, legitimizing the choice of the research problem, the aims, the methods of quantifying bacteriophage, the guidelines for performing experiments, and the specific explanation of important phenomena (observations) from bacteriophage research. [...]the emphasis was on theoretical notions *and* experiments, and it is therefore more appropriate to speak of Northrop's and Delbrück's respective *research styles*"; [Hervorhebungen im Original].

den ersten elektronischen Aufnahmen die Ungewissheit über die Virennatur keineswegs behoben war:

With the aid of Einstein's logic, as purveyed by d'Herelle, most workers were convinced that viruses are at least particulate, rather than non-particulate (whatever *that* may be), and our electron micrographs amply confirmed this conviction [...] but we wrote, 'while no harm is done by calling viruses 'molecules', such a terminology should not prejudice our views regarding the biological status of the viruses, which has yet to be elucidated' (Anderson; in: Cairns 1966: 66; [Hervorhebung im Original]).

Nach Lüttke (1999: 52) schien der Einsatz des Elektronenmikroskops „das Bild von der Virusnatur eher zu trüben als zu schärfen“, und 1943 zeigte Delbrück, der inzwischen Rockefeller-Stipendiat am kalifornischen Caltech (*California Institute of Technology*) geworden war, zusammen mit Luria, dass Bakterien durch eine Spontanreaktion gegenüber Phagen resistent werden können. Damit wurde d'Herelle (1917: 375) widersprochen, der diese Eigenschaft zuerst als eine ‚Gewöhnung‘ (« par accoutumance ») an den Bakteriophagen interpretiert hatte. Mit den neuen Erkenntnissen über die Mutationsfähigkeit der Bakterien eröffnete sich auch der Weg zu ihrer genetischen Bestimmung. Diese Veröffentlichung (Luria 1943) gilt aus diesem Grund als ein erster Meilenstein in der Molekularbiologie.

Delbrücks Konzept

Delbrück 1944 setzte sich mit einer weiteren, für die molekularbiologische Zusammenarbeit wichtigen Bestimmung durch (vgl. Anderson; in: Cairns 1966: 73): Er bestand darauf, dass künftig die gemeinsame Aufmerksamkeit nicht nur auf die Phagen des T-Typs zu beschränken wäre, sondern auch auf einen einzigen Wirt, auf das Bakterium *Escherichia coli B* und seine Mutanten. Mit dieser thematischen Fokussierung und Vereinheitlichung des Forschungsprogramms und dem Beginn einer internationalen Zusammenarbeit erlangten die Phagen ihren zentralen Platz in der modernen Mikrobiologie. Delbrück initiierte um jene Zeit die Phagen-Workshops in Cold Spring Harbor, die von 1945 bis 1971 jährlich stattfanden. Die Idee der Phagentherapie kam selbst hier nicht auf die Agenda. Nach Kellenberger hatten sich zwar noch bis 1940 zahlreiche Veröffentlichungen mit dieser Behandlungsmethode befasst, doch ihr Ende war, so Kellenberger, noch vor der Verbreitung der Antibiotika besiegelt, denn: "[A]ny hope of such a use had been given up and phage research was no longer ‚in‘. This attitude worsened, when sulfamides and penicillin were discovered in the later forties" (Kellenberger 1995: 10).

Die Grundlagen des Virusbeweises

Anfang der 1940er Jahre war man sich noch uneinig, ob es sich bei den Phagen um Viren handelte. Die an Phagen interessierten Molekularbiologen verfügten jedoch über ausreichende Voraussetzungen zur Klärung jener Streitfrage, die d'Herelle trotz seiner unermüdlichen Überzeugungsversuchen zuvor nicht hatte zu seinen Gunsten entscheiden können. Die endgültige Bestätigung seiner These, die mit seinem Lebensende zusammenfiel, sollte ohne seine Beteiligung erfolgen.

2.5.5 Die Leistung der Phagen-Gruppe*Delbrücks Integrationsleistung*

Die konzeptionelle Leistung Delbrücks ist nicht zu bestreiten. Um die Phagen-Gruppe, die als Wegbereiter der modernen Molekularbiologie gilt, ranken sich jedoch zahlreiche Mythen und Legenden, die die Verdienste und Beiträge anderer Wissenschaftler gelegentlich in den Hintergrund drängen.⁷⁷ Der Wissenschaftshistoriker Hans-Jörg Rheinberger bezeichnet im Rückblick manches, was über die Phagen-Gruppe geschrieben worden war, als „romantische‘ Erzählung‘“ (Rheinberger 1995: 12). Kellenberger vergleicht die Gruppe mit einer Kirche mit den „Bischöfen Delbrück, Luria und Hershey“, wobei Delbrück als *primus inter pares* die Rolle des „Papstes“ innegehabt habe (Kellenberger 1995: 11). Kellenberger macht darauf aufmerksam, dass sich damals selbst die Geldgeber für eine Grundlagenforschung begeistern konnten, die nicht unmittelbar zweckorientiert war, und führt dies auf Delbrücks Begeisterung zurück, die sich auch auf andere übertrug:

The scientific community, particularly the funding agencies of the USA, apparently shared the contagious enthusiasm of Delbrück, and they supported a fundamental research of which no direct application could be seen (Kellenberger 1995: 11).

Forschende, die sich neu in das Gebiet der Phagenforschung wagten, bezogen sich auf den Ruf und die Leistungen der inzwischen in der Grundlagenforschung fest verankerten Phagen-Gruppe. Kellenberger unterstreicht, wie bedeutsam der unterstützende Zusammenhalt innerhalb dieses Arbeitsfeldes war.⁷⁸

⁷⁷ Kellenberger (1995: 15) betont, dass bis heute nicht alle Biologen in Delbrück den vorrangigen Begründer der Molekularbiologie sehen.

⁷⁸ Für Rheinberger (1995: 14) gehören zu den molekularbiologischen Legenden, die die Phagen-Gruppe stets umgaben, auch jene, wonach die Arbeit der vor allem von der Rockefeller-Stiftung unterstützten Gruppe zunächst kaum wahrgenommen worden sei: Vielmehr hätten sich schon 1945 andere Forschergruppen auf sie bezogen.

The cohesion and mutual support within the international 'phage group' [...] was very important in maintaining the courage for following the chosen road without succumbing to the lack of recognition by the scientific community. I personally had the invaluable advantage of already being well established in the more fully accepted field of electron microscopy, with applications in conventional areas of biology, like cytology and some others [...] that facilitated the introduction of this 'esoteric' field of phage research (Kellenberger 1995: 11).

Dank der Fokussierung konnten die Ergebnisse verschiedener Forschungszentren miteinander verglichen werden. Zum Leitthema wurde die biologische Replikation der Phagen. Damit aber ging es um den bereits von d'Herelle in seinen Grundzügen beschriebenen Prozess der bakteriellen Lyse und die Freisetzung einer neuen Phagen-generation, und zwar auf molekularer Ebene. Unter dem Diktum von Delbrück beschränkte sich die Phagen-Gruppe, nicht ganz widerspruchsflos, auf die experimentelle Arbeit mit wenigen Phagentypen:

Delbrück insisted that we concentrate our attention on the activity of a set of seven phages on the same host, the famous *E. coli* strain B and its mutants, in nutrient broth at 37° C. He wanted everyone to work under these standard conditions, but [...] some of us were somewhat rebellious (Anderson; in: Cairns 1966: 73; [Hervorhebung im Original]).

Vorrangiges Ziel war, zunächst fundamentale Problemstellungen im Zusammenhang mit den Phagen zu klären. Folglich erstaunt nicht, dass sich die moderne Phagenforschung nicht mit der Phagentherapie und ihren noch wenig überzeugenden Ergebnissen befassen wollte.

Delbrücks herausragende Leistung beruhte nach Rheinberger (1995: 12) auf der Fähigkeit, „aus seinem Phagensystem eine *Community*-formierende Veranstaltung zu machen“.⁷⁹ Delbrück selbst verfolgte darüber hinaus ganz andere Ziele als d'Herelle, der sich seinerzeit vorgenommen hatte, Epidemien erfolgreich zu bekämpfen. Delbrück war nach Brock (1990: 120 f.) weniger am Phänomen der Bakteriophagie interessiert als an der Tatsache, dass es bakterielle Viren gab, deren Natur sich durch die Erforschung ihrer Vermehrung erschloss. Er wollte untersuchen, ob und inwiefern physikalische Gesetze in der Biologie gültig seien (Fischer; in: Honnefelder 2001: 106). Delbrücks direkter Bezug zur Quantenmechanik führte allerdings, so Rheinberger (in: Honnefelder 2001: 122) zu Überlegungen, die im Rückblick als „romantische Träume

⁷⁹ Von einer vergleichbaren Leistung berichtet der amerikanische Wissenschaftsforscher Gerald Holton in einer Abhandlung über den österreichischen Physiker Ernst Mach. Diesem sei es gelungen, „Mitsstreiter für seinen Kampf gegen etablierte Opponenten“ zu gewinnen, und „[d]er europäischen Tradition folgend baute er nicht nur ein Denksystem, sondern auch ein Netzwerk von Anhängern auf. Und tatsächlich trug die Kombination dieser beiden Elemente wesentlich dazu bei, dass Mach eine so bedeutende Rolle in der Geschichte des modernen Denkens einnahm“ (Holton 2000: 63).

über eine Qualität des Lebens jenseits von Physik und Chemie“ bezeichnet werden könnten.

1944 Avery; 1952 Hershey/Chase

Zeitgleich mit den Untersuchungen der jungen Phagen-Gruppe führte der kanadische Bakteriologe Oswald T. Avery 1944 biochemische und bakteriologische Untersuchungen an Pneumokokken durch. Er fand heraus, dass nicht das Protein, sondern die Nukleinsäure der Zelle die genetische Information der Lebewesen trägt (vgl. Avery 1944). Er definierte damit eine vom britischen Mikrobiologen Frederick Griffith 1928 beschriebene transformierende⁸⁰ Substanz, die von Bakterien aus deren Umgebung aufgenommen werden konnte (vgl. Griffith 1928).⁸¹ Die Brücke zwischen Phagenforschung und der in der Biochemie angesiedelten Proteinforschung schlugen 1952 Hershey/Chase, die mit Phagen als Träger genetischer Information und mit radioaktiv markierten Proteinen bewiesen, dass nach der Infektion von *Escherichia Coli*-Bakterien mit dem Phagen T2 nur die Phagen-DNA in die Bakterienzelle gelangt, nicht aber die Proteinhülle (vgl. Hershey 1952).⁸² Folglich musste die für die Vermehrung des Phagen wichtige Information in seiner DNA enthalten sein. Nach einer späteren Darstellung Stents war man sich von nun an einig darüber, dass die DNA des Phagen alleine Trägerin des Erbmateriels war:

In 1952 the [phage group] gathered [...] near Paris for the first International Phage Symposium, knew by then that the phage DNA is the sole carrier of the hereditary continuity of the virus and that the details uncovered hitherto concerning the physiology and genetics of phage reproduction were to be understood in terms of the structure and function of the DNA (Stent; in: Cairns 1966: 6).

⁸⁰ In der Molekulargenetik versteht man noch heute unter dem Begriff ‚Transformation‘ die Aufnahme von DNA durch Bakterien aus ihrer Umgebung.

⁸¹ Noch bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts glaubten manche Biologen, dass das Protoplasma an der Selbstvermehrung der Gene beteiligt ist, und brachten Viren in die Nähe der Gene: „In der Tat scheint das Genproblem mit dem Virusproblem in eigenartiger Weise verkoppelt zu sein, so dass jedes der beiden Forschungsgebiete auch Nutzen aus den Einsichten zieht, die das andere gewinnt. Denn bei näherer Untersuchung hat sich herausgestellt, dass Gene und Viren in vier bezeichnenden Eigenschaften sich gleichen. Erstens: beide sind Substanzteilchen, die ihrer Masse nach bis zur Grösse sogenannter Riesemoleküle heruntergehen. Zweitens: beide gehören in chemischer Hinsicht zur Gruppe jener kristallbildenden Eiweisskörper, die man als Nukleoproteine bezeichnet. Drittens: beide entfalten, sobald sie mit lebendem Protoplasma in Berührung geraten, Wirkungen, die in der Ausbildung bestimmter körperlicher, leistungsmässiger und seelischer Merkmale an ihrem Träger bestehen [...] Viertens: Gene und Viren bringen sich selber immer wieder durch Selbstvermehrung hervor, die Gene jedoch nur in Verbindung mit dem Protoplasma der eigenen Art, wohingegen die Viren sozusagen heimatlose Vagabunden sind, die eines bestimmten Wirtes und seines Protoplasmas zur Entfaltung ihrer Fähigkeiten bedürfen“ (Koelsch 1949: 26).

⁸² Vgl. Hershey/Chase (1952); Internet-Link: http://www.mun.ca/biology/scarr/Hershey_&_Chase_1952.pdf [Stand 2004-02-22].

Nun drängte sich allerdings noch die Frage nach der Beschaffenheit der DNA auf, deren Beantwortung schliesslich Watson/Crick 1953 gelang, die entscheidende Vorleistungen anderer Wissenschaftler in einfacher Weise zu verbinden verstanden. Da diese Entwicklung nicht in einer Beziehung zur klinischen Phagenforschung steht, wird auf diesen für die molekulare Genetik und den eigentlichen Beginn der modernen Molekularbiologie entscheidenden Schritt hier nicht weiter eingegangen. Mit ihm begann die Bestimmung der Moleküle, die die Umsetzung der genetischen Information in der Zelle regeln.

Mit dem endgültigen Nachweis der biologischen Natur der Bakteriophagen ging ein Definitionswandel des Virusbegriffes einher. Viren galten von nun an als aus Proteinen und Nukleinsäure bestehende Einheiten, deren genetisches Material zur Replikation eine geeignete Wirtszelle benötigt. Mit der endgültigen Bestätigung von d'Herelles Hypothese zur Phagennatur gerieten die Erklärungsversuche und Theorien seiner zahlreichen Gegner in Vergessenheit.

D'Herelle / Delbrück

Es stellt sich die Frage, warum es einem Grundlagenforscher wie Delbrück gelang, ein – so Kellenberger – „esoterisches Feld“ zu etablieren, auf dem zuvor ein Praktiker wie d'Herelle mit seinen kühnen Entwürfen wenig Akzeptanz gefunden hatte. Delbrück war sich durchaus bewusst, dass manche seiner Vorstellungen spekulativ waren, und er stellte unter Hinweis auf seine Argumente 1949 fest: "[T]hey seem to encourage defeatism before it is necessary, and to open the door to wild and unreasonable speculations of a vitalistic kind" (Delbrück; in: Cairns 1966: 21 f.). Die Erkenntnisse drangen zunächst nicht über den kleinen Kreis der Forscher der Phagen-Gruppe hinaus. D'Herelle hingegen hatte schon mit seinen ersten Arbeiten auf dem weiten Feld der Immunologie für beachtliches Aufsehen gesorgt und, ohne überzeugende Beweise zu liefern, die Bakteriologen und Immunologen mit spekulativen Behauptungen herausgefordert.

Zur Stützung mancher seiner weitgreifenden Vermutungen fehlten ihm die Voraussetzungen. Delbrück und die Vertreter der Phagen-Gruppe verfügten über ausreichend Instrumentarien zur Überprüfung ihrer Hypothesen. Kellenberger plädiert deshalb in seinen Betrachtungen zur Geschichte der Phagenforschung dafür, bei der Bewertung und Würdigung von Forschungsleistungen stets auch die jeweilige Verfügbarkeit geeigneter Methoden zu bedenken:

As an electron microscopist I could not agree more with Fruton [...] when he says that not enough weight and credit had been given to methodological advances, when judging new scientific developments (Kellenberger 1995: 18).

Insofern ist verständlich, dass Kellenberger (1995: 17) von einer „Entdeckung zur falschen Zeit“ spricht und diese Feststellung auch im Falle von Schlesinger anwendet. Ellis zeigte Verständnis dafür, dass die frühen Phagenforscher – anders als später die Molekularbiologen der Phagen-Gruppe – ihre Entdeckungen rasch in die Praxis umsetzen wollten:

The temptation was great for the early workers to turn immediately to the practical applications of these discoveries, and much of the early work on bacteriophage was aimed at the cure of diseases in man (Ellis; in: Cairns 1966: 56).

Allerdings habe d’Herelle selbst durchaus geahnt, dass seine Entdeckung auch für die theoretischen Fragen der Biologie bedeutend war.⁸³

⁸³ Diesem Hinweis von Ellis ist allerdings beizufügen, dass entsprechende Äusserungen d’Herelles in der Regel wenig konkret, dafür im Ton häufig eitel und selbstgefällig waren (vgl. d’Herelle 1938: 17).

3 Die Entwicklung der Phagentherapie

Einführung

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts galt die Infektiologie als eine Leitwissenschaft. Die Bakteriologen konnten viele Erreger nachweisen und Infektionskrankheiten erklären, doch eine spezifisch antibakterielle Therapie war noch nicht verfügbar. Bei der Serumtherapie,⁸⁴ die im 19. Jahrhundert die Anfänge der Immunologie begründet hatte, handelte es sich um eine antiinfektiöse, jedoch nicht spezifisch gegen die Bakterien gerichtete Behandlung. Sie entstand, nachdem man bei Diphtherie und Tetanus entdeckt hatte, dass sich der Organismus mit körpereigenen Antitoxinen gegen Krankheiten zur Wehr setzen konnte. Auf die Wirkung der Seren konnte man sich jedoch nicht immer verlassen, und der Schutz der Impfung war häufig begrenzt. Von einer antibakteriellen Therapie erwartete man daher, dass sie pathogene Bakterien selbst angreifen, zerstören oder zumindest in ihrer Wirkung beeinträchtigen konnte.

Ausgangspunkt dieser Forschung bildeten verschiedene Versuche mit Farbstoffen. Die Teilerfolge, die der führende deutsche Serumforscher Paul Ehrlich mit einem Arsenpräparat bei der Syphilis um 1910 (vgl. Absch. 3.2.5) erzielt hatte, weckten Hoffnungen auf eine chemotherapeutische Behandlung bakteriell bedingter Erkrankungen. Sie sollten sich allerdings erst in den 1940er Jahren erfüllen.

3.1 Die optimistische Phase

3.1.1 Erste Untersuchungen und Anwendungen

1917 klinische Befunde

D'Herelle gab selbst zu verstehen, dass er die Entdeckung des Bakteriophagen und seine klinische Bedeutung der Beschäftigung mit der damals grassierenden bakteriellen Ruhr verdankte:

Au cours des années 1915 à 1919, il y eut d'assez nombreux cas de dysenterie toxique dans la région parisienne, et c'est probablement cette circonstance qui m'a permis de découvrir le bactériophage, particulièrement aisé à mettre en évidence dans les selles des convalescents de cette maladie (d'Herelle 1938: 276).

⁸⁴ Die Zeit des Ersten Weltkriegs gilt als Blütezeit der experimentellen Serumtherapie (vgl. Absch. 2.3.1). Man wollte möglichst polyvalente Seren entwickeln, um infektionserkrankte Menschen durch die hochdosierte Verabreichung spezifischer Impfstoffe passiv zu immunisieren.

Solange sie nur auf Laborbefunden oder Einzelbeobachtungen beruhten, war d'Herelle in der praktischen Umsetzung seiner Theorien bemerkenswert zurückhaltend (vgl. d'Herelle 1938: 254). Diese Besonnenheit widerspricht dem zuweilen vermittelten Bild eines ungeduldig nach Erfolgen und Anerkennung strebenden Forschers. D'Herelle übertrug Befunde, die *in vitro* oder im Tierexperiment erzielt worden waren, nicht vorbehaltlos auf die klinische Situation im Menschen. Auf eine Überprüfung der Wirkung eines Bakteriophagen unter natürlichen Gegebenheiten könne nicht verzichtet werden, denn:

La seule preuve scientifiquement acceptable d'une théorie de l'immunité ne peut être fournie que par la reproduction de cette immunité chez l'animal naturellement sensible, et cela en plaçant expérimentalement cet animal dans l'état auquel on attribue l'immunité (d'Herelle 1921: 187).

Zu d'Herelles bakteriologischem Verständnis gehörte, dass er Laborerfahrungen möglichst rasch im medizinischen Alltag erproben und verifizieren wollte. Schon in seiner ersten Veröffentlichung vermutete er aufgrund der Laborbefunde nach der Untersuchung von Stuhlproben einen Zusammenhang zwischen den Bakteriophagen und der Genesung von Patienten, denn: « [L]a disparition du bacille dysentérique coïncidait avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille pathogène » (d'Herelle 1917: 375). Der Nachweis von Bakteriophagen im Stuhl rekonvaleszenter Ruhrpatienten und eine weitere Beobachtung bei Fällen von Paratyphus legten diesen Schluss nahe.⁸⁵

1919 Feldversuche

Im Frühjahr 1919 erhielt d'Herelle (vgl. 1919b) Gelegenheit für eine erste Überprüfung der therapeutischen Möglichkeiten des Bakteriophagen, und zwar bei der Bekämpfung einer Geflügeltyphus-Epidemie in Südfrankreich (vgl. d'Herelle 1938: 365). D'Herelle begrüßte aus ethischen Erwägungen, dass Phagen zunächst am Tier angewandt wurden, denn: « [L]'étude des maladies humaines offre un inconvénient: l'homme est intangible pour l'expérimentateur, la simple observation est seule permise » (d'Herelle 1921: 127). Mit oral und auch subkutan verabreichten Bakteriophagen vermochte

⁸⁵ Gelegentlich wurde später die Auffassung geäußert, d'Herelles Entdeckung der therapeutischen Bedeutung und Möglichkeiten der Phagen sei damals durchaus naheliegend gewesen. Der amerikanische Mikrobiologe Abedon (2000: 481) reduziert diesen Schritt auf eine plausible Begebenheit: "Phages kill bacteria. Bacteria cause disease. Therefore phages may be harnessed to combat disease". Was heute selbstverständlich zu sein scheint, verstand sich zu jener Zeit jedoch keineswegs von selbst: Die Einsicht in diese Zusammenhänge setzte voraus, dass Bakteriophagen als von den Bakterien autonome Einheiten und nicht – wie damals üblich – als ein weitgehend rätselhaftes, aus unterschiedlichen Elementen bestehendes biochemisches System betrachtet wurden.

d'Herelle nachzuweisen, dass sich mit dem lytischen Agens tatsächlich ein Behandlungserfolg erzielen liess:

[L]’épizootie a cessé à partir du moment même où la culture du Bactériophage doué de virulence pour la bactérie pathogène, agent de épizootie, a été introduite dans l’organisme de l’animal sensible, que ce fut par injection ou par digestion (d’Herelle 1921: 192 f.).

D’Herelle verzichtete bei seinen frühen Studien, von wenigen Ausnahmen abgesehen, auf eine kontrollierte Versuchsanordnung. Summers (2001: 439) betont, dass: "[T]his level of rigor was very uncommon at the time and [...] d’Herelle’s studies appear to have been conducted according to the best scientific standards of his day".

Klinische Anwendung

1919 bot sich d’Herelle erstmals die Gelegenheit zu einer Phagenbehandlung an Menschen. Nachdem er Bakteriophagen im Stuhl von Ruhrpatienten nachgewiesen hatte, die auf natürliche Weise mit diesen Phagen in Kontakt gekommen waren, sprach er beim ärztlichen Leiter des Pariser *Hôpital des Enfants-Malades* vor und regte einen Behandlungsversuch an. So kam es zur ersten Therapieanwendung, und zwar bei fünf an der bakteriellen Ruhr erkrankten Kindern; d’Herelle hatte zuvor im Selbstversuch die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der von ihm hergestellten Phagenlösung geprüft. Die Patienten waren nach kurzer Zeit symptomfrei (vgl. d’Herelle 1938: 276 f.; Summers 1999: 114). Damit war für d’Herelle die Korrelation der Heilung mit der Wirkung der Bakteriophagen allerdings noch nicht bewiesen. Noch im gleichen Jahr kam es im Pasteur-Hospital zu weiteren, ebenfalls erfolgreichen Einsätzen bei Patienten mit typhoidem Fieber (vgl. d’Herelle 1921: 141; d’Herelle 1919a; Summers 1999: 109).

1920/21 weitere Therapien

D’Herelle verzichtete vorerst auf eine Veröffentlichung der Resultate. Vielmehr begann er mit intensiven und aufwendigen Feldstudien. 1920 verliess er für ein Jahr Paris und reiste auf Vermittlung des Schweizer Bakteriologen Alexandre Yersin, der dort das Pasteur-Institut leitete (vgl. Summers 1999: 114 f.), nach Saigon. Zu den Beweggründen der Reise hat sich d’Herelle selbst nicht geäussert, doch vertritt Summers hierzu eine nachvollziehbare Auffassung:

[H]e was seeking a place where there were opportunities to study several serious epidemic diseases, where he would be free of establishment interference, and where he could indulge his taste for exotic environments (Summers 1999: 115).

In Indochina wütete damals eine verheerende, die Tierbestände erheblich gefährdende Form der Büffelseuche⁸⁶ (d'Herelle 1938: 365 f.). D'Herelle gelang es, die Tiere durch Injektionen von Bakteriophagen vor einer Infektion zu schützen:

En résumé l'injection au Buffle ou au Bœuf d'une culture du Bactériophage actif pour la bactérie du barbone confère une immunité voisine de l'état réfractaire, mais qui n'est acquise qu'après un temps variable d'incubation suivant la dose injectée, et d'autant plus long que cette dose a été plus élevée (d'Herelle 1921: 206).

Zur Kontrolle infizierte er gesunde Tiere mit dem Erreger. Diesen Kontrollgruppen wurden keine Bakteriophagen verabreicht; die Büffel gingen nach kurzer Zeit an der Infektion zugrunde.

Nach seiner Rückkehr begann d'Herelle in Paris mit der Arbeit an der ersten Monographie (1921) zur Bakteriophagie. Noch im gleichen Jahr verliess er im Streit mit seinem Vorgesetzten Albert Calmette⁸⁷ das Pasteur-Institut und wechselte als Konservator an das Institut für Tropische Medizin der holländischen Universität Leyden.⁸⁸ Direktor des Instituts war damals der bereits erwähnte Bakteriologe Flu, der in der Frage der Phagennatur auf der Seite d'Herelles stand (vgl. Absch. 2.4.7). Dieser hatte inzwischen mehrfach die antibakterielle Wirkung von Bakteriophagen bei Ruhr, Pest, Cholera und Typhus bestätigen können und die Ergebnisse auch veröffentlicht.

Folgt man Summers' Einschätzung, bei der er sich auf die unveröffentlichten Erinnerungen d'Herelles beruft, so ist das rasch wachsende Interesse an der Phagentherapie in besonderer Weise auf eine spektakuläre Behandlung von vier Pestkranken um die Mitte der 1920er Jahre zurückzuführen, die in der Presse viel Beachtung gefunden hatte (vgl. Summers 2001: 439 f.). Die ausführlichen Protokolle zu diesen Therapieerfolgen veröffentlichte d'Herelle Jahre später in der Monographie von 1938 (d'Herelle 1938: 268 f.).

Angriffsflächen

Nun bot d'Herelle mehrere Angriffsflächen gleichzeitig. Auf Widerstand stiessen nach wie vor seine These zur Phagennatur und der von ihm erhobene, unhaltbare Prioritäts-

⁸⁶ Die Büffelseuche (Barbone-Krankheit) wird durch Bakterien verursacht und trat früher epidemisch in Asien auf. Der Seuche erliegen häufig alle erkrankten Tiere.

⁸⁷ Calmette hatte zusammen mit Camille Guérin das nach den beiden Wissenschaftlern benannte BCG-Impfserum entwickelt. D'Herelle hatte kritische Fragen zu dessen präventiver Wirkung bei Tuberkulose gestellt, die Calmette nach d'Herelles eigener Darstellung missfielen (vgl. Summers 1999: 66).

⁸⁸ Wie Summers (1999: 119 f.) ausführt, wurde d'Herelle in Leyden 1924 ein umstrittenes Ehrendoktorat der Medizin verliehen. Dieser Titel ermöglichte ihm bald darauf eine Berufung als leitender Bakteriologe nach Alexandria/Ägypten. Später erhielt er, nach Ackermann (1997), noch Ehrendoktorate der Universitäten Yale (1928), Montréal und Québec (1930) sowie Tiflis und Baku (1934).

anspruch. Mit zunehmender Skepsis begegnete man nun auch seinen häufig übertriebenen Erwartungen, die er mit den therapeutischen Bakteriophagen verband. Nach Möglichkeit wich d'Herelle diesen Debatten aus. Schon in seiner ersten Monographie fanden die kritischen Arbeiten von Bordet und Kabeshima zur Phagennatur nur beiläufig (« autres communications ») Erwähnung (d'Herelle 1921: II; vgl. Summers 1999: 69). Die theoretische, ihn über weite Strecken persönlich diffamierende Auseinandersetzung um die Virusnatur war belastend und die Diskussion seiner These hielt er – da er selbst keine Zweifel hegte – für unnötig. Fast zwei Jahrzehnte später versuchte d'Herelle dazulegen, weshalb er in den frühen Jahren der Phagenerforschung wenig Bereitschaft gezeigt hatte, sich an der Debatte um die Natur des Bakteriophagen zu beteiligen:

Dans le premier travail d'ensemble que j'ai publié (1921), je ne discutais même pas la nature du bactériophage; il m'avait semblé qu'il était suffisant de fournir des expériences montrant qu'il s'agit d'un corpuscule qui se multiplie, qui est autonome par rapport à la bactérie qui subit son action, qui est doué de virulence variable, virulence qu'il est possible d'atténuer ou d'exalter expérimentalement; que les corpuscules bactériophages sont susceptibles d'adaptation aux conditions adverses de l'ambiance; que chaque bactériophage n'attaque pas spécifiquement une espèce bactérienne, mais que nombreuses sont les races qui sont capables de provoquer la lyse de plusieurs espèces bactériennes, souvent fort éloignées les unes des autres (d'Herelle 1938: 175 f.).

Inzwischen hatten auch andere Forschergruppen d'Herelles Ideen übernommen und die klinische Nutzung der Phagen auf neue Indikationsgebiete ausgedehnt.

Das Verfahren, das damals eng mit seinem Namen verknüpft war, blieb jedoch umstritten. Immer mehr Berichte über Therapieversagen erregten das Misstrauen der Bakteriologen. Damit bahnte sich eine weitere Auseinandersetzung an. D'Herelle selbst äusserte sich schon früh zur Frage möglicher Fehlschläge bei der Phagentherapie. Er zögerte nicht, sie zumindest indirekt und auf eigenartige Weise, mit der Fermenttheorie seiner Widersacher in Verbindung zu bringen, die seine Empfehlungen zur Durchführung der Experimente nicht ernst genommen hätten:

Many authors attempted to repeat my early experiments on the therapeutic use of the bacteriophage without first repeating my studies of bacteriophagy *in vitro*. Only such preliminary experiments would have informed them as to the basic behavior of the bacteriophage and impressed upon them the fact of greatest moment that each race of bacteriophage possesses its own distinctive virulence [...] Unfortunately, many authors have paid no attention to this recommendation, doubtless relying upon the false belief, then quite generally held, that the bacteriophage was a ferment (d'Herelle 1930: 166; [Hervorhebungen im Original]).

Doch selbst für jene, die d’Herelles Auffassung über die Phagennatur teilten, war nach Schuurman „die Frage der therapeutischen Anwendung des Bakteriophagen [...] sehr verwickelt [...] Denn gerade in seiner Virulenz ist der Bakteriophage sehr verwundbar“ (Schuurman 1927: 130).

3.1.2 Anwendung und Verbreitung

1921 Bruynoghe/Maisin

Die erste Veröffentlichung einer klinischen Anwendung von Bakteriophagen stammt nicht von d’Herelle, sondern von den belgischen Bakteriologen Bruynoghe und Maisin, die Phagenlösungen in chirurgische Läsionen – also unmittelbar am Wirkort⁸⁹ – injiziert hatten (Bruynoghe 1921: 1121). Auf diesem Weg war es ihnen gelungen, Hautinfektionen mit Staphylokokken erfolgreich zu behandeln. Die bakteriellen Infekte waren bereits nach 24 bis 48 Stunden abgeklungen. Schon 1924 pries, nach Peitzman (vgl. 1969: 116), der brasilianische Arzt da Costa Cruz die therapeutische Verwendung von Bakteriophagen als ein sorgfältig erprobtes Routineverfahren. Die Zuversicht von da Costa Cruz beruhte auf den Erfolgen, die er in Brasilien bei der Behandlung von Ruhrpatienten erzielt hatte (vgl. Clajus 1959: 428). Folgt man Schuurman, so waren bereits während dieser frühen Phase mit der Phagentherapie kommerzielle Interessen verwoben, denn da Costa Cruz hatte die

[b]azilläre Dysenterie [...] mit so grossem Erfolg vermittels des Bakteriophagen behandelt, dass gegenwärtig in ganz Brasilien auch in der Landpraxis diese Methode allgemein angewendet wird. Aus dem Institut *Oswaldo Cruz* werden die Flaschen mit Bakteriophagen-Bouillon über das ganze Land hin versandt (Schuurman 1927: 131; [Hervorhebung im Original]).

Für d’Herelle (1930: 167) bedeuteten die Erfolge von da Costa Cruz eine besondere Genugtuung, denn dieser hatte zunächst von Misserfolgen bei der Behandlung der bakteriellen Ruhr berichtet.

Grundlagen der Behandlung

Im Zuge des wiedererwachten Interesses an der Phagentherapie wurde auch die Forderung nach kontrollierten klinischen Studien erhoben. In der frühen Phagentherapie, aber auch noch in den 1980er Jahren in Polen oder Georgien, war es undenkbar, dass man einzelnen Patienten etwa Scheinpräparate verabreichen würde, um einen statis-

⁸⁹ Diese frühe klinische Arbeit erfüllte damit eine wichtige Voraussetzung für einen optimalen therapeutischen Effekt: Phagen entfalten, wie sich später mehrfach nachweisen liess, eine besonders signifikante Wirkung, wenn sie unmittelbar am Infektionsherd verabreicht werden (vgl. Absch. 4.8).

tisch signifikanten Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Die Behandlungen waren auch nicht als Versuche angelegt: Allen Patienten wurden ohne spezifische Auswahl die verfügbaren Präparate verabreicht. Dabei richtete man sich an einer Vorgehensweise aus, die d'Herelle vorgegeben hatte:

Il suffira d'administrer un mélange constitué par de très nombreuses races de bactériophages parmi lesquelles il s'en trouvera au moins une, capable d'attaquer le germe pathogène présent chez tout malade présentant des symptômes intestinaux (d'Herelle 1938: 256).

Die Hauptschwierigkeit bestand darin, die für die Präparation wirksamsten Bakteriophagen auszuwählen. Es ging nicht nur darum, die virulenten Phagentypen zu bestimmen, sondern auch einen möglichst günstigen Weg der Verabreichung festzulegen, um möglichst rasch und ohne Einbussen an den Wirkort zu gelangen. Zunächst musste man die für die Therapie bestimmten Bakteriophagen aus den „nativen Phagen“ (vgl. Mazácek 1968: 386), also aus den bakterienfreien Plaques einer Kultur gewinnen und für die Anwendung aufbereiten, also reinigen, konzentrieren und stabilisieren. Dabei wurden in der Frühzeit der Phagenbehandlung häufig ungeeignete Verfahren eingesetzt (vgl. Absch. 3.1.3). Man hatte jeweils zunächst im sogenannten Phagogramm die Virulenz der Phagen geprüft, sie also gegen die Wirtsstämme und deren nahe Verwandten getestet. Wenn geeignete Phagentypen gefunden waren, konnten sie in der Regel innerhalb weniger Stunden für die Behandlung aufbereitet werden. Die Behandlungsdauer wurde meistens empirisch festgelegt und erstreckte sich in der Regel über mehrere Tage. Schuurman (1927: 25 f.) hatte auf zahlreiche Fehlerquellen bei der Technik hingewiesen (ungenügende Filtration der Phagenlysate, rasche Resistenzbildung, das Problem der Lysogenie), für die häufig das Verständnis fehlte und für deren Behebung unzureichende Mittel zur Verfügung standen. Es wurde mit dem Blick auf die zahlreichen Therapieversagen erkennbar, dass die medizinische Anwendung der Bakteriophagie in der Praxis ein heikles Unterfangen darstellte:

Zwischen den drei im Spiel befindlichen Kräften, dem Organismus, den Mikroben und den Ultramikroben besteht eine Spannung, ein labiles Gleichgewicht, dass [sic!] durch einen kleinen Stoss nach der einen oder anderen Seite umschlagen kann (Schuurman 1927: 130 f.).

Die Brauchbarkeit der Präparate – und damit der Therapieerfolg – wurden bis in die jüngste Zeit durch Beobachtung der Patienten (vgl. Mazácek 1968: 392) untersucht. Der Medizinhistoriker Peitzman (1969: 120) hat später in einer rückblickenden Untersuchung von klinischen Anwendungen aus den 1920er Jahren festgestellt, dass vor der Behandlung nicht immer eine eindeutige Diagnose der bakteriellen Erkrankung

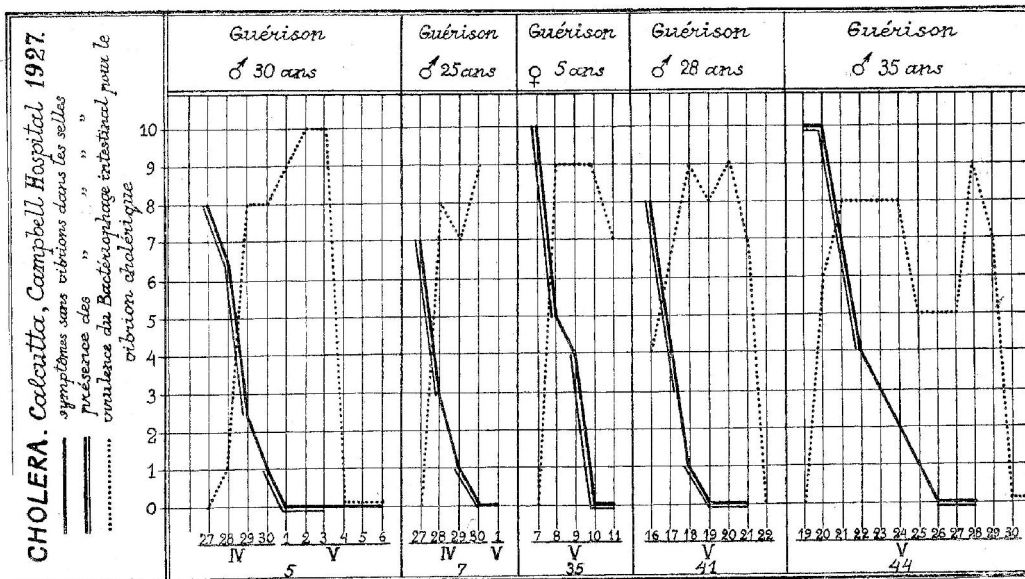
erfolgt war. Einzelne Therapieerfolge liessen sich folglich nicht immer widerspruchsfrei auf die Phagenwirkung zurückführen. D'Herelle hatte sich zudem bei seinen zahlreichen klinischen Anwendungen und experimentellen Feldversuchen bei der Erhebung der Resultate häufig auf Helfer verlassen, die sich bei der Erhebung der Daten an einfachen, statistisch wenig verlässlichen Kriterien zu orientieren hatten:

Chaque jour on note les divers symptômes présents et la somme des coefficients indique la gravité de la maladie: 0 c'est l'absence de tout symptôme, c'est donc l'entrée en convalescence; 10 indique que tous les symptômes sont présents au maximum d'intensité, la gravité de la maladie est donc maxima; entre ces deux chiffres la maladie est d'autant plus grave que le chiffre est élevé (d'Herelle 1938: 235).

Allerdings ergänzte d'Herelle die Darstellung des Behandlungsverlaufs mit Laboruntersuchungen der Bakteriophagen. Dies zeigt das Beispiel eines Datenblattes, auf dem 1927 in Kalkutta der Krankheitsverlauf bei Cholera-Patienten aufgezeichnet wurde (vgl. Abbildung 2). Ziel war hier, den beobachteten Genesungsprozess (ausgezogene Linie) mit der *in vitro* bestimmten Virulenz (Strichlinie) zu korrelieren, um für künftige Anwendungen entsprechende Erkenntnisse zu gewinnen. Damit unterstrich er die Bedeutung einer sorgfältigen Auswahl der Bakteriophagen, denn er glaubte, dass die Gegner seiner Hypothese zur Phagennatur, die seine Experimente wiederholten und häufig zu anderen Ergebnissen gelangten, diesem Umstand zu wenig Bedeutung beigemessen hätten, da sie davon ausgegangen waren, dass die Eigenschaften des lytischen Fermentes unveränderbar waren (vgl. d'Herelle 1930: 166 f.).

Abbildung 2: Datenblatt einer Phagenbehandlung (d'Herelle 1927)

Quelle: D'Herelle 1938: 359



Wie später darzulegen wird, richtete man sich in der konventionellen Phagentherapie noch in den 1980er Jahren in Osteuropa an vergleichbar einfachen und damit für eine Qualitätsbewertung unzureichenden Kriterien aus (vgl. Absch. 3.5.2).

Anwendungsfelder

Der deutsche Mediziner Wolfgang Clajus untersuchte in den 1950er Jahren in seiner Dissertation (vgl. Absch. 3.2.4) zahlreiche Anwendungsbeispiele aus den Anfängen der Phagentherapie und berichtete über positive Ergebnisse, die man unter anderem bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen erzielt hatte. Der Bakteriologe Erich Zdansky (1925) hatte Phagenfiltrate in die Blase injiziert oder durch einen Harnwegskatheter zum Infektionsherd gebracht (vgl. Clajus 1959: 437). Gute und rasche Heilungserfolge gelangen auch Paul Hauduroy (1926: 1196), ein d'Herelle nahestehender Bakteriologe, bei der Behandlung von dermalen Staphylokokken-Infektionen, und zwar durch mehrfache und subkutane Verabreichung eines entsprechenden Phagenfiltrates. Bei offenen Herden gelangten mit Bakteriophagen durchtränkte Kompressen (« des compresses, des mèches imbibées de bactériophage ») zur Anwendung (Hauduroy 1926: 1196 f.). Unerwünschte Nebenwirkungen konnten dank umsichtiger Vorbereitung und Auswahl der Bakteriophagen vermieden werden.

Mit den ermutigenden Befunden fand die Phagentherapie zunächst immer mehr Beachtung und Verbreitung. Phagen wurden auf verschiedenen Wegen – oberflächlich, oral, rektal oder parenteral – verabreicht oder als Aerosol, mittels Injektionen oder mit Kompressen oder Lotionen oberflächlich aufgetragen. Hauduroy berichtete von einer

Heilungsrate von 76 % und glaubte wie d'Herelle an eine gesicherte Zukunft für die Behandlung mit Phagen:

Le bactériophage antistaphylococcique doit rentrer à l'heure actuelle dans la pratique courante de prendre place à côté des autres méthodes thérapeutiques qu'il complétera heureusement (Hauduroy 1926: 1197)

Hält man sich an Raettigs (1958a: 20) zuverlässige Dokumentation, so waren bis 1930 bereits über 250 Veröffentlichungen zur Phagentherapie erschienen. Das neue Verfahren hatte das Interesse der Kliniker geweckt, doch „[e]in Allheilmittel sind die Bakteriophagen nicht, aber sie sind ein wichtiger Faktor im Kampfe gegen die Bakterien“ (Schoorman 1927: 135). D'Herelle hatte selbst bereits 1921 zu bedenken gegeben, dass die praktische Phagentherapie durchaus anspruchsvoll war. Heikel war insbesondere die Selektion geeigneter, also auch *in vivo* wirksamer Bakteriophagen:

Nous savons que la virulence de diverses souches du Bactériophage vis-à-vis d'une bactérie donnée est loin d'être constante, elle varie suivant une gamme qui va de zéro à une activité telle qu'il suffit d'ajouter quelques germes à une émulsion chargée de cette bactérie pour obtenir en 3 ou 4 h. une lyse totale et permanente: toutes les bactéries étant alors détruites [...] Une virulence faible, nous l'avons vu, est susceptible d'être exaltée *in vitro*, mais, en ce qui concerne l'étude de l'immunité, ce qui nous intéresse c'est la virulence présentée par le Bactériophage dans l'organisme au moment même de l'observation, soit la virulence actuelle du Bactériophage contenu dans le filtrat directement obtenu avec les déjections, à un moment donné de la maladie (d'Herelle 1921: 128; [Hervorhebung im Original]).

Seuchenprävention

Der Weg zur Phagentherapie wurde „mit grossem Optimismus beschritten“ und „[a]ls bald die ersten Misserfolge beobachtet wurden, suchte man nach prinzipiellen Fehlern und nach Verbesserungen“ (Raettig 1958a: 145). D'Herelle war bis in die 1930er Jahre überzeugt, dass sich die Phagenbehandlung als ein Standardverfahren durchsetzen können. Nach seiner kurzen Zeit in Leyden⁹⁰ leitete er das Institut für Bakteriologie im ägyptischen Alexandria und unternahm von dort aus ausgedehnte Reisen nach Indien, um die Bakteriophagen in Gebieten mit epidemischer Cholera oder Pest zu erproben (vgl. d'Herelle 1938: 370 f.). Er glaube inzwischen an eine mit Bakteriophagen zu erzielende Schutzwirkung und dass:

⁹⁰ Summers (1999: 120) zufolge waren finanzielle Motive ausschlaggebend für die Demission, da dem Institut in Leyden immer weniger Mittel zur Verfügung standen.

[L]ogically it should be possible to stop an epidemic at its beginning by the simple expedient of distributing cultures of virulent bacteriophage in such a way that the contamination would quickly become general. In a word, it should be possible to duplicate experimentally the natural conditions which bring an epidemic to a close (d'Herelle 1930: 162).

In einem indischen Dorf, in dem die Cholera ausgebrochen war, versetzte er als eine prophylaktische Massnahme das Wasser von Gemeinschaftsbrunnen mit Bakteriophagen (vgl. d'Herelle 1938: 370 f.). Seine Begeisterung, die sich auf offenbar signifikante Präventionserfolge bezog,⁹¹ übertrug sich nach Summers (1999: 133) auch auf einen für das Punjab-Gebiet zuständigen britischen Beamten, der 1927 festhielt, es handle sich bei der Phagentherapie um das grösste wissenschaftliche Ereignis seit der Zeit Pasteurs. Andere Stellungnahmen britischer Bakteriologen widersprachen aber dieser euphorischen Einschätzung (vgl. Peitzman 1969: 117).

D'Herelle selbst folgte bald einem Ruf an die amerikanische *Yale University*, wo er bis 1933 einen Lehrstuhl für Protobiologie innehatte. Die in Indien begonnenen Arbeiten mit Bakteriophagen wurden ohne seine Beteiligung unter Aufsicht der *Indian Research Fund Association* (IRFA) fortgesetzt. Den Projekten war allerdings kein Erfolg beschieden. Wie Summers (1999: 134 f.) darlegt, erschwerten politische Unruhen und organisatorische Mängel die aufwendigen Feldstudien.

3.1.3 Die Häufung von Therapieversagen

Gegen Ende der 1920er Jahre bot sich in der umfangreichen Literatur zur Phagentherapie ein Bild grösster Widersprüche (Eaton 1934: 1769). Es begann sich abzuzeichnen, dass die Phagentherapie keine Anerkennung finden würde, da praktisch jeder Erfolgsmeldung ein Misserfolg bei einer ähnlichen Anwendung gegenübergestellt werden konnte. Die Ursachen für das Scheitern waren vielschichtig. Das damalige Wissen über die Biologie der Phagen war nicht ausreichend, um eine befriedigende Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse zu finden. So zeigte Clajus (1959: 450) in einer Gegenüberstellung, dass beispielsweise im Jahre 1925 eine Gruppe von Typhuspatienten mit gutem Erfolg behandelt worden war, während im gleichen Jahr eine entsprechende Anwendung in einer anderen Klinik misslang. Clajus verglich die beiden Arbeiten und stellte fest, dass im zweiten Fall erst nach der Herstellung des Phagenfiltrates, also nach durchschnittlich sieben Tagen, mit der Behandlung begonnen worden war. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die bakteriellen Erreger jedoch – wie man

⁹¹ Die Befunde waren unzureichend dokumentiert und daher umstritten.

aufgrund inzwischen gewonnener Erkenntnisse annehmen muss – bereits im Inneren der Körperzellen und waren für die Angriffe der Bakteriophagen unerreichbar.

Die Gründe für die Misserfolge der frühen Phagentherapie sollten sich erst im Rückblick erschliessen. Summers (2001: 442) erinnert nicht nur an die Wissenslücken, sondern auch an ein grundsätzliches Problem der damaligen Bakteriologie: “Bacteriophage therapy was evolving at a time when bacteria classification was in a turmoil, and even the notion of stable bacterial species was under attack“. In diesem Zusammenhang erwähnt Summers (2001: 441) auch das Problem der systematischen Zuordnung (=Taxonomie) der Bakteriophagen.

Biologie

Auch wusste man zu wenig über die therapeutisch relevanten, unterschiedlichen Entwicklungszyklen der Bakteriophagen, um erklären zu können, weshalb es in manchen Behandlungsfällen zu keiner Bakteriolyse kam. Der deutsche Bakteriologe Curt A. Sonnenschein forderte deshalb schon 1929 eine Vorabprüfung der *in-vitro*-Wirksamkeit, um der strengen Artspezifität der Phagen bei der Therapie von Typhus Rechnung zu tragen, und regte die enge Zusammenarbeit von Klinikern und Bakteriologen an (vgl. Clajus: 1959: 451). Doch erst im Laufe der Zeit begann man, Phagen vor ihrer therapeutischen Verwendung *in vitro* zu bestimmen und so auszuwählen, dass eng verwandte, aber auf verschiedene Phagen reagierende Bakterienstämme differenziert werden konnten. Es wurden auch Phagemischungen hergestellt, die für mehrere Stämme eines pathogenen Bakteriums eine virulente Wirkung zeigten.

Resistenz

Zahlreiche Probleme hingen mit der Resistenzbildung der Bakterien zusammen. Für dieses Phänomen gab es empirische Hinweise, aber noch keine kausalen Erklärungen. D’Herelle ging davon aus, dass es sich um einen Prozess handelte, der im Zusammenhang mit der natürlichen Auslese zu verstehen war: « [C]haque souche bactérienne, surtout au sortir de l’organisme, possède une individualité qui la rend plus ou moins résistante à l’action des souches du Bactériophage » (d’Herelle 1921: 55). An die Möglichkeit der Spontanentstehung einer bakteriellen Resistenz – also ohne Auslösung durch Bakteriophagen – dachte man noch nicht (vgl. Absch. 6.1.1). Summers (2001: 445) erinnert in diesem Kontext daran, dass Delbrück/Luria diese Idee in den 1930er Jahren aufbrachten, und verweist auch darauf, dass wesentliche Merkmale der Wirtsbeziehung der Bakteriophagen, wie etwa die Befähigung zur raschen DNA-Modifikation, sogar erst in den 1950er Jahren und damit Jahrzehnte nach dem vorläufigen Ende der Phagentherapie zu erklären waren:

[O]ne unknown variable that certainly confounded the outcome of these trials was the phenomenon of host-induced modification of the phage stocks and restriction by the pathogenic target bacteria. Restriction and modification was first recognized in the early 1950s, and thus, could not have entered into the design of the early phage-therapy studies (Summers 2001: 444).

Reinheit

Phagenpräparate waren oft mit bakteriellen Zerfallsprodukten oder zellulären Toxinen (Endotoxine⁹² und Zytotoxine) verunreinigt, da sie direkt aus dem gelösten Substrat der Wirtsbakterien gewonnen wurden. Erst in den 1930er Jahren konnte man diesem Problem in Gestalt der Chromatographie und der Zentrifugation mit neuen Verfahren zur Trennung und Reinigung begegnen. Auch mischte man den Filtraten häufig Desinfektionsmittel bei, um unerwünschte bakterielle Überreste zu vernichten. Dabei bürsteten allerdings auch die Phagen ihre Wirkung ein.

Studienkonzeption

Im Rückblick wird deutlich, wie ungenügend die Studienplanung in den ersten Jahren der Phagentherapie war. Auf die Kontrolle mit einem Scheinpräparat (Plazebo) wurde verzichtet; dagegen wurde allen Patienten das wirksame Phagenpräparat verabreicht. Der Kontrollverzicht wurde mit ethischen Bedenken begründet, doch selbst bei harmlosen Infektionen oder bei tierexperimentellen Studien war dieses für den sicheren Nachweis einer Wirkung wichtige Vorgehen unüblich. Im Zusammenhang mit der Einschätzung der frühen therapeutischen Anwendungen gibt Summers (2001: 443) zu bedenken: "[T]hese early studies are handicapped by uncontrolled variables that were unappreciated at the time". Denn erst später, mit der Einführung von Richtlinien und Standards für klinische Studien, wie etwa jene der Randomisierung⁹³ oder der Verblindung,⁹⁴ rückte die Wirksamkeit eines Verfahrens als Kriterium in den Vordergrund (vgl. Marks 1997).

Datenerhebung

In den meisten Fällen erfolgten auch keine Laboruntersuchungen oder mikrobiologische Analysen nach Abschluss der Behandlung. Zur Datenerhebung begnügte man sich mit der Auswertung einfacher Fragebogen, die von den behandelnden Ärzten ausgefüllt wurden (vgl. Absch. 3.5.2; vgl. Peitzman 1969: 120). Es gab auch nur wenige gut ausgerüstete Laboratorien zur Auslese, Charakterisierung und Routinekultivie-

⁹² Endotoxin ist ein bei der Bakterienauflösung freierwerdendes Toxin an der Zellwand vor allem gramnegativer Bakterien.

⁹³ Unter Randomisierung versteht man eine Zufallszuteilung (z. B. von Therapieverfahren) als Grundlage für eine gültige statistische Auswertung.

⁹⁴ Patient und/oder Arzt kennen in diesem Fall die Zuteilung (z. B. eines Wirkstoffes) nicht.

nung⁹⁵ der Phagen. Aufgrund der unvollständigen Kenntnisse zur Phagen-Wirts-Beziehung wurden nicht selten multibakterielle Infektionen mit nur einem Phagentypus behandelt. Ferner wurde nicht berücksichtigt, dass Phagen in bestimmten Körpermedien – etwa im Magensaft – ihre Wirksamkeit verlieren können, und auch die Möglichkeit einer raschen Freisetzung von bakteriellen Zellgiften – dies kann zu einem toxischen Schock führen – wurde zu wenig beachtet.

Fertigprodukte

Gegen Ende der 1920er Jahre waren die ersten industriell gefertigten, kommerziellen Phagenpräparate auf den Markt gekommen. D'Herelle selbst hatte ein Labor zur Herstellungen von Handelspräparaten eingerichtet. Folgte man den Herstellern, so zeigten diese Produkte bei einer Vielzahl von Indikationen rasche und sichere Wirkung. So stellte etwa das Präparat *Enterophagos* bei mehreren – darunter nicht-bakteriellen – Indikationen wie Herpes, Nesselfieber und Ekzemen eine Wirkung in Aussicht (vgl. Barrow 1997: 268). Die Polyvalenz solcher Standardpräparate war nicht belegt und es kam entsprechend zu zahlreichen Versagen (vgl. Absch. 3.1.4). Es gab zudem keine Belege dafür, dass die gelegentlichen Heilerfolge auf die Wirkung des Präparates zurückzuführen waren. Doch damals orientierte man sich noch häufig an d'Herelles ursprünglicher Vermutung, wonach ein Phage seine Virulenz für einen bestimmten Erreger durch Interaktion mit der Wirtszelle nach und nach entwickeln und erweitern würde. Summers (2001: 442) vertritt die Auffassung, dass diese Vorstellung in Anlehnung an frühere Überlegungen Pasteurs entstanden sei: "D'Herelle's belief in the 'unicity' of bacteriophage necessitated the constant adaptation of phage to the pathogen against which the phage was to be used". Van Helvoort (1993: 96, Fussn. 59) führt dies auf Vorstellungen von einer bakteriellen Wandlungsfähigkeit („Pleomorphismus“) zurück, die Ende des 18. Jahrhunderts vor allem noch Botaniker vertraten. Entsprechend hatte d'Herelle angenommen, Bakteriophagen seien in der Lage, nach und nach ihr Virulenzspektrum zu verbreitern:

⁹⁵ Der auch in der Phagentherapie häufig verwendete Begriff ‚Kultivierung‘ ist missverständlich, denn Viren lassen sich nicht auf Nährböden kultivieren. Gemeint ist hier die Fortzucht von Phagen auf den ihnen entsprechenden Bakterienkulturen, und zwar so lange, bis ausreichende („konzentrierte“) Mengen zur Herstellung von Phagenlösungen bereitstehen.

[I]l semble se dégager qu'il se produit chez le Bactériophage des «covirulences» ou «virulences» accessoires' s'étendant sur les bacilles appartenant au même groupe que le bacille envahisseur: par exemple le Bactériophage exaltant sa virulence pour le Bacille dysentérique de Shiga doit être à même d'attaquer, quoiqu'à un degré moindre, le Bacille de Flexner ou le Bacille de Hiss ou les deux fois à la fois. On s'expliquerait difficilement d'une autre manière que la virulence apparaisse simultanément pour plusieurs bacilles du même groupe. Ces covirulences s'étendent généralement sur des espèces bacillaires qui présentent entre elles le phénomène de coagglutination (d'Herelle 1921: 186).

D'Herelle (1930: 167) hatte immer wieder auf eine prinzipielle Besonderheit der Phagen hingewiesen: "[B]acteriophage acts effectively only when very virulent races are employed. [...] Bacteriophage is either therapeutically effective or it is without benefit". Therapieversagen waren nach seiner Auffassung fast immer auf eine unzulängliche Verwendung zurückzuführen (d'Herelle 1930: 167).⁹⁶

D'Herelles Zuversicht

Trotz der immer häufigeren Misserfolge war d'Herelle noch immer überzeugt, dass die Bakteriophagie – "an infectious disease destructive to bacteria" (d'Herelle 1930: 237) – nicht nur für die allgemeine Biologie, sondern darüber hinaus für die Pathologie, Immunologie, Epidemiologie und Hygiene von herausragender Bedeutung sei (d'Herelle 1930: 238). Noch zu Beginn der 1930er Jahre (vgl. d'Herelle 1930: 240) konfrontierte er die führenden Immunologen um Bordet mit unbelegbaren, spekulativen Vermutungen ("bacteriophagy *in vivo* overturns at once all of our older beliefs concerning immunity"). Er hielt unbeirrbar an seiner Vorstellungen fest, dass eine Infektabwehr in erster Linie auf die Phagenwirkung und nicht auf andere immunologische Prozesse zurückzuführen war (vgl. Absch. 4.3):

Recovery from an infectious disease does not result, in reality, from a phenomenon of immunity; recovery is the direct result of bacteriophagy *in vivo* which leads to the destruction of the pathogenic bacteria, either directly, or indirectly through the potent opsonic action of the lysins secreted by the bacteriophage during its activity (d'Herelle 1930: 240; [Hervorhebung im Original]).

D'Herelle stellte die wissenschaftliche Bedeutung des Phänomens der Bakteriophagie auf die gleiche Stufe wie die ihres praktischen Nutzens: "The revolution which the question of the bacteriophage has brought about within the realm of theory has its counterpart in the practical domain of therapeutics [sic!]" (d'Herelle 1930: 241). Auch an anderer Stelle wird deutlich, dass er seine Entdeckung mit wirklichkeitsfernen Erwartungen verband:

⁹⁶ Für die vorliegende Arbeit wurde auf eine englische Übersetzung der ursprünglich in französischer Sprache veröffentlichten Monographie zurückgegriffen.

I did not overstate matters [...] that the discovery of the bacteriophage was of such a nature as to cause within the biological sciences a revolution comparable to that which the discovery of the electron caused in the physical sciences (d'Herelle 1930: 243).

In seinem Eifer, das Verfahren rasch als Therapiekonzept in der Medizin zu etablieren, liess d'Herelle ausser Acht, dass seine Beurteilung immer weniger von den Ergebnissen der Forscher ausserhalb seines Einflusskreises unterstützt wurde. Wirkung und Wirkungsmechanismus waren ungeklärt, folglich konnten Bakteriophagen nicht als therapeutische Mittel Anerkennung finden. Chemisch-pharmazeutische Arzneimittel, wie etwa das von Ehrlich 1910 entdeckte und antibakteriell wirkende Arsenpräparat *Salvarsan* erfüllten hingegen solche Ansprüche. Heilmethoden, die diesen Forderungen nicht genügten, galten als unwissenschaftlich, unabhängig davon, ob sie in der therapeutischen Anwendung gelegentlich wirksam waren oder nicht. D'Herelle versuchte die Wirksamkeit der Phagentherapie zu begründen, indem er sie mit der immunisierenden Wirkung des Bakteriophagen erklärte, ohne aber einen schlüssigen Beweis für diese Hypothese zu liefern: « La seule preuve scientifiquement acceptable d'une théorie de l'Immunité ne peut être fournie que par la reproduction de cette immunité chez l'animal naturellement sensible » (d'Herelle 1921: 187).

Patienteninformation

In der zweiten Hälfte der 1920er Jahre hatte d'Herelle in Paris ein klinisches Laboratorium eingerichtet, um – wie Summers vermutet – in kommerzieller Absicht Phagenpräparate herzustellen (vgl. Summers 1999: 158). Eine nicht datierte Beipackinformation,⁹⁷ die aus jener Zeit stammen dürfte, weist dieses Laboratorium ebenfalls als eine Unternehmung d'Herelles aus, betont aber:

[N]o personal profit is sought, and since it is desired that the Laboratory retain a purely scientific character, Article 13 of the statutes of the Act of Foundation of the firm stipulates that the profits derived from sales of products prepared by the Laboratory shall not be distributed, but that they shall be 'completely and entirely devoted to institutions and endeavour of scientific, and especially of medical order' (Packungsbeilage, o. V.; o. J.).

D'Herelle hatte, so macht das Beipackblatt glauben, vielmehr die Absicht, ein wissenschaftliches Institut für die Erforschung der Viren einzurichten:

⁹⁷ Die folgenden Zitate beziehen sich auf eine Packungsbeilage, die als Patienteninformation den Produkten der Linie *Bacte-Phages* des *Laboratoire du Bactériophage* in Paris beigelegt wurde. Sie trägt den Titel "General Principles of Bacteriophagic Therapy (Phagotherapy)" und dürfte um 1930 entstanden sein. Dieses Dokument war einem vom Verf. erworbenen Exemplar von d'Herelles Monographie aus dem Jahre 1930 beigelegt.

According to the intention of the founder, such profits are designed to create, and then to maintain, a research Institute for the study of infra-visible viruses and of affections caused by such organisms, especially cancer (Packungsbeilage, o. V.; o. J.).

D'Herelle hatte Ende der 1920er Jahre zweifellos Kenntnis von den immer zahlreicher werdenden Veröffentlichungen, die von Fehlschlägen mit kommerziellen Phagenpräparaten berichteten. Zudem erreichte damals die Kontroverse um seine Person mit dem Prioritätsstreit einen Höhepunkt. Dies könnte die Vermutung nahe legen, dass mit dieser Patienteninformation auch versucht wurde, die umstrittenen Phagenprodukte – und vor allem ihren Begründer – wieder in ein vorteilhafteres Licht zu rücken:

By prescribing Bacte-Phages prepared by 'Le Laboratoire du Bactériophage', the physician, besides associating himself with the accomplishment of this scientific object and institution, may have the certainty and satisfaction of employing for his patients bacteriophages which are prepared for no personal pecuniary advantage, but solely for the purpose of assuring the success of the 'Phagotherapy'. Could a better guaranty be desired (Packungsbeilage, o. V.; o. J.).

Allerdings habe d'Herelle, so Summers (1999: 174), bereits 1926 einmal zum Ausdruck gebracht, dass ihn nicht wirtschaftliche Motive vorantrieben und es ihm auch als Wissenschaftler in erster Linie um das Wohl der Patienten gehe. Seine Entscheidung, in einem eigenen Laboratorium Phagenpräparate herzustellen, beruhte – falls man dieser Darstellung folgen will – auf d'Herelles eigenen und ungünstigen Erfahrungen, die er mit den Präparaten anderer Hersteller gemacht hatte. Die Gründungsphase von d'Herelles Labor wurde von zahlreichen Schwierigkeiten und auch internen Auseinandersetzungen überschattet, bis es sich schliesslich in den 1930er Jahren doch noch als ein in der Ausrichtung halb-kommerzielles Unternehmen etablieren konnte (vgl. Summers 1999: 174 f.).

3.1.4 Das Gutachten von 1934

Umstrittene Fertigpräparate

1933 verliess d'Herelle die Yale Universität, und im selben Jahr gab der *Council on Pharmacy and Chemistry*, eine Unterorganisation der amerikanischen Ärztesgesellschaft (*American Medical Association; AMA*), ein Gutachten in Auftrag, um die umstrittene Phagentherapie zu bewerten (Eaton 1934). Dieser Beirat hatte damals aufgrund seiner Zuordnung zur AMA den Status einer informellen Zulassungsbehörde für neue Heilmittel und stand vor seiner offiziellen Anerkennung in dieser Funktion. Die Befunde der Phagentherapie waren widersprüchlich, und noch immer hatte kein Produkt eine formelle Anerkennung gefunden (Eaton 1934: 1769), obschon Phagenpräparate von

Firmen wie *Eli Lilly* und *Squibb* mit vollmundigen Versprechen vertrieben wurden (vgl. Peitzman 1969: 118). Ein Vertreter der AMA sprach im Zusammenhang mit dieser Validierungsstudie von einem „obskuren“ Untersuchungsgegenstand (Eaton 1934: 1769; vgl. Peitzman 1969: 118).⁹⁸ Die Bedenken waren noch grösser geworden, nachdem im Publikationsorgan der AMA von Martha Applebaum und Margaret E. Straub eine Untersuchung zur Wirksamkeit einiger bekannter Fertigpräparate mit Phagen gegen Staphylokokken und/oder Streptokokken oder Enterokokken mit ernüchternden Resultaten veröffentlicht worden war. In einigen Zubereitungen waren überhaupt keine Phagen nachweisbar, während anderen nur schwach wirksame beigemischt worden waren (vgl. Straub 1933: 110 f.).

Zielsetzung

Damit war ein wichtiges Ziel des von der AMA ein Jahr⁹⁹ danach in Auftrag gegebenen Gutachtens formuliert: "[T]o serve as a basis for a survey of the status of some of the commercial preparations" (Eaton 1934: 1769). Die beiden Gutacher M. D. Eaton und St. Bayne-Jones sprachen zudem von einer missbräuchlichen Verwendung von d'Herelles Konzept durch die Hersteller (Eaton 1934: 1770).

Die Schlussfolgerungen von Eaton/Bayne-Jones, die zu der Mehrheit der Bakteriologen gehörten, die Phagen als ein Enzym betrachteten,¹⁰⁰ waren ernüchternd, denn nur wenige Therapieerfolge standen auf gesicherter Grundlage: "Only in the treatment of local staphylococcic infections and perhaps cystitis (due to colon bacilli and staphylococci) has evidence at all convincing been presented" (Eaton 1934: 1939). Eaton/Bayne-Jones bezweifelten, dass sich eine *in vitro* beobachtete Wirkung ohne Weiteres auf die Situation im Organismus übertragen lasse:

⁹⁸ Auf die Zulassungsproblematik neuer Verfahren bezieht sich ein von Eckart (2001: 336) erwähnter Paragraph aus den „Richtlinien für neuartige Heilbehandlung“ des deutschen Reichsministeriums des Innern von 1931: „Bei neuartiger Heilbehandlung mit lebenden Mikroorganismen, insbesondere mit Krankheitserregern, ist erhöhte Vorsicht geboten. Sie ist nur dann als zulässig zu erachten, wenn eine relative Unschädlichkeit des Verfahrens anzunehmen und auf andere Weise die Erzielung eines entsprechenden Nutzens unter den gegebenen Verhältnissen nicht zu erwarten ist“. Diese Regel zielt womöglich auf die Anwendung therapeutischer Phagen, denn die Serumtherapie galt zu diesem Zeitpunkt nicht mehr als ein neues Verfahren.

⁹⁹ Um jene Zeit war der deutsche Bakteriologe Gerhard Domagk (vgl. Absch. 3.2.5) auf die antibakterielle Wirkung eines Farbstoffes gestossen und hatte diesen ersten Vertreter der Klasse der später sehr erfolgreichen Sulfonamide an seinem eigenen Kind getestet. Es sollte aber noch ein Jahrzehnt dauern, bis chemische Wirkstoffe sich in der Behandlung von Infektionskrankheiten durchsetzen sollten. Entsprechend findet die Entdeckung eines Sulfonamids im Gutachten der AMA keine Erwähnung.

¹⁰⁰ Eaton (1934: 1939) schloss allerdings nicht aus, dass sich gelegentliche Therapieerfolge mit Phagen auf eine von den bakteriellen Eiweissen ausgelöste Immunisierung zurückzuführen liessen: "The favorable results reported may have been due to the specific immunizing action of bacterial proteins in the material used and to nonspecific effects of the broth filtrates".

There is no evidence that lysis or killing of bacteria by bacteriophage occurs in vivo, except possibly in the bladder and in walled-off spaces, where little exudate [sic!] is present and where irrigation with large amounts of bacteriophage can be used (Eaton 1934: 1939)

Unsicherheit

Allerdings wurden auch jene Arbeiten, die die Phagentherapie in ein ungünstiges Licht rückten, von Eaton/Bayne-Jones als unzureichend und mangelhaft bezeichnet. Die Gutachter bezogen sich in ihrer Stellungnahme auf über 150 Referenzen, kamen aber nicht zu einem eindeutigen Urteil,¹⁰¹ weshalb das Verfahren danach, wenn auch deutlich weniger häufig als zuvor, auch in den USA noch immer angewandt wurde. Raettig berichtet von über 350 Publikationen, die noch in den 1930er Jahren mit dem Hauptthema Therapie erschienen (vgl. Raettig 1958a: 20). Dennoch zeichnete sich ab, dass sich die Phagentherapie nicht würde etablieren können, obschon es noch keine Antibiotika gab, die ihr den Platz hätten streitig machen können. Schuurman schien diese Schwierigkeit geahnt zu haben, als er 1927, als allgemein noch viel Zuversicht herrschte, ausschloss, dass sich die Phagentherapie zu einem Routineverfahren würde entwickeln können:

Niemand gehe über zur Behandlung irgend einer Krankheit mit den Bakteriophagen ohne gehöriges Studium der Wirkung dieser Ultramikrobe und ohne individuelle Überlegung der in jedem besonderen Fall zutreffenden Vorkehrungen, damit diese eine möglichst grosse Chance haben. Eine Rutinemethode [sic!] kann die Bakteriophagentherapie niemals werden (Schuurman 1927: 133).

Schuurman hatte schon vor den Experten der AMA eine genaue Überprüfung der vorhandenen Ergebnisse gefordert:

Es ist klar, dass ein allgemeiner Schluss über den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Bakteriophagen bei Gesunden und Kranken und während des Verlaufes der krankhaften Störungen noch nicht gezogen werden kann. Es wäre also wünschenswert, dass noch einmal wieder solche gründlich belegten und genauen Untersuchungen ausgeführt würden, wie sie *d'Herelle* auf diesem Gebiet geleistet hat (Schuurman 1927: 127; [Hervorhebung im Original]).

Anders als für Schuurman, waren später für die amerikanischen Gutachter die Vorleistungen *d'Herelles* ohne Bedeutung. Sie bezogen sich in ihrer Expertise ausschliesslich auf die damals zugänglichen Veröffentlichungen (vgl. Absch. 3.1.4 und Absch. 3.2.2).

¹⁰¹ Die Unentschlossenheit in der Bewertung der klinischen Befunde reflektiert gleichzeitig die Unsicherheit, die sich noch immer mit der ungeklärten Frage der Phagennatur verband.

3.1.5 Neue Perspektiven in Osteuropa

Georgiy Eliava

In seinen ersten Jahren am Pasteur-Institut war d'Herelle dem georgischen Mikrobiologen Georgiy Eliava¹⁰² begegnet, der auch nach seiner Rückkehr nach Tiflis, wo er das Institut für Bakteriologie mitbegründete, mit d'Herelle in Verbindung stand. Eliava genoss die Unterstützung der sowjetischen Gesundheitsbehörden, und sein 1936 gegründetes *All-Union-Bakteriophageninstitut* sollte zu d'Herelles Exil als Forscher werden, nachdem er 1933, erneut nach Streitigkeiten, die *Yale University* verlassen hatte (vgl. Summers 1999: 162). Er suchte einen neuen Wirkort: „[T]o be able to carry out work in regions where clinical and field studies can be carried out more readily than they can in this country“ (zitiert nach Summers 1999: 162). Zunächst forschte er in seinem privaten Labor in Paris. Bald jedoch begann in Tiflis ein erneutes Zusammenwirken mit seinem früheren Kollegen; gemeinsam leiteten sie klinische Studien in die Wege. D'Herelles mit der Phagentherapie verbundene Hoffnungen erhielten neue Nahrung. Politische Vorbehalte gegenüber den neuen Förderern hegte er zunächst kaum, was sich nach Summers' Darstellung anhand seiner 1935 in Tiflis verfassten Monographie¹⁰³ aufzeigen lässt: "[A]n era of rebirth and unheard of enlightenment must originate in the USSR" (zitiert nach Summers 1999: 168; vgl. d'Herelle 1935).

Sowjetische Versprechen

Nun schien d'Herelle eine Umgebung und überdies Voraussetzungen gefunden zu haben, die seinen praktischen, patientenorientierten Zielsetzungen zu entsprechen schienen. Nach Ansicht des schweizerisch-amerikanischen Sozialmediziners und Medizinhistorikers Henry E. Sigerist,¹⁰⁴ der sich vom sowjetischen Forschungsbetrieb zutiefst beeindruckt zeigte und später weitgehend vereinnahmen liess, gab es in der Sowjetunion keine Wissenschaft nur um dieser selbst willen:

¹⁰² Eliava hatte, wie d'Herelle festhielt, schon früher und ohne Kenntnis der westeuropäischen Publikationen in Tiflis beobachtet, dass Choleraerkrankungen auf rätselhafte Weise aus Flusswasserproben verschwanden. Allerdings fand er für das Phänomen keine Erklärung; es blieb nach d'Herelle: « [I]nexplicable jusqu'au jour où il eut connaissance des Communications touchant le Bactériophage » (d'Herelle 1921: 8).

¹⁰³ D'Herelle widmete diese Schrift "Comrade STALIN" (vgl. Summers 1999: 169).

¹⁰⁴ Sigerist (vgl. 1937; 1947) hatte in der Schweiz Medizin studiert und genoss bald einen guten Ruf als Medizinhistoriker. Er wirkte bereits in jungen Jahren zunächst in Leipzig, später an der Hopkins University in Baltimore als Institutsdirektor. Sigerist war ein Befürworter der Verstaatlichung medizinischer Dienstleistungen; die in Aussicht gestellte kommunistische Verwirklichung einer sozialen Medizin schien seinen Vorstellungen zu entsprechen, und er begann mit ihrer Untersuchung. In den 1930er Jahren liess er sich immer mehr von der sowjetischen Propaganda vereinnahmen. Trotz ihrer Parteilichkeit geben seine Veröffentlichungen einen aufschlussreichen Einblick in das Selbstverständnis der sowjetischen Medizin.

Where a leisure class appears, individuals can lead a parasitic existence at the expense of the working class and can devote their time to 'pure' science. Only in such a society can the idea be conceived that science is degraded by the fact that it may be applied to a useful purpose (Sigerist 1937: 309).

Sigerists Gewissheit bezog sich auf die offiziellen Quellen (vgl. auch Sigerist 1947). Sie wiesen in eine Richtung, die d'Herelle Vorstellungen einer patientenorientierten Medizin durchaus entsprach.¹⁰⁵ Nun schien er gegen Ende seiner Laufbahn und nach zahlreichen Enttäuschungen doch noch auf Bedingungen gestossen zu sein, die eine Erfüllung seiner Wünsche versprachen.

Die sowjetische Elite wollte auch die theoretische Forschung in den Dienst des Volkes stellen (vgl. Lysenko 1948: 50). Diese Leitidee dürfte d'Herelles theorieskeptischem und auf die Praxis ausgerichteten Wissenschaftsverständnis entgegengekommen sein. Vehement und in nachgetragener Empörung kritisierte er im fernen Tiflis und wohl unter dem Eindruck eigener Erfahrungen den westlichen Wissenschaftsbetrieb:

Hundred of scientists work according to the established scheme and the pooled results constitute 'the study of immune responses' or immunology. I find it necessary to note that although all these experiments may be conducted in the most conscientious way and the obtained results may be real and valuable and may represent theoretical interest, the author does not deem them to be such. Because all illnesses studied by significant authors were artificial 'illnesses' [...] they have bearing only when talking about the artificial illness and not at all practical for application to real, natural illnesses which occur in humans (d'Herelle 1935; zitiert nach Summers 1999: 167 f.)

Der sowjetische Forschungsbetrieb wollte, zumindest in der beschönigenden Darstellung von Sigerist, stets theoretisches Interesse mit Praxisnähe verbinden:

The fact that scientific research [in der Sowjetunion] is an integral part of the national economy does not mean that theoretical studies are neglected. The contrary is true. Great practice requires great theory. Many scientists are engaged in theoretical studies, but it does not put them in a position of aloofness. They remain in touch with life [...]. They are conscious of the fact that theory and practice are one. Not only a synthesis of science is being achieved in the Soviet Union, but a social synthesis of science and practice. (Sigerist 1937: 310 f.).

Der amerikanische Soziologe Mark G. Field (1967: 175) stellte allerdings fest, dass man damals auch in der Sowjetunion zwischen Theorie und Praxis unterschied, wobei besonders viel Bedeutung der Planung von Forschungsaktivitäten auf nationaler Ebene beigemessen worden sei. In ihren Ausführungen über die Entwicklung der biologischen

¹⁰⁵ Der amerikanische Wissenschaftshistoriker L. R. Graham weist darauf hin, dass sich immer wieder westliche Mediziner von der sozialen Ausgestaltung der medizinischen Versorgung in der Sowjetunion begeistert zeigten (vgl. Graham 1993: 249 f.).

Disziplinen in der Sowjetunion zeigt die amerikanische Historikerin Helena Sheehan (1993), wie gerade in den 1930er Jahren der Streit um die Frage, was gute proletarische Wissenschaft sei, eskalierte. Die militanten Kräfte, die immer mehr die Oberhand gewannen, forderten, dass sich die Naturwissenschaften, wie jede andere Disziplin auch, am dialektischen Materialismus zu orientieren hätten. Schritt für Schritt entwickelte sich so eine marxistisch-leninistische Schule der Biologie. Ihrer politischen Ausrichtung konsequent folgend, ging diese von der Vererbbarkeit erworbener Eigenschaften aus. Das im Westen zunehmend erfolgreiche Fach Genetik, das lamarckistische Vorstellungen ablehnte, wurde als reaktionär und ‚bourgeois‘ denunziert.¹⁰⁶ Um 1936 kam es zur offenen Konfrontation der beiden Richtungen, und von nun an hatte sich die Genetik der herrschenden Ideologie unterzuordnen. Unter diesen marxistischen Kräften befand sich auch der ukrainische Agronom Trofim Lysenko, der in der Folge zum einflussreichen Ideologen und später zum Begründer einer berüchtigten politischen Strömung, dem nach ihm benannten Lysenkoismus, werden sollte. Mit umstrittenen und unhaltbaren Arbeiten wollte Lysenko belegen, dass die Entstehung neuer Erbeigenschaften gezielt gesteuert werden könne, denn:

[T]he well-known Lamarckian propositions, which recognise the active role of external conditions in the formation of the living body and the heredity of acquired characters [...] are by no means faulty (Lysenko 1948: 12).

Die kommunistische Prägung eines Menschen galt als erblich und der Weg zum Kommunismus als ein biologisches Naturgesetz. Die von Gregor Mendel formulierten Erbgesetze widersprachen dem Marxismus-Leninismus und wurden von der kommunistischen Führung aus den Büchern verbannt. Ab Mitte der 1930er Jahre wurden viele Wissenschaftler, die sich dieser Meinung nicht beugen wollten, von Stalins Agenten ermordet.

Verbreitung

Die Versprechungen der Phagentherapie und die auf den Patienten ausgerichtete Denkweise d’Herelles passten zur sozialen Konzeption marxistischer Medizin, und innerhalb von nur drei Jahren hatte d’Herelle zusammen mit Eliava den Grundstein für eine Anerkennung und Durchsetzung gelegt. Eine andere Besonderheit der sowjetischen Gesundheitsplanung begünstigte diese Entwicklung: Da Forschungsprojekte in erster Linie an ihrem in Aussicht gestellten Ergebnis gemessen wurden, wurden nicht

¹⁰⁶ Vgl. Sheehan; Internet-Link: <http://www.comms.dcu.ie/sheehanh/lysenko.htm> [Stand 2004-02-24].

selten auch umstrittene und ungesicherte Vorhaben unterstützt.¹⁰⁷ Die Phagentherapie verbreitete sich über Tiflis hinaus, und es entstanden Ableger unter anderem in Charkow und Kiew, später auch im benachbarten Polen (vgl. Summers 1999: 172). Die sowjetische Armee wurde zum wichtigsten Abnehmer von Phagenpräparaten, zu denen auch d'Herelles eigene, aus seinem Labor in Paris stammenden Produkte gehörten, darunter *Bacté-pyo-phage* für Wundinfektionen und *Bacté-intesti-phage* zur Behandlung von Diarrhöen. Damit begann in der UDSSR die industrielle Produktion von Phagenmedikamenten, deren Nachfolgeprodukte noch heute in russischen Apotheken erhältlich sind.

Ermordung von Eliava

D'Herelles unkritische Verehrung für Stalin fand ein jähes Ende, als Eliava 1937 aus ungeklärten Gründen einer der sogenannten politischen Säuberungen zum Opfer fiel. In der Folge kehrte d'Herelle nicht mehr nach Tiflis zurück. Es gibt keine Hinweise dafür, dass Eliavas Ermordung mit der Kontroverse um die marxistische Auslegung der Biologie zusammenhing. Das Konzept der Bakteriophagie, das der Phagenbehandlung zugrunde lag, befand sich ebenfalls ausserhalb dieses Konfliktfeldes. D'Herelle war nach Summers (1999: 173): "[S]hocked and confused by the events of 1936-1937. To an idealist such as d'Herelle, the cynical and brutal politics of Stalin must have been deeply disappointing". Die Phagenbehandlung in Osteuropa wurde von nun an ohne die beiden Begründer fortgeführt und weiter erforscht. Während sie sich in manchen sowjetischen Staaten zu einem routinemässig angewandten Verfahren in der medizinischen Grundversorgung entwickelte, begann im Westen die moderne Ära der Erforschung der Phagen, hervorgegangen aus der von d'Herelle bewirkten Debatte um die Natur des Virus.

¹⁰⁷ Sigerist (1937: 311) erwähnt das Beispiel der sogenannten Lysatotherapie. Ein Moskauer Wissenschaftler hatte 1934 von Therapieerfolgen berichtet, die er mit intramuskulär verabreichten Lysaten von verschiedenen Organen erzielt haben wollte. Obschon der Forscher in Fachkreisen als Scharlatan galt, erhielt er von der zuständigen Kommission erhebliche Forschungsmittel und ein eigenes Institut und damit die Gelegenheit, seine Ergebnisse innerhalb einer festgelegten Frist zu verifizieren.

3.2 Das vorläufige Ende der Phagentherapie

3.2.1 Schwindende Hoffnungen

Roman „Arrowsmith“

Wie hoch gespannt die mit der Phagentherapie und ihren Versprechen verknüpften Erwartungen waren, lässt sich am Beispiel des Romans *Arrowsmith* von Sinclair Lewis darlegen, der in enger Zusammenarbeit mit dem Bakteriologen Paul de Kruif entstanden war.¹⁰⁸ Das Werk liest sich über weite Strecken wie ein Handbuch der praktischen Mikrobiologie. Im Mittelpunkt des Geschehens steht der junge Arzt Martin Arrowsmith, der sich für das Fach Bakteriologie entscheidet, um nach neuen Wegen zur Bekämpfung der Seuchenplage zu forschen. Dabei muss er sich gegen engstirnige Kollegen behaupten und unzählige bürokratische Hürden meistern. Selbst den Einflüssen der bereits damals mächtigen Industrie vermag der Idealist zu widerstehen. Arrowsmith interessiert sich für die Grundlagenforschung, doch stets steht die ärztliche Hilfeleistung im Vordergrund seiner Bestrebungen. In einer Schlüsselszene – in der Arrowsmith, noch etwas zögernd, aufgefordert wird, Bakteriophagen in der Therapie einzusetzen – bringt Lewis über seine Romanfiguren d’Herelles besonderen Konflikt auf den Punkt:

D’Herelles Entdeckung hat die Aufmerksamkeit des Publikums nicht in dem Masse erweckt, wie ich es erwartet habe. Wenn er nur bei uns gewesen wäre, hätte ich schon für das entsprechende öffentliche Interesse gesorgt. In keiner Zeitung war eine Besprechung. Vielleicht könnten wir doch noch immer etwas erreichen. Soviel ich weiss, haben Sie in letzter Zeit das betrieben, was Doktor Gottlieb „fundamentale Forschung“ nennt. Ich glaube, der Augenblick ist gekommen, um das Phag in die praktische Heilkunde einzuführen. Ich möchte, dass Sie mit dem Phag bei Lungenentzündungen, bei Pest und vielleicht bei Typhus Versuche machen, und wenn Ihre Experimente gut eingeleitet sind, machen Sie praktische Proben mit Hilfe der Krankenhäuser. Genug jetzt von dieser eitlen Zeitvergeudung! Kurieren wir endlich jemanden! (Lewis 1926; dt. Übersetzung 1929: 585).

Die Erwartungen, die Lewis mit der Therapie verknüpfte, fanden in der Wirklichkeit keine Erfüllung. Neue Expertisen bescheinigten das Ende der Behandlung mit Phagen.

¹⁰⁸ Summers hat die Entstehungsgeschichte des Romans und die Rolle de Kruifs – auf die in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen wird – eingehend untersucht (vgl. Summers 1991: 317 f.). De Kruif (1939) erzielte später mit seinem noch heute bekannten Sachbuch *Microbe Hunters* einen eigenen Welterfolg.

3.2.2 Weitere Gutachten und die Folgen

In den 1940er Jahren wurden von der AMA zwei weitere Gutachten in Auftrag gegeben. Um jene Zeit begannen die Antibiotika ihren Siegeszug und besetzten das Feld, auf dem sich die Phagentherapie nicht hatte etablieren können. Noch war sie nicht ganz aufgegeben worden, doch ihr Ende zeichnete sich ab. Am Beispiel eines Radioassays des Basler Zoologen Adolf Portmann lässt sich aufzeigen, wie gross damals noch die grundsätzliche, die Durchsetzung der Phagenbehandlung erschwerende Ungewissheit über die Virusnatur war:

Sind sie wirklich Keime? Wer kann sicher sagen, ob nicht vielleicht der Organismus selbst Stoffe aus seinen Substanzen erzeugt, ob nicht die Virusstoffe unter gewissen Umständen das Lebewesen nötigen, Stoff der gleichen Art in grossen Mengen zu bilden? Wir wissen es heute noch nicht – und gerade die Forscher, die am tiefsten in das neue Beobachtungsfeld vorgedrungen sind, mahnen zur Vorsicht! (Portmann 1943: 55 f.).

Auch nach Auffassung des Schweizer Biologen Adolf Koelsch

kann den Viren weder der Charakter von anorganischen Gebilden (Mineralien) noch von Organismen zuerkannt werden. Auch als Übergangsglieder zwischen organisch und anorganisch können sie nicht bezeichnet werden. Sie vertreten vielmehr anscheinend eine Sonderform von Naturgegenständen, die, in eine mineralische Welt versetzt, sich wie Mineralien benehmen – in den Strom des Lebens geworfen, sich jedoch wie selbstlebende Gebilde verhalten, ohne es in Wahrheit zu sein. So wenigstens stellen die Viren heute sich dar. (Koelsch 1949: 21 f.).

Präkursor-Theorie

Krueger (1941) und Scribner hatten den Auftrag der AMA, das vorangegangene Gutachten von 1934 auf den neuesten Stand zu bringen. Wiederum ging es um die umstrittene Natur, die Wirkungsweise und das therapeutische Potential der Bakteriophagen. Der Bakteriologe Albert P. Krueger stand in seinem wissenschaftlichen Denken Northrop nahe, der ein entschiedener Gegner der Virusthese war (vgl. Absch. 2.4.5). Nach Ansicht Kruegers war diese Frage mit Northrops Präkursor-Theorie (vgl. Absch. 2.4.5) überzeugend gelöst worden:

The nature of bacteriophage [is ...] no longer in question. It is a protein of high molecular weight and appears to be formed from a precursor originating within the bacterium. There is evidence that the precursor likewise is a protein and that it is synthesized by the cell during a phase of accelerated metabolic activity (Krueger 1941: 2277).

Im selben Jahr also, in dem Ruska die erste elektronenmikroskopische Aufnahme eines Phagen gelungen und damit die Korpuskularität der Phagen auch optisch bestätigt

worden war, reduzierte ein renommiertes Expertengremium die Bakteriophagie noch immer auf einen biochemischen Prozess: "The process by which the inactive precursor is transformed into active phage is catalyzed by phage; i.e., the primary reaction is: Inactive Phage precursor + Phage \rightarrow Phage" (Krueger 1941: 2277). Das Phänomen der Bakteriophagie erinnerte Krueger – in Anlehnung an Northrop – an die Reaktion zwischen dem Enzym *Trypsin* und seiner inaktiven Vorstufe *Trypsinogen* (vgl. Krueger 1941: 2161 f.). Delbrück hatte sich, in anderem Zusammenhang, in einem Brief an Anderson (in: Cairns 1966: 69) gegen diese Gleichsetzung gewandt, die auf die Zusammenarbeit von Krueger (1931) mit Northrop zurückging:

My position is this: firstly Krueger has never given evidence in favor of this view, since the experiments are based on a simple error of interpretation, secondly our present pictures show among the bacterial debris nothing similar to the phage-to-be. I think the second fact is worth pointing out, both as an observational fact by itself and as a point against Krueger whose notions have made a widespread if not deep impression (Anderson; in: Cairns 1966: 69).

Schon einmal hatte sich Delbrück – er erinnerte damit an d'Herelles gelegentlich sarkastische Bemerkungen – ironisch über Kruegers Präkursor-Idee geäußert:

Why not call the bacteria a precursor of the virus, or those chemicals that will go into the making of the virus? I am sure that Krueger will eventually choose this road of withdrawal but it seems to me a very silly one (zitiert nach Anderson; in: Cairns 1966: 67).

Die damals von einigen Forschern aufgeworfene Frage, ob Phagen taxonomisch tatsächlich den Viren zuzuordnen sind, bejahte Delbrück und bezog sich dabei auf die allgemeine Wechselbeziehung der Viren zu ihren jeweiligen Wirtszellen:

I will take for granted that phages and viruses are similar things, in the sense that the relation between phage and bacterium is essentially the same as that between virus and plant or animal cell. If proof of this assumption was needed, I believe that the occurrence of interference in both cases has sealed it. This assumption is helpful in limiting the possibilities for theories of the nature of phage (zitiert nach Anderson; in: Cairns 1966: 69 f.).

Delbrück wandte sich aber, wie Anderson (in: Cairns 1966: 69 f.) ausführt, gegen d'Herelles Gleichsetzung von viralen mit allgemein parasitären Wirtsbeziehungen. Für Delbrück war es offensichtlich, dass Phagen und damit die Viren in einer biologisch und systematisch wesentlich engeren Beziehung zu ihren Wirten stehen als höhere Parasiten (vgl. Cairns 1966: 70).

1941 Zweites Gutachten

Krueger (1941: 2160) räumte in seinem Gutachten ein, dass die Wirkung der Phagen *in vitro* auf eindrucksvolle Weise zu einer Zerstörung der Bakterien führe, doch sei sie *in vivo* weit schwächer und folglich wenig relevant für eine therapeutische Verwendung. Er stellte auch den Zusammenhang zwischen der Phagenvermehrung und dem Prozess der Heilung in Frage und beklagte, dass die meisten Studien auf unsicherer bakteriologischer Grundlage standen. Dabei erinnerte Krueger (1941: 2162 f.) an die prinzipielle Schwierigkeit, eine ausreichende Phagendichte am Infektionsort zu erzielen, um dadurch die bakterielle Lyse auszulösen. Da er von einem wirkstoffähnlichen Agens ausging, war für ihn die Anfangsdosis massgebend. Er nahm an, dass diese kritische Schwelle bei etwa 100 Phagen für jedes Bakterium liege, denn aufgrund eigener Beobachtung blieb bei geringerer Dichte das Bakterienwachstum konstant und die Phagen zeigten keine Wirkung mehr.

Noch immer zweifelte Krueger (1941: 2163) an der Replikationsfähigkeit der Phagen, die überdies durch Chemikalien oder Erhitzung, aber auch im Organismus selbst, etwa durch Magensäfte oder auch durch die Bildung von Antikörpern, in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden. Die hohe Spezifität der Phagen brachte er mit bestimmten Komponenten auf der Zelloberfläche des Phagenbakteriums in Verbindung, ohne die ein Phage sich nicht mit seinem Wirt verbinden könne. Phagen hätten dabei die Eigenschaft eines dissoziierenden Agens ("potent dissociating agent"). Gelegentlich würden sich im Verlauf der Lyse Unterformen der Wirtszellen bilden, die der Phagenwirkung widerstehen könnten (Krueger 1941: 2161). Dadurch könnten, so befürchtete Krueger, die Bakterien zu noch pathogeneren Varianten mutieren.

Kruegers umfassender Analyse lagen zahlreiche Studien zugrunde. Dazu gehörte auch eine gut dokumentierte Phagenbehandlung bei 110 Patienten, die an therapeutisch gut zugänglichen Hautinfektionen litten (Krueger 1941: 2164 f.). Die anfänglich beobachtete Wirksamkeit der Phagen begann sich nach 24 Stunden deutlich abzuschwächen, und bei keinem der Patienten konnten die verursachenden Bakterien (Staphylokokken) vollständig zum Verschwinden gebracht werden.

Bei den Phagen handelte es sich im Verständnis von Krueger um wenig spezifische Agenzien, die im mit Bakterien infizierten Organismus eine Immunantwort auszulösen vermochten. Er war nicht einmal sicher, ob die antibakterielle Wirkung tatsächlich mit den Phagen zusammenhing:

Even if we grant that a measure of success has attended the clinical application of antivirus therapy there is no reason to jump to the conclusion that the results depend on a purely theoretical antivirus. They could just as well be due to the presence of the entirely nonspecific agents responsible for production of local immunity (Krueger 1941: 2167).

Trotz dieser Ungewissheit riet Krueger von einer praktischen Verwendung nicht grundsätzlich ab, auch wenn er zu Vorsicht mahnte:

Properly employed, nonspecific protein shock may be a most useful weapon in treating infectious diseases, and phage lysates are well suited to its induction. However, whether elicited by phage or some other nonspecific preparation, it is a modality which must be cautiously and critically applied because of its potentialities for harm to patients whose systems already carry the heavy burden of illness (Krueger 1941: 2167).

Krueger schloss erhebliche Nebenwirkungen nicht aus, obschon er wenig Anhaltspunkte für diese Annahme hatte. Damit widersprach er der verbreiteten und bis heute vorherrschenden Auffassung, wonach es sich bei der Phagentherapie, bei allen Vorbehalten, um ein in hohem Masse sicheres Verfahren handelt. Krueger dachte vor allem an die Gefahr einer Freisetzung von bakteriellen Zellgiften. Gegen die Behandlung mit Phagen sprach seiner Meinung nach auch die Bildung von Antikörpern als Immunantwort auf die Phagen. Diese würden nicht nur, wie therapeutisch gewünscht, die Bakteriolyse zum Stillstand bringen, sondern es bestehe auch das Risiko einer schockartigen Immunreaktion auf diese körperfremden Eiweisse. Die von d'Herelle als immunisierend beschriebene Wirkung wird von Krueger als eine begrenzte lokale Immunantwort betrachtet, der bestenfalls bei lokalen Infektionen eine mögliche therapeutische Wirkung zugebilligt werden könne.

Die ersten, um jene Zeit auf den Markt gelangten Antibiotika wurden im Gutachten nur beiläufig erwähnt:

Modern chemotherapeutic approaches to the treatment of a variety of conditions for which phage has been recommended (cystitis, pyelitis, gonorrhoea, certain bacteremias) offer more chances of success than does phage (Krueger 1941: 2277).

Trotz ihrer Skepsis und der sich nun abzeichnenden Aussicht auf bessere Alternativen sprachen sich Krueger/Scribner für weitere Untersuchungen aus, die freilich unter kontrollierten Bedingungen erfolgen müssten:

Although it is admittedly very difficult to arrive at definite conclusions regarding the efficacy of any therapeutic agent used for the treatment of certain diseases, the accumulated clinical data on phage are in some instances highly suggestive and warrant the continuation of further studies under thoroughly controlled conditions. This is particularly true of cholera (Krueger 1941: 2277).

1945 Drittes Gutachten

Vier Jahre später wurde unter der Aufsicht der AMA von dessen Beirat für Pharmazie und Chemie noch ein drittes Gutachten veröffentlicht. H. E. Morton und F. B. Engley konzentrierten sich ausschliesslich auf Studien, in denen therapeutische Phagen gegen Ruhrbakterien (Shigellen) eingesetzt worden waren. Den früheren Gutachten wurde zum Vorwurf gemacht, sie hätten indikationsspezifische Befunde zur Wirkung der Phagen zu sehr verallgemeinert. Auch nach Morton/Engley war die Frage des therapeutischen Nutzens des Verfahrens noch immer weit von einer Klärung entfernt (Morton 1945: 584). Zwar fanden die Autoren: "[T]wice as many favorable as unfavorable reports on the use of dysentery phage therapeutically", doch: "[T]he conditions under which the tests were carried out make all the reports, seemingly good or bad, unsuitable for scientific evaluation" (Morton 1945: 591). Deshalb kamen die vom einflussreichen Fachrat der AMA verpflichteten Experten zu dem Schluss: "The reports on the therapeutic trials of dysentery phage in man are inconclusive" (ebd.). Die lytische Wirkung der Phagen wurde in dieser Studie nicht in Frage gestellt: "[D]ysentery phage has demonstrated an unmistakably therapeutic action" (ebd.). Morton/Engley betonten vor allem die grosse *in-vivo*-Effizienz der Phagen, die sie mit ihrer Befähigung zur fortlaufenden Phagenvermehrung in Verbindung brachten. Aufgrund von tierexperimentellen Beobachtungen schlossen sie, wie auch später Clajus (1959: 464) betont, eine gute Schutz- und Prophylaxewirkung bei Shigelleninfektionen nicht aus (vgl. Morton 1945: 591).

Auch in dem dritten Gutachten der AMA kam es nicht zu einer eindeutigen Verwerfung der Idee der Phagentherapie,¹⁰⁹ und noch immer wurden Phagen nicht als autonome Einheiten, sondern als Nebenprodukte der Bakterienzelle betrachtet. Die wegweisenden Arbeiten der Phagen-Gruppe um Delbrück und die inzwischen in der Elektronenmikroskopie gewonnenen Erkenntnisse hatten selbst um die Mitte der 1940er Jahre keinen Einfluss auf die führenden Bakteriologen und Immunologen. Zudem ist zu vermerken, dass die Phagentherapie nicht mit der antibakteriellen Wirkstoffbehandlung verglichen wurde, obschon inzwischen die ersten hochwirksamen Antibiotika verfügbar waren.

¹⁰⁹ In ihrer Schlussbetrachtung formulierten Morton/Engley – trotz ihrer Vorbehalte – sogar eine Reihe von Empfehlungen für eine erfolversprechende Anwendung der Phagen. So sei etwa eine gründliche bakterielle Diagnose vor der Selektion der Phagen ebenso angezeigt wie die Überprüfung ihrer Wirksamkeit im Labor.

Das Ende zeichnet sich ab

D'Herelle wurde nach seiner Zeit in der Sowjetunion im Westen von der Wissenschaft kaum mehr wahrgenommen.¹¹⁰ Im Rückblick kann die Frage gestellt werden, weshalb der Empfehlung der Experten, klinische Studien kontrolliert und mit einer statistisch signifikanten Patientenzahl durchzuführen, nicht Folge geleistet worden war. Summers macht dafür die politische Situation verantwortlich:

[I]n the normal course of events such a report would have generated more research and new and better answers, World War II and the discovery of antibiotics seemed to effectively divert effort away from extensive study of phage therapy in the United States (Summers 2001: 441).

Für den georgisch-amerikanischen Phagenforscher Alexander Sulakvelidze steht jedenfalls fest, dass das Gutachten von Krueger/Scribner das Ende der Phagentherapie in den USA besiegelte:

Although the authors suggested that further evaluation of the therapeutic potential of phages might be warranted under thoroughly controlled conditions, their assessment (together with that of Eaton and Bayne-Jones) effectively stopped all major studies of phage therapy in the United States (Sulakvelidze 2001a: 655).

Die neuen antibakteriellen Wirkstoffe begannen nun das weite Feld zu besetzen, das die Phagentherapie nicht hatte erobern können. Die einfach zu handhabende, neue Behandlungsform, für deren Effizienz klare Beweise vorlagen, verbreitete sich rasch: "The ease of production of antibiotics, the relatively broad spectrum of action of antibiotics, and the stability of the preparations were advantages over phages" (Summers 2001: 441). Auch war, wie Summers betont, inzwischen deutlich geworden, dass Bakterien gegenüber Phagen resistent werden können und dadurch ihre therapeutische Wirksamkeit einbüßen:

Even before antibiotics, the phenomenon of development of bacterial resistance [...] was recognized, and resistance to antibiotic therapy was soon noted as a clinical problem. [...] Perhaps because of the frequent observation of phage resistance and its exploitation in the young field of molecular biology, the notion that phage therapy was doomed because of frequent mutation to phage resistance became an established part of the unquestioned canon (Summers 2001: 441).

¹¹⁰ Nach der Darstellung von Summers (1999: 179 ff. und 182) machte sich d'Herelle, der nach 1940 im besetzten Frankreich zeitweise unter Hausarrest stand, gelegentlich noch Gedanken über künftige Phagenpräparate. Daneben arbeitete er an seiner umfangreichen, bis heute unveröffentlichten Biographie, in der er sich auch mit historischen, religiösen und politischen Fragen befasste. 1947, zwei Jahre vor seinem Tod, nahm d'Herelle an einem vom Pasteur-Institut organisierten Symposium teil, das dreissig Jahre nach ihrem Erscheinen an seine wegweisende Arbeit von 1917 erinnern sollte. D'Herelles Blick war längst rückwärts gewandt, und er ging zu der modernen Phagenforschung immer mehr auf Distanz.

Man wusste zwar schon damals, dass dieses Problem sich auch bei den Antibiotika manifestieren konnte, ging aber davon aus, dass von nun an immer wieder neue und effizientere Wirkstoffe zur Verfügung stehen würden.

3.2.3 Kurze Wiederbelebung im Zweiten Weltkrieg

Doch die Phagentherapie geriet auch nach den wenig ermutigenden amerikanischen Gutachten noch nicht ganz in Vergessenheit. Der Bakteriologe Abedon spricht in einem Rückblick jedoch nur von vereinzelt und in zweitrangigen Zeitschriften publizierten Arbeiten, die das Interesse an der Phagentherapie im Westen noch eine Weile am Leben erhielten (vgl. Abedon 2003: 254). Der deutsche Bakteriologe R. Wahl (1942: 954) hingegen betrachtete auch zu Beginn der 1940er Jahre industriell hergestellte Phagenpräparate noch immer als eine „wertvolle Bereicherung unseres deutschen Arzneyschatzes“. Er war überzeugt, dass sich örtliche Infektionen mit Phagen besser als mit parenteral verabreichten Impfstoffen behandeln liessen. Über Jahre hatte er *Enterofagos* (= *Enterophagos*), ein Gemisch von elf Bakteriophagen, und ein anderes Produkt mit der Bezeichnung *Antipiol* mit guten Ergebnissen eingesetzt (Wahl 1942: 952). Die Entwicklung von *Antipiol* beruhte auf Experimenten des russisch-französischen Mediziners Alexander Besredka, der in den 1920er Jahren glaubte, nachgewiesen zu haben, dass bei der Züchtung von Bakterien Stoffe ausgeschieden werden, die das Bakterium, von dem das „Antivirus“ stammte, angriffen.¹¹¹ Wahl hatte die Präparate auf verschiedenen Wegen – intravenös, aber auch intramuskulär, subkutan, parenteral, peroral und örtlich, etwa durch Versprüher oder Tampons – verabreicht und berichtete, ohne allerdings weitere und statistisch verwertbare Angaben zu machen, von sehr guten Ergebnissen. Dabei ist allerdings stets zu berücksichtigen, dass hochwertige Antibiotika während des Zweiten Weltkriegs nicht in genügenden Mengen oder in ausreichender Qualität verfügbar waren.¹¹²

1941 Raiga-Clemenceau

Der französische Militärarzt und Bakteriologe André Raiga-Clemenceau hatte schon 1941 die Phagentherapie bei postoperativen Wundinfektionen erfolgreich eingesetzt und sie, ähnlich wie etwas später der Genfer Bakteriologe J. Steinmann, für jene Situationen empfohlen, in denen mit Sulfonamiden keine Wirkung zu erzielen war

¹¹¹ Besredka, der ebenfalls am Pasteur-Institut tätig gewesen war, ging von einer antibakteriell wirkenden Substanz aus, die vom Bakterium stammte. Im ersten Gutachten der AMA von 1934 wurde auch dieses Konzept besprochen, und die Autoren kamen zum Schluss: "Besredka's ideas may not be well founded in fact" (Eaton 1934: 1938).

¹¹² Vgl.: „Das Bakteriengift aus Schimmelpilz“, in: *Neue Zürcher Zeitung*; 24. September 2003.

(vgl. Raiga 1941: 18 f.). Als ein Vertrauter d'Herelles, zu dem er kaum auf kritische Distanz ging (vgl. Absch. 3.4.2), hielt er sich an dessen Grundüberzeugung: « La guérison naturelle des infections est due à un phénomène nettement élucidé: le *phénomène de bactériophagie* » (Raiga 1941: 24; [Hervorhebungen im Original]). Aufgrund ihrer Befähigung zur natürlichen Heilung, so Raiga-Clemenceau (1941: 20), seien Phagen der Behandlung mit chemischen Verbindungen überlegen, denn: « [L]es dérivés sulfamidés ne possèdent aucune vertu microbicide propre ». Raiga-Clemenceau betrachtete die « Phagothérapie » als eine eigenständige Methode, die er deutlich von der Serumtherapie abgrenzte: « [I]l est capital de l'opposer d'emblée aux autres méthodes biologiques, telles que la vaccinothérapie et la sérothérapie, avec lesquelles elle n'a pas la moindre analogie » (Raiga 1941: 30). In der Anpassungsfähigkeit und Wechselwirkung zur jeweils vorhandenen Bakterienkonzentration sah er einen wichtigen Vorteil der Bakteriophagen gegenüber chemischen Präparaten, bei denen das Ergebnis durch die Anfangsdosis bestimmt wurde.

1946 Steinmann

Anhand einer Untersuchung von Steinmann (1946) lässt sich nachweisen, dass die Phagentherapie in den 1940er Jahren zwar aus der wissenschaftlichen Debatte, aber noch nicht ganz aus der Praxis verschwunden war. Für Steinmann ergaben sich die Probleme, die sich der frühen Phagentherapie entgegenstellten, insbesondere auch aus d'Herelles umstrittener Vorstellung von der viralen Phagennatur. Steinmann erinnerte an die hohen Erwartungen, die d'Herelle selbst mit dem Viruskonzept verband, denn: « [O]n espérait par son moyen comprendre tout le problème des virus et même celui de la vie » (Steinmann 1946: 7). D'Herelles übertriebener Anspruch und die Überzeugung, mit dem Bakteriophagen den Schlüssel zum universellen Verständnis von Lebensprozessen geliefert zu haben, behinderten nach Steinmann die praktische Verwirklichung der Phagentherapie:

Dans son enthousiasme il avait admis que le phage était le protobios d'où découlait par aggrégation et par évolution le système vivant de la planète. Et plus, ayant trouvé dans des eaux sulfureuses certains éléments qui lui en paraissaient parents, il voulait y voir le chaînon entre la matière inerte et la matière vivante (Steinmann 1946: 7).

Steinmann (1946: 7 f.) wies darauf hin, dass auch andere Forscher die Phagen inzwischen als eine sehr einfache Form von Leben auf molekularer Stufe betrachteten. Vor allem die Erkenntnisse aus der Molekularbiologie trugen zu der Vorstellung bei, dass Phagen lediglich das chemische Bauprogramm enthielten, um sich im Wirtsorganismus zu reproduzieren, vergleichbar dem Gen, das in der Zelle die erbliche Ausrichtung zu

steuern vermochte. Steinmann gehörte zu jenen, die fest an die Virusnatur glaubten, und stellte zur Begründung eine Reihe von Überlegungen an. Weder in der Virusgröße noch im Fehlen von eigentlichen Stoffwechselvorgängen – der Bakteriophage schien in Abwesenheit von Wirtsbakterien ohne Aktivität zu sein – sah er einen Sachverhalt, der gegen eine einfache Form von Leben sprach.

Steinmann betrachtete die Befähigung der Phagen zur Produktion von Lysinen durchaus als einen metabolischen Prozess (vgl. Steinmann 1946: 19). Die umstrittene Frage des viralen Stoffwechsels trug nach seiner Auffassung wesentlich zu der Kontroverse bei, die über Jahrzehnte die Phagenforscher unglücklich entzweit hatte. Der Fehler bestand, so Steinmann (1946: 35), darin, dass viele Autoren geradezu „hypnotisiert“ von der Vorstellung gewesen seien, dass die Lyse von den Bakterien ausgehe. Dadurch hätten viele übersehen, dass eine vom Phagen bewirkte Lyse nichts anderes bezwecke als die Multiplikation und Freisetzung neuer Phagen, also für die Phagen einen Vorteil darstellte. Eine vom Bakterium verursachte und durch ein spezifisches Enzym vermittelte Lyse hingegen schien für Steinmann keinen Sinn zu machen, denn wozu sollte das Bakterium autokatalytisch einen Wirkstoff mit dieser selbstauflösenden Wirkung ausscheiden? Doch noch immer war auch bei Steinmann ein Rest Unentschiedenheit festzustellen:

Le bactériophage est-il donc vivant? Rien ne s'oppose d'une manière absolue à cette conception, alors que plusieurs faits plaident en sa faveur. (...) Gardons-nous cependant de vouloir en tirer des conclusions philosophiques qui seraient prématurées au point où en est cette étude (Steinmann 1946: 36).

Steinmann vermochte sich auch der Vorstellung einer Immunisierung durch die Phagen nicht ganz zu verschliessen, denn « [L]’immunité anti-microbienne est un fait trop évident pour l’ignorer systématiquement » (Steinmann 1946: 53). Er war aber dagegen, dass man dieses Phänomen mit der bakteriellen Impfung verglich:

Certains auteurs, en parlant du traitement par le bactériophage disent: vaccination; le terme n'est pas exact, car l'effet est une destruction directe, immédiate du germe (Steinmann 1946: 53).

Steinmann verwies auf Arbeiten von Zaytseff (1941) und Neter (1944) und riet zur Kombination von Antibiotika und Phagen:

[L]e traitement combiné bactériophage-sulfamidés est possible [...] et même à recommander. Les sulfamidés servant des rabatteurs pour le bactériophage en détruisant les cultures secondaires et en empêchant le germe de se transformer dans une phase résistante (Steinmann 1946: 52).

Steinmann (1946: 54) empfahl konkret eine Verwendung mit Penizillin, da er vermutete, dass dieser antibakterielle Wirkstoff den Phagen-Effekt noch verstärken könnte.

Auch der britische Mikrobiologe F. Himmelweit hatte 1945 *in vitro* mit Staphylokokken nachgewiesen, dass Penizillin die Wirkung der Phagen nicht abschwächte. Er hielt es daher für möglich, dass sich mit der Kombination der beiden unterschiedlichen, jedoch vermutlich komplementär wirkenden antibakteriellen Agenzien eine grössere Wirkung erzielen liesse (Himmelweit 1945: 104 f.).¹¹³ Steinmann glaubte an eine Korrelation von Wirkung und Art der Phagenverabreichung, wobei er eine lokale Anwendung unmittelbar am Wirkort für geeigneter hielt als die systemische Verabreichung über den Gesamtorganismus. Wie schon Bruynoghe/Maisin in der ersten Publikation einer klinischen Phagenanwendung von 1921 (vgl. Absch. 3.1.1), machte auch Steinmann damit auf eine Besonderheit der Phagenbehandlung aufmerksam, die oft vernachlässigt wurde und in der rückblickend eine häufige Ursache für zahlreiche Therapieversagen gesehen wird.

Zur Methodik der Kultivierung von Phagen vermittelte Steinmann (1946: 57 f.) ein umfassendes, auch aus heutiger Sicht weitgehend zutreffendes Bild. Er zeigte auch auf, wie komplex die Umsetzung des Verfahrens war. Zudem unterstrich er die Notwendigkeit einer Stimulierung der Phagen und meinte damit einen ausreichenden und direkten Kontakt mit den Wirtsbakterien, um den Prozess der Lyse überhaupt in Gang zu setzen. Steinmanns Studie enthält auch ausführliche Hinweise zur Konservierung, Lagerung und Reinigung von Phagenfiltraten und schildert die Vor- und Nachteile der individuellen Phagentherapie im Vergleich zu der Behandlung mit industriellen Fertigprodukten (vgl. Steinmann 1946: 59 f.). Patientengerechte Zubereitungen erforderten einen Aufwand von 2–3 Tagen, während eine Behandlung mit vorgefertigten Präparaten sofort möglich sei. Dies setze aber die Verfügbarkeit eines spezifisch wirksamen Filtrates voraus. Idealerweise würde man mit den vorhandenen Fertigpräparaten beginnen und erst bei Nichtwirkung eine individuelle, auf den Patienten bezogene Kultur in Betracht ziehen.¹¹⁴ Steinmann spricht sich klar für die Phagenbehandlung aus:

[L]e bactériophage a un effet thérapeutique indiscutable chez l'homme. Mieux que les considérations théoriques, elles prouvent que les bactéries pathogènes peuvent être lysées également *in vivo*. La rapidité de certaines améliorations et les stérilisations des plaies ne s'expliquent pas autrement (Steinmann 1946: 75).

¹¹³ Clajus (1959: 787) gab allerdings zu bedenken, dass andere Forscher zu einer gegensätzlichen Auffassung gelangt waren.

¹¹⁴ Dieser Ansatz entspricht weitgehend der noch heute in Polen, Russland oder Georgien üblichen Behandlungsweise.

Steinmann komplettierte seine Übersicht mit der Schilderung eigener Behandlungen bei Haut- und Wundinfektionen sowie bakterieller Osteomyelitis und Sepsis.

3.2.4 Letzte Berichte

1957 Bertschinger

Der Bakteriologe Jean-Pierre Bertschinger (1957: 483) stellte noch 1957 in der *Schweizerischen Apotheker-Zeitung* die Phagentherapie als ein äusserst wirksames Verfahren dar: « En principe, toute maladie aiguë, causée par une bactérie, pour laquelle un bactériophage a été isolé, est passible de la bactériophagothérapie ». Für Bertschinger (1957: 485) waren Phagen eine viel versprechende Behandlungsalternative bei Fällen von Antibiotika-Resistenz. Er unterstrich besonders die Sicherheit der Phagen und glaubte – was sich nicht bestätigten sollte –, dass Bakterien gegen Phagen nicht resistent würden. Zudem vertrat Bertschinger die Auffassung, dass ein mit Phagen behandelter Organismus für 5 bis 6 Monate gegen eine erneute Infektion mit Staphylokokken immun sei (ebd.). Bemerkenswert ist sein Hinweis auf vier Phagenprodukte, die damals von der Eidgenössischen Kommission für Medikamente als entschädigungspflichtig durch die Krankenkassen eingestuft worden waren.¹¹⁵

1959 Clajus

Zu den späten Befürwortern der Phagentherapie gehört auch der deutsche Mediziner Wolfgang Clajus, der Ende der 1950er Jahre empfahl,

einen therapeutischen Versuch mit den Phagen [nur dann vorzunehmen], wenn alle anderen Mittel versagt [hätten], zum Beispiel bei den Dauerausscheidern oder bei gewissen leichteren infektiösen Darmerkrankungen (Clajus 1959: 470).

Clajus' umfangreiche Arbeit ist ein Beleg dafür, dass die Phagentherapie im Westen zu diesem Zeitpunkt zwar noch nicht ganz in Vergessenheit geraten, aber von der immer erfolgreicheren Therapie mit Antibiotika an den Rand gedrängt worden war. Besonders viel versprach sich Clajus, wie schon Steinmann ein Jahrzehnt zuvor, von der Kombination von Bakteriophagen mit Antibiotika. Er stellte sich auch die Frage, weshalb das Interesse an der Phagentherapie „[n]ach anfänglicher optimistischer Beurteilung“ nachgelassen habe (Clajus 1959: 468). Er dachte an mehrere Gründe: Für ausschlaggebend hielt er unerwünschte Nebenwirkungen wie die rasche Freisetzung bakterieller

¹¹⁵ Es handelte sich um die Produkte *Coliphagine*, *Intestiphagine*, *Pyophagine* und *Staphagine* des früheren Schweizer Unternehmens *Maison Saphal* in Vevey (vgl. Bertschinger 1957: 485). Eine Entschädigungspflicht durch die Krankenversicherungen bedeutet jedoch nicht, dass die Methode anerkannt war.

Toxine, mangelnde Reinheit bei der Herstellung, die hohe Wirtsspezifität der Phagen und der im Vergleich zu Antibiotika aufwendigere, wenig zweckmässige Gebrauch. Auch wären Antibiotika schneller und besser wirksam (Clajus 1959: 469). Aus Clajus' Auswertung einer grossen Zahl von Veröffentlichungen lässt sich ablesen, dass immer dann gute Heilungschancen bestanden, wenn die Phagenlösung direkt an den Infektionsherd gebracht werden konnte, so bei Hautinfekten, Infektionen der Atemwege (hier wurden Phagen durch Versprüher eingebracht) oder bei eitrigen Infektionen der Gehörgänge.

Clajus (1959: 468) betonte „die relativ billige und einfache Herstellung der Bakteriophagen in grösseren Mengen“; gleichzeitig erachtete er – anders als Bertschinger zur selben Zeit – die „Bildung phagenneutralisierender Antikörper“, die schon „im Laufe weniger Tage“ entstehen konnten, als einen Nachteil (Clajus 1959: 468). Misserfolge führte Clajus zudem auf „die mangelhafte Anpassung der Phagen an die Bakterien, auf die Gegenwart von ‚Antiphagen‘⁽¹¹⁶⁾ und auf technische Fehler“ zurück (vgl. Clajus 1959: 443). Schliesslich wies er darauf hin, dass man in der Anfangszeit der Phagentherapie unwissentlich häufig klinisch ungeeignete Phagen verwendet hatte:

Erst die Kenntnis von der Spezifität bestimmter Bakteriophagen für bestimmte Bakterienstämme liess eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse eintreten. Die Spezifität von Phagen zum Bakterium musste jedoch in jedem Einzelfalle geprüft werden, so dass damit eine Verzögerung in der Anwendung der Phagen eintrat. Zudem musste man die nun ausgewählten Phagen noch weiter züchten, um sie erstens in den benötigten Mengen zu erhalten und um zweitens ihre Wirksamkeit noch weiter zu erhöhen, also den Titer zu steigern (Clajus 1959: 469).

Clajus' Rat, Phagen vor einer Behandlung sorgfältig zu evaluieren,¹¹⁷ hat bis heute seine Gültigkeit behalten. Der damit verbundene Aufwand benachteiligt jedoch das Verfahren gegenüber der rationalen Wirkstofftherapie:

Die Phagen müssen zunächst *in vitro* auf ihre Aktivität gegenüber den zur Untersuchung eingereichten Bakterien geprüft werden und können dann erst zur Therapie eingesetzt werden. Dieser Vorgang komplizierte die Therapie natürlich, verbesserte aber auch die Erfolge bei der Anwendung spezifischer Bakteriophagen (Clajus 1959: 469).

Clajus hielt Antibiotika für zweckmässig, aber nicht in jedem Fall für wirksamer als therapeutische Phagen:

¹¹⁶ Unter dem Begriff ‚Antiphagen‘ verstand man Antikörper, die sich als normale Immunreaktion gegen die Phagen gerichtet bilden können (Clajus 1959: 443).

¹¹⁷ Bereits in den 1940er Jahren hatte der Bakteriologe E. G. Knouf von guten Ergebnissen bei Typhus berichtet, nachdem er zuvor häufig Therapieversagen festgestellt hatte. Er führte die besseren Ergebnisse auf eine gründliche *in-vitro*-Prüfung vor der Behandlung zurück (Knouf 1947: 334).

Die Einführung der Antibiotika in die Therapie der Infektionskrankheiten hatte ebenfalls erheblichen Einfluss auf die Verwendung der Phagen. Die Antibiotika erwiesen sich als schneller und besser wirksam. Sie konnten sofort eingesetzt werden, während die Phagen in den meisten Fällen erst angereichert werden mussten. Bei der Behandlung der Dauerausscheider war jedoch den Antibiotika der erhoffte Erfolg versagt (Clajus 1959: 469).

1958 Raettig

Der in dieser Arbeit schon mehrfach erwähnte deutsche Mikrobiologe und leitende Direktor am Robert Koch-Institut, Hansjürgen Raettig, zählt mit über 200 Veröffentlichungen zu den herausragenden Mikrobiologen seiner Zeit. In den 1950er Jahren begann er sich mit den Bakteriophagen zu befassen, führte gezielt Experimente durch und sichtete darüber hinaus 2000 Veröffentlichungen zur Phagenforschung (vgl. Raettig 1956a: 8). Schon zuvor hatte ihn die Frage beschäftigt, wie dem Wissenschaftler, der „wegen der ständig steigenden Flut der Veröffentlichungen die Übersicht verliert“ (Raettig 1958a: 1), geholfen werden könne. Da er die Phagenforschung von ihrem Umfang her als repräsentativ für dieses Problem betrachtete (Raettig 1958a: 2), begann er, „die Phagenliteratur, die im Schrifttum verschiedener Fachdisziplinen wie Virusforschung, Genetik, Biochemie, Epidemiologie und Technologie verstreut ist, auf Randlochkarten zu sammeln“ (Raettig 1958a: 8), mit dem Ziel, ein wegweisendes Dokumentationsverfahren einzurichten. Er berücksichtigte auch die Literatur zur Phagentherapie, obschon ihre Erforschung offensichtlich zum Stillstand gekommen war und Raettig nicht an eine Fortsetzung glaubte:

Bald nach der Entdeckung der Phagen ging man mit viel Optimismus daran, sie als spezifisches Therapeutikum bei den bakteriellen Infektionskrankheiten einzusetzen und ihre Wirkungsweise im menschlichen und tierischen Körper zu studieren. Obwohl schon frühzeitig Versager mit dieser Therapie bekannt und die Grenzen der Phagotherapie erkannt wurden, wurden immer wieder, vor allem in den dreissiger Jahren, zahlreiche Versuche veröffentlicht (Raettig 1958a: 21).

Raettigs überaus reiche Quellenanalyse stützt – mit dem Hinweis auf die frühen Misserfolge – eine Kernthese der vorliegenden Arbeit, wonach die Phagentherapie bereits vor der Einführung der Antibiotika an ihre Grenzen gestossen war. Zwar hatte Raettig noch gegen 250 Publikationen zur Phagentherapie besprochen, die in den 1930er Jahren erschienen waren (vgl. Abbildung 3), darunter auch einige osteuropäische Veröffentlichungen. Zu Beginn des Jahrzehnts erschienen noch über 50 Publikationen jährlich, doch um 1937 hatte sich die Zahl halbiert. Den erneuten, vorübergehenden Anstieg der Literatur wenige Jahre später brachte Raettig zu Recht mit dem Beginn

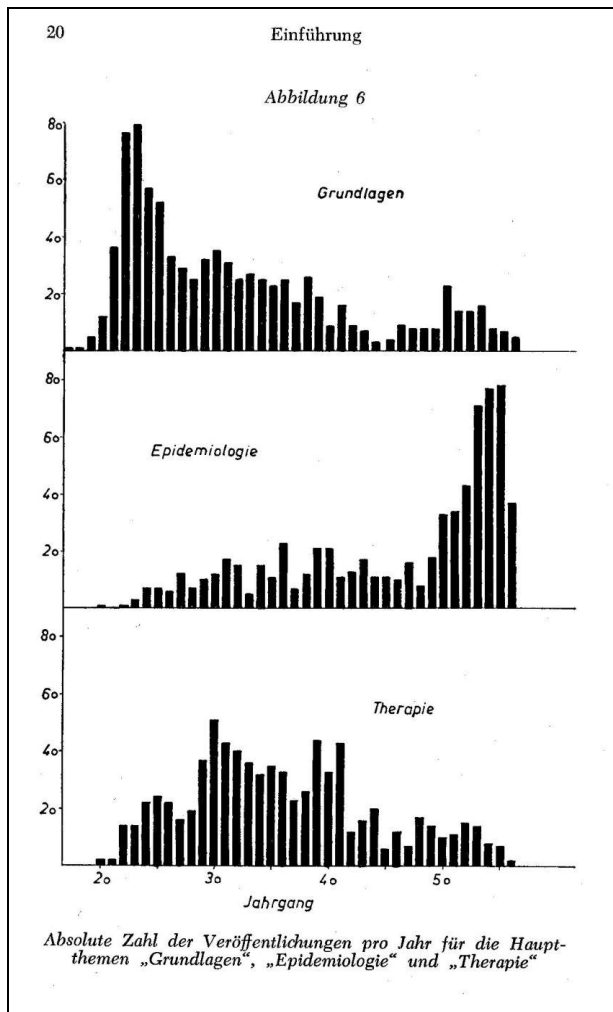
des Weltkrieges in Verbindung (vgl. Raettig 1958a: 21), als deutsche,¹¹⁸ französische und sowjetische Truppen in Ermangelung geeigneter Alternativen mit Phagenpräparaten versorgt wurden (vgl. Absch. 3.2.3).

Raettig erachtete zwei Entwicklungsrichtungen der Phagenforschung als zukunftsweisend: die Prävention von Krankheiten und die genetische Grundlagenforschung. Er war überzeugt, dass Phagen ‚epidemiologisch‘, d. h. zur Prophylaxe von Krankheiten, und zur Diagnostik von bakteriellen Erkrankungen genutzt werden würden. Diese Erwartung sollte sich nicht erfüllen. Richtig war hingegen seine zweite Vermutung, wonach sich die Bedeutung der Phagen für die Grundlagenforschung, insbesondere in der Genetik, noch ausweiten würde (Raettig 1958a: 21 f.).

¹¹⁸ Beispielsweise wurde das von den deutschen Behringwerken hergestellte Präparat Polyfagin, das Wirkung bei der Behandlung von Ruhr und ruhrähnlichen Erkrankungen versprach, auch an die Wehrmacht ausgeliefert (vgl. Häusler 2003: 107 f.).

Abbildung 3: Statistik der Veröffentlichungen bis 1956 (Raettig)

Quelle: Raettig 1958a: 20



Für Raettig stand fest, dass die Phagentherapie ihre Erwartungen nicht erfüllt hatte. Für ihr Scheitern führte er drei Gründe auf – die Empfindlichkeit der Phagen, ihre Wirtsspezifität und die Entstehung von Resistenz:

Die Bph. [Bakteriophagen] sind gegenüber allen Körperflüssigkeiten (Blut, Serum, Eiter, Exsudat, Lymphe) sehr empfindlich, so dass kaum Bph. zum Erreger, den sie lysieren sollen, vordringen. Zum anderen muss der Therapie-Bph. spezifisch auf den Krankheitserreger eingestellt sein, was nur durch Testen des Erregers auf Phagensensibilität feststellbar und durch Anzüchten eines spezifischen Bph. möglich ist; damit aber kommt die Phagentherapie im Einzelfall zu spät. Schliesslich bilden die Erreger sehr schnell resistente Linien, die für den Bph. unangreifbar sind. Da es sich hierbei um prinzipielle Schwierigkeiten handelt, die sehr wahrscheinlich nicht überwunden werden können, hat das Interesse an der Phagentherapie nachgelassen (Raettig 1958a: 145 f.).

Raettig fasste in anschaulicher Weise jene wichtigen Probleme zusammen, mit denen sich auch die gegenwärtige Neubewertung des Verfahrens auseinandersetzt. Den Nie-

dergang der Phagentherapie brachte Raettig bezeichnenderweise nicht mit dem Aufstieg der Antibiotika in Verbindung. In der zweiten Hälfte der 1960er Jahre erschien eine dreiteilige Fortsetzung der ersten Ausgabe von Raettigs Dokumentation. Daraus geht hervor, dass sich zu dieser Zeit nur noch knapp 2 % der Fachliteratur, die Bakteriophagen zum Gegenstand hatte, mit der Phagentherapie befasste (vgl. Raettig 1967: 11).

Betrachtet man im Rückblick die frühe Entwicklung dieses Verfahrens und seine wichtigsten Spannungsfelder, so erkennt man, dass sich die Wirksamkeit der Bakterienviren nicht getrennt von der Frage der Phagennatur, über die man sich uneins war, betrachten liess. Es gab eine Reihe von Einzelproblemen (vgl. Tabelle 2), die sich als Gründe für das Scheitern der Therapie anführen lassen, vor allem methodische Mängel, technische Unzulänglichkeiten und grundsätzliche Wissenslücken, doch gravierender war das Fehlen von positiven Ergebnissen, die unter kontrollierten Bedingungen zustande gekommen waren. D'Herelle vermochte die von ihm selbst geweckten, hohen Erwartungen nicht zu erfüllen: sowohl für die Phagennatur als auch die Wirksamkeit der von ihm begründeten und vehement vorangetriebenen Behandlungsmethode vermochte er keine ausreichenden Beweise vorzulegen, obschon selbst die kritischen Gutachter der amerikanischen Ärztevereinigung damals noch bereit waren, dem Verfahren eine Chance einzuräumen (vgl. Abschn. 3.1.4 und 3.2.2).

Für diese Experten lag ihm jedoch ein noch immer ungeklärtes Wirkprinzip zugrunde: "[T]he effects observed in infected animals and human beings following the injection of a crude lysate cannot be attributed to the phage content alone, for all the substances [...] are biologically active and are present in sufficient concentrations to be therapeutically significant" (Krueger 1941: 2162). Auf diesen wichtigen Sachverhalt bezieht sich die in der vorliegenden Arbeit mehrfach vorgebrachte These, wonach die Unsicherheit über die Phagennatur der Durchsetzung des Verfahrens grundsätzlich im Wege stand.

Tabelle 2: Probleme in der frühen Phagentherapie

	Erklärung der Phagennatur	Klinische Verwendung
Unsicherheit	<ul style="list-style-type: none"> – Bakterienprodukt und chemisches Agens (Enzym, Hormon etc.) – Unsichtbarer Zellparasit, winziges Bakterium, <i>Bakteriophage</i> – Eigenständige biologische Einheit („moderner“ Virusbegriff) – Gen 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>In-vitro</i>-Bestätigung der Bakteriophagie – Unspezifische Verwendung – Vermutung der Polyvalenz – Diagnostik, Prophylaxe und Therapie – Bedeutung der Lysogenie für die Therapie – Erfolge vs. Misserfolge
Probleme	<ul style="list-style-type: none"> – Kontroversen um d’Herelle – Fehlende Grundlagen zur Klärung 	<ul style="list-style-type: none"> – Wirksamkeit – Verlässlichkeit – Sicherheit/Nebenwirkungen
Folgen	<ul style="list-style-type: none"> – Noch immer mehrheitlich Ablehnung der Virushypothese – Bakteriophagie wird als eine Folge vieler, teilweise noch unbekannter Ursachen betrachtet 	<ul style="list-style-type: none"> – Unvorteilhafte Gutachten – Phagen als Arzneimittel unsicher – Keine Akzeptanz und rasches Abklingen des Interesses an der Phagentherapie
Nach 1940	<ul style="list-style-type: none"> – Schrittweise Bestätigung der Virushypothese d’Herelles durch die Phagen-Gruppe um Delbrück und andere Molekularbiologen 	<ul style="list-style-type: none"> – Im Zweiten Weltkrieg noch gelegentlicher Einsatz von Phagenprodukten mangels Alternativen – Beherrschung des zuvor von den Phagen nicht besetzten therapeutischen Feldes durch Antibiotika

3.2.5 Zur Geschichte der antibakteriellen Wirkstoffe

Begründung der Pharmakologie

Unter dem Einfluss der zahlreichen Untersuchungen von pflanzlichen Alkaloiden wie *Koffein* oder *Atropin* entfaltete sich im 19. Jahrhundert Schritt für Schritt das Interesse an der chemischen Struktur eines biologisch aktiven Stoffes und dessen Wirkung im Körper. Damit entstand eine neue Disziplin, die Pharmakologie (vgl. Weatherall 1990: 18 f.). Der biologische Effekt der damals schon bekannten Wirkstoffe wurde durch Beobachtung empirisch bestätigt. Nach und nach vertiefte sich das Verständnis für klinisch relevante physiologische Zusammenhänge. Man begann, die chemische Struktur bekannter Wirkstoffe zu verändern und die neuen Verbindungen auf ihre pharmakologische Wirkung hin zu überprüfen. Gegen Ende des Jahrhunderts war man sich sicher, auf diesem Weg die medizinische Kontrolle über die biologischen Körperfunktionen gewinnen zu können.

Noch gegen Ende des 19. Jahrhunderts gab es nur wenige chemisch hergestellte Wirkstoffe wie etwa Chloroform oder Chloralhydrat, ein Schlafmittel (Fischer 2003: 1). Die Bakteriologie verfügte aber bereits über Antitoxine (Antikörper) und Impfstoffe (vgl. Absch. 2.3.1). Doch bis in die 1940er Jahre gab es keine antibakteriellen Wirkstoffe. Der Begriff ‚Chemotherapie‘ wurde von Ehrlich (1908) geprägt. Er verstand darunter die Abtötung von bestimmten Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus (vgl. dazu auch Henschler 1998: 677).

Farbstoffe und Pharmakologie

Paul Ehrlich, damals ein bekannter und mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnete Immunologe, war 1878 auf dem Gebiet der Färbung von mikroskopischen Präparaten promoviert worden und hatte sich dabei die wegweisende Frage gestellt, weshalb bestimmte Gewebestrukturen Farbstoffe annehmen und andere nicht (Ehrlich 1878). In der Folge begann er, auch ihre pharmakologischen Eigenschaften zu untersuchen. Zunächst injizierte er die Farbstoffe direkt in Versuchstiere, was unter anderem zu der Erkenntnis führte, dass sich mit Methylenblau, das Nervenendungen zu färben vermochte, ein anästhesierender Effekt erzielen liess. Weitere Versuche bestätigten seine Vermutung, dass Zellen für die Bindung von Wirkstoffen über spezifische Rezeptoren verfügen. Ehrlich vermutete deshalb, dass sich mit geeigneten Chemotherapeutika unerwünschte Zellen binden und aus dem Körper eliminieren lassen (vgl. Drews 1998: 80 f.).

Salvarsan

Wie die Farbstoffhersteller, begannen auch die Wirkstoffforscher damit, die chemische Struktur bestehender Verbindung zu verändern. Die Nachfrage für neue, hochpotente Wirkstoffe war gross, und man begann nach Herstellmöglichkeiten im industriellen Massstab zu suchen. Es entstanden spezielle Produktionsfirmen wie die französische *Eli Lilly* oder die amerikanische *Upjohn*, die später mit eigenen Forschungsarbeiten begannen, um ihre bestehenden Anlagen besser auszulasten. 1910 entdeckte Ehrlich einen Wirkstoff, der bis heute als das erste Chemotherapeutikum gilt. Zuvor hatte er über 600 Verbindungen geprüft, bis er nun auf eine Arsenverbindung stiess, die sich zur Behandlung der Syphilis eignete (vgl. Bogner 1996: 57). Das Produkt (Salvarsan), das intravenös verabreicht werden musste, war wirksam, zeigte aber starke Nebenwirkungen. Eine ähnliche, verbesserte Verbindung konnte sich auch nicht durchsetzen, was der amerikanische Medizinhistoriker Weatherall mit Wissenslücken und übereilten Erwartungen erklärt und begründet:

The burdens of success prevented Ehrlich's return to basic studies, and there was no final summing up of his theories of chemotherapy. Nor was the time ripe. Too little was known about the biochemistry of micro-organisms and about the structure and reactions of macro-molecules, and it was too easy to develop controversy about chemical and physical modes of action, a distinction which has faded in significance as knowledge of atomic and molecular behaviour has increased (Weatherall 1990: 63)

Für die meisten Bakteriologen, darunter auch d'Herelle und die anderen am Pasteur-Institut tätigen Forscher, galt die Weiterentwicklung von Antitoxinen und Impfstoffen als der erfolgversprechendere Weg zur Eindämmung der noch immer zahlreichen Infektionskrankheiten. Noch um 1920 – um die Zeit also, als d'Herelle mit klinischen Anwendungen der Phagen begann – war die Pharmakologie wenig entwickelt, und die Immunologie beherrschte die therapeutisch ausgerichtete medizinische Mikrobiologie. Bei der Serumtherapie handelte es sich um ein antiinfektiöses, nicht aber um ein antibakterielles Verfahren, denn noch fehlten die therapeutischen Möglichkeiten, um die Bakterien selbst anzugreifen und ihre pathogene Wirkung aufzuheben. Versuche mit Chininpräparaten befriedigten nicht (vgl. Weatherall 1990: 148). Diese therapeutische Lücke erklärt, weshalb die Phagentherapie nach ersten Erfolgen in den 1920er Jahren rasch grosse Erwartungen zu wecken vermochte.

Erste Sulfonamide und Antibiotika

Das Verständnis der mikrobiellen Chemie als einer wichtigen Voraussetzung für die Suche nach antibakteriellen Wirkstoffen entwickelte sich erst allmählich. Erstes Ziel in der Frühphase der antibakteriellen Wirkstoffentwicklung war die Bakteriostase, die Hemmung des Bakterienwachstums. 1935, fast zwei Jahrzehnte nach den Anfängen der Phagentherapie, kam das erste antibakterielle Präparat auf den Markt; es handelte sich um das von dem deutschen Bakteriologen Gerhard Domagk entdeckte und gegen Streptokokken wirkende Sulfonamid mit der Markenbezeichnung Prontosil (Domagk 1935). Trotz dieses Erfolges entwickelte sich die antibakterielle Forschung jedoch nur langsam, denn der Aufwand für Forschung und Entwicklung war noch gross, da man wenig über die Wirkmechanismen der einzelnen Verbindungen wusste. Überdies gab es, wie Bogner (1996: 60) plausibel darlegt, Herstellungsprobleme und Schwierigkeiten bei der Patentierung einer Verbindung: Der aus kommerziellen Gründen wichtige Patentschutz konnte verweigert werden, wenn eine Substanz als bekannt galt. Dies war beispielsweise beim Penizillin der Fall, dem ersten Antibiotikum, das bereits 1928 von Fleming entdeckt worden war, aber erst in den 1940er Jahren zur Anwendung gelangte. Streptomycin, das zweite Antibiotikum nach Penizillin, war stabiler und demzufolge einfacher zu isolieren und herzustellen. Um 1949 kam mit Chloramphenicol das erste synthetisch hergestellte Antibiotikum auf den Markt. Seither gelten natürlich und che-

misch hergestellte Antibiotika aus therapeutischer Sicht als gleichwertig. Nach diesen Erfolgen wurde die Antibiotika-Forschung intensiviert, und die grosse Zahl der heute verfügbaren hochwirksamen Antibiotika ist das Ergebnis des bisher erfolgreichsten Kapitels in der Geschichte der Arzneimittelforschung. Schwieriger als die antibakterielle gestaltete sich allerdings die antivirale Chemotherapie. Sie ist im Zusammenhang mit der Untersuchung der Phagentherapie jedoch ohne Bedeutung, da Phagen gegen andere Viren keine Wirkung zeigen.

3.2.6 Antibiotika und die frühe Phagentherapie

Nach 1950 geriet die Phagentherapie im Westen noch mehr aus dem Blickfeld der Bakteriologie. Die Phagen, die ihre virale Natur endlich preisgegeben hatten, waren nur noch als Modellsystem für die inzwischen von Genetikern und Molekularbiologen vorangetriebene Phagenforschung von Bedeutung. Diese Forscher waren, so Lüdtkke,

selbstverständlich nicht primär an der Erfindung von Mitteln interessiert, um die Virenvermehrung zu vereiteln, nicht darauf bedacht, ihr Wissen auf die Therapie von Viruskrankheiten anzuwenden (Lüdtkke 2000: 185).

Die an Heilverfahren gestellten Forderungen wurden immer anspruchsvoller. Die Antibiotika waren, so Summers, zweckmässiger: "[E]asier to test than complex biological agents such as bacteriophage" (Summers 1999: 183). Im Rückblick werden die Gründe deutlich, weshalb der frühe Versuch, die Phagenbehandlung als ein radikal neues Behandlungsverfahren zu etablieren, zum Scheitern verurteilt war: Ihr Wirkprinzip war ungeklärt, die Herstellungsverfahren waren ungenügend, und die klinischen Studien genügten nicht den Anforderungen. Dem amerikanischen Mikrobiologen Stephen T. Abedon ist deshalb beizupflichten, wenn er die kontroverse Geschichte ("controversial history") der Phagentherapie auf die nachfolgenden Probleme zurückführt und dabei die Antibiotika unerwähnt lässt:

This controversy has a number of interacting bases including (i) the difficulties of doing clinical trials, under primitive conditions, with poorly defined and heterogeneous antimicrobials; (ii) the primitive state exhibited by the science of bacteriophagy in its early years [...]; (iii) a lack of emphasis on fundamental research [...]; and (iv) of no minor consequence, the often dogmatically abrasive style [...] that "caused other workers only to redouble their efforts to show d'Hérelle to be wrong"^[119] (Abedon 2000: 481).

¹¹⁹

Abedon bezieht sich hier u. a. auf Duckworth (1976: 799) und Stent.

Erst später sollten Antibiotika die Phagenprodukte „überschatten“ (Merril 2003: 489) und damit ihr Ende besiegeln oder – wie Abedon (2003: 254) richtig bemerkt – sie marginalisieren. Auch die Einschätzung von Loessner (2000: 452) trifft weitgehend zu, wonach nach Einführung der Antibiotika den medizinischen Phagen nach 1940 keine Beachtung mehr geschenkt wurde, wobei anzumerken ist, dass es gerade um jene Zeit, wie dargelegt wurde, noch vereinzelt Bestrebungen gab, die Phagentherapie zu revitalisieren. Nach zahlreichen klinischen Misserfolgen und als Folge der zunehmenden grundlegenden Bedenken stand jedoch schon in den 1930er Jahren fest, dass sich das Verfahren nicht würde durchsetzen können (vgl. Merrill 2003: 489), zu offensichtlich war das Fehlen eines überzeugenden Wirksamkeitsnachweises. Der Mikrobiologe Brock (1961: 159) kam bereits in den 1960er Jahren in einem Rückblick zu dem unmissverständlichen Schluss: "The bacterial viruses have remained essentially laboratory curiosities [...] But all trials of their use as therapeutants have been unsuccessful". Zu Recht hält der amerikanische Genetiker Joshua Lederberg¹²⁰ (1996: 3167) in einem Rückblick fest: "Since the 1940s, antibiotics have held center stage in antibacterial therapeutics". In den 1940er Jahren waren Antibiotika allerdings noch nicht in grosser Zahl verfügbar: Erst 1942, also fünfzehn Jahre nach der Entdeckung der antibakteriellen Wirkung dieses Wirkstoffs, erfolgte die Behandlung des ersten amerikanischen Patienten mit Penizillin (vgl. Weatherall 1990: 176). Bis sich die chemische Synthese in den 1950er Jahren durchsetzen konnte, blieben jedoch die Herstellungskosten der ersten antibiotischen Wirkstoffe sehr hoch. Zu jener Zeit glaubten manche, dass sich die umstrittene Phagentherapie doch noch neben den Antibiotika würde behaupten können. Doch mit der raschen Verbreitung der immer wirksameren, erschwinglichen und einfach anzuwendenden Antibiotika war diesen Bemühungen, wie im vorangegangenen Abschnitt dargelegt wurde, kein Erfolg beschieden. In manchen Veröffentlichungen zur Phagenbehandlung wird ihr Niedergang noch immer mit dem Aufkommen der Antibiotika verknüpft, so auch in einem kürzlich erschienenen Buch des Schweizer Wissenschaftspublizisten Thomas Häusler. Nach seiner Auffassung war die Phagentherapie „zwischen 1920 und 1940 schon einmal populär, bis der Siegszug des Penizillins sie verdrängte“ (Häusler 2003; Klappentext). Diese Meinung vertritt auch MacGregor (2003) in der Zeitschrift *New Scientist*. Selbst Summers (2000: 12), dessen grosse Verdienste um die Darstellung der Geschichte der Phagentherapie unbestritten sind, ist in dieser Frage etwas unpräzise, wenn er zum Verschwinden der

¹²⁰ Lederberg erhielt 1958 den Nobelpreis für Medizin. In den 1990er Jahren begrüsst er (Lederberg 1996) die Wiederbewertung der Phagentherapie; Internet-Link: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=39576&action=stream&blobtype=pdf> [Stand 2004-03-18].

Phagentherapie festhält: "While this application seemed to offer promise, and is now being re-examined, it was eclipsed by the marvels of the new antibiotics in the early 1940s". Zutreffend ist hingegen seine Feststellung: "The advent of antibiotics, together with the ‚Soviet taint‘ acquired by phage therapy in the postwar period, resulted in the absence of rigorous evaluations of phage therapy until very recently" (Summers 2001: 437). Auch einer der amerikanischen Initianten der Neubewertung verzichtet darauf, das starke Nachlassen des Interesses an der Phagentherapie mit der Verbreitung der Antibiotika in Verbindung zu bringen:

Despite these attributes of phages, there were so many problems with the way phage therapy was practiced in the historical era, that, by the time antibiotics were introduced in mid-century, it was already in sharp decline in the West (Carlton 1999: 268).

Levin/Bull nehmen in dieser Frage eine Zwischenposition ein. Sowohl Therapieversagen als auch das Aufkommen der Antibiotika hätten zum Niedergang der Phagentherapie beigetragen. Die Autoren betonen jedoch, die ‚Grabinschrift‘ ("epitaph of phage therapy") sei bereits ein Jahrzehnt vor dem Beginn der modernen Phagenforschung geschrieben worden (vgl. Levin 2004: 166).

Die Phagentherapie in Fach- und Lehrbüchern

In den meisten Übersichtsarbeiten und Monographien zur Geschichte der Mikrobiologie und der Antibiotika findet die Phagentherapie bis heute keine oder nur beiläufig Erwähnung. So beginnen auch bei dem deutschen Mikrobiologen Ulrich Schneeweiss (1999: 10) „systematische Versuche auf dem Gebiet der Antibiose“ erst mit der Einführung der Antibiotika, nachdem zuvor, nach seiner Darstellung, die Immunisierung einziges Mittel zur Unterstützung der natürlichen Abwehr war. Schlegel erwähnt die Phagentherapie in seiner Darstellung der Geschichte der Mikrobiologie ebenfalls nur in einem Nebensatz (Schlegel 1999: 125 f).¹²¹ Auch in einem Standardwerk zur Immunologie der 1940er Jahre wird auf die Phagentherapie lediglich in einem kurzen Unterabschnitt und im Zusammenhang mit der bakteriellen Ruhr Beachtung hingewiesen (Müller 1944). Müller verband zudem das Verfahren noch immer mit d’Herelle, denn dieser halte „die Ruhrphagen für ein natürliches Heilmittel der Ruhr. Bei Beginn einer Ruhrkrankheit fand er sie nur spärlich, in der Genesung reichlich. Phagenzufuhr beschleunigte die Heilung“ (Müller 1944: 317). Auch wenn Müller (1944: 317) selbst

¹²¹ Die betreffende Stelle lautet: „Nicht nur, weil Bakteriophagen eine Therapie von bakteriellen Krankheiten zu ermöglichen versprochen, sondern auch wegen des Reizes, der von einem unsichtbaren Erreger ausgeht, konzentrierten sich viele Arbeitsgruppen auf das neue Phänomen der übertragbaren Lyse der Bakterien“ (Schlegel 1999: 125 f.).

einmal „bei ambulanten Ruhrkranken den Eindruck [hatte], dass dadurch oft der Darmkatarrh schneller verschwand“, blieb er in der Beurteilung des Verfahrens skeptisch, denn der „Erfolg ist statistisch schwer erfassbar“ (ebd.). An der Verträglichkeit zweifelte Müller nicht, denn in „Indien hat man Brunnen mit Choleraphagen beschickt und an die Eingeborenen ein Gemisch von Cholera- und Ruhrphagen abgegeben [...] Jedenfalls wirken diese Phagen nicht schädlich“ (ebd.).

Die fast völlige Nichtbeachtung oder Geringschätzung der Phagentherapie in medizinischen Standardwerken belegt, dass ihr kaum breite Anerkennung zuteil geworden und es ihr nie gelungen war, einen festen Platz in der medizinischen Versorgung zu besetzen. Folglich kann nicht die Rede davon sein, dass Antibiotika die Phagentherapie „verdrängten“ (Häusler 2003): Diese eroberten vielmehr jenes noch immer brach liegende therapeutische Feld, auf dem sich Phagen zuvor nicht hatten etablieren können. Zu keinem Zeitpunkt fand die Phagenbehandlung über die umstrittene Phase einer klinischen Evaluation hinaus, denn es wurde kein Wirksamkeitsnachweis erbracht, der eine Etablierung der Methode hätte in die Wege leiten können. Diese Einschätzung widerlegt auch nicht der unbestreitbare Sachverhalt, dass sich noch in den 1930er Jahren und später kommerzielle Phagenprodukte auf dem Markt befanden, denn damals war für Heilmittel noch kein Wirkungsnachweis vorgeschrieben. In der zweiten und dritten amerikanischen Expertise zur Phagenbehandlung, die das Gutachten von 1934 auf den neuesten Stand brachten, wurde – obschon die ersten Antibiotika inzwischen verfügbar waren – noch immer die umstrittene Wirkung der Phagen als Grund der Ablehnung in den Vordergrund gerückt (vgl. Krueger 1941: 2270). Krueger stellte sich sogar die Frage, ob nicht die gelegentlich zu beobachtenden Genesungsfortschritte der Patienten auch ohne Phagenwirkung oder mit einer ganz anderen Behandlung hätten eintreten können (vgl. Krueger 1941: 2269). Auch an einem anderen Beispiel lässt sich zeigen, dass die Phagentherapie von der Wissensgemeinschaft der Mikrobiologen kaum zur Kenntnis genommen worden war. Fleming stellte 1946 am ersten und von ihm geleiteten *Symposium of the Society for General Microbiology* in Cambridge fest, dass erst 1936, also 26 Jahre nach Ehrlichs Salvarsan, wieder ein antibakterielles Mittel (die Rede war von Domagks' Prontosil) zur Verfügung gestanden habe (Fleming, in: Hunter 1995: 10). Die Phagentherapie bleibt in Flemings Referat unerwähnt.

Die Situation in Osteuropa hingegen war eine ganz andere: Hier vermochte sich die Phagentherapie weiter zu etablieren, doch ihre Fortschritte und Praktiken – es war die Zeit des Kalten Krieges – drangen nicht mehr in den Westen.

3.3 Zur Bedeutung d'Herelles

Diese Arbeit hegt keine biographischen Ambitionen bei der Darstellung von d'Herelles Werk. Sie folgte jedoch bisher seinen Spuren, um zu zeigen, wie sich verschiedene Kontroversen um seine Person verknüpft und zum Misslingen des frühen Versuchs, die Phagentherapie zu etablieren, beigetragen haben. Die Meinungen über seine Person gehen auseinander, doch über ihn zu befinden ist hier nicht der richtige Ort. Festzustellen ist, dass er mit unbesonnenen Kommentaren, überheblichen Äusserungen und unerfüllbaren Voraussagen selbst viel zur Eskalation mancher Auseinandersetzungen beigetragen hat. Hinzu kamen sein unhaltbarer Prioritätsanspruch (vgl. Absch. 2.4.7) sowie die beharrlichen Abgrenzungsversuche von Twort. Sein Hang zur Selbstüberschätzung gehört zweifellos zu den Schattenseiten seines von Eifer und vielen Rückschlägen geprägten Forschens. Im Vorwort zu seiner Monographie von 1923 findet sich eine Schlüsselstelle, in der er die Immunologie – die als eine Leitwissenschaft der Bakteriologie galt – als bruchstückhafte, noch von vielen Irrtümern und Fehldeutungen geleitete Disziplin bezeichnete. Noch immer würde der Prozess der Abwehr, mit der ein Organismus auf eindringende Keime reagiere, von den Immunologen als eine blosser Manifestation natürlicher Lebensvorgänge begriffen. D'Herelle entwarf eine unhaltbare Gegenthese, wonach immunologische Vorgänge die Lebensprozesse bestimmten:

Depuis une quarantaine d'années une science spéciale est née, l'Immunologie, qui étudie le mécanisme de la défense contre les microbes. Cette science est encore bien imparfaite et repose en partie sur des erreurs manifestes, qui ont tenté de s'imposer à la faveur de faits mal interprétés [...] Répétons-le, la défense n'est pas un acte providentiel, elle s'accomplit au moyen de réactions physiques qui résultent des propriétés mêmes de la matière. Ces réactions ne visent pas spécialement à la conversation de la Vie, c'est la Vie qui résulte de ces réactions, et il n'est pas étrange, qu'un processus réactionnel déclanche [sic!] toute une série de phénomènes (d'Herelle 1923: 7).

Den Bakteriophagen hielt er nicht nur für den wichtigsten Faktor der Immunabwehr, sondern darüber hinaus für den eigentlichen biologischen Ursprung aller höheren Lebewesen. In der Folge liess er sich zu immer kühneren Annahmen verleiten. Schon in seiner ersten Monographie (1921: 8) hatte sich d'Herelle über die anderen Forscher gestellt: Diese hätten zwar zufällig entdeckt, dass sich gelegentlich ein eigenartiges Phänomen auf Bakterienkulturen manifestierte, doch sie hätten übersehen, dass es sich dabei um eine ausserordentlich bedeutsame Erscheinung handelt.

Noch Ende der 1930er Jahre, als die meisten Bakteriologen nach wie vor seine These zur Phagennatur ablehnten, erwies sich d'Herelle als standfest und unbeeindruckt von

der inzwischen seit Jahren andauernden Ablehnung.¹²² Doch der Triumph blieb ihm versagt: Das lytische Agens verschloss sich über d'Herelles gesamte Lebensspanne einer befriedigenden Erklärung, und die Phagennatur wurde zu einem Zeitpunkt enträtelt, als d'Herelle als Forscher kaum mehr wahrgenommen wurde. Inzwischen war auch die Phagentherapie, die er über zwei Jahrzehnte entschlossen und mit ehrgeizigen Zielen vorangetriebenen hatte, als Idee vollends bedeutungslos geworden.

D'Herelles Werk ist trotz mancher Vorbehalte als eine beachtliche Leistung eines Einzelforschers zu betrachten, auch wenn es ihm nicht gelungen ist, die einflussreichen Bakteriologen seiner Zeit für sich zu gewinnen und von seinen Ideen zu überzeugen. Mit seinen Thesen zur Phagennatur und zu ihrem therapeutischen Potential hatte er zwei verwandte, aber ungleichartige Felder zugleich betreten, die von unterschiedlichen Disziplinen beherrscht wurden. D'Herelle zählte sich selbst – auch wenn er sich immer wieder zu theoretischen Fragen äusserte – zu den Praktikern unter den Bakteriologen, die die Bekämpfung von Seuchen zum Ziel hatten. Für die Erörterungen um die Phagennatur vermochte er sich wenig zu begeistern, denn für ihn stand die Virusnatur von Anfang an fest. Auch in einem der amerikanischen Gutachten kommt zum Ausdruck, wie sehr die Vorstellung von den Bakteriophagen das ganze Schaffen d'Herelles bestimmte: "[D]'Herelle built his entire theory of bacteriophage around the concept that it is a living ultramicrobe, parasitic on bacteria" (Krueger 1941: 2160). D'Herelle hatte ein Ereignis und eine Bestrebung, nämlich die Entdeckung der Phagen und die Idee ihrer therapeutischen Nutzung, in schicksalhafter Weise miteinander verknüpft. Während die Entdeckung der Phagen und die Frage nach ihrer Natur eine wissenschaftliche Debatte auslösten, weckte das therapeutische Konzept zunächst unter Klinikern grosse Hoffnungen, die im Wissens- und Verständniskontext jener Zeit nicht zu erfüllen waren. Zudem fehlten überzeugende experimentelle Resultate, die zumindest in eine erfolgsversprechende Richtung wiesen. Die Phagentherapie konnte auch – das wird im Rückblick deutlich – nicht Anerkennung finden, solange in Fachkreisen das gegen die Bakterien gerichtete Wirkprinzip, das rätselhafte Agens selbst so heftig umstritten blieb. Dies belegt auch das erste Gutachten der AMA: „Since it has not been shown conclusively that bacteriophage is a living organism, it is unwarranted

¹²² Noch immer war er überzeugt, dass seine wissenschaftliche Leistung und Entdeckung von hohem Rang war. Beiläufige Begebenheiten bestärkten ihn in seiner Gewissheit. So glaubte d'Herelle (1938: 17) etwa bei einem Kongress in Rom Zustimmung gefunden zu haben, denn: « [A]ucune discussion n'a suivi la lecture du rapport que j'avais été chargé de préparer, ce qui n'a pas été le cas pour les rapports touchant d'autres questions de l'immunologie », und er fügte – selbstgewiss, aber auch in zugleich etwas naiver Weise – bei: « Je dois logiquement en conclure que mes arguments ne sont pas discutables et que cette partie de mes recherches ne tardera pas, elle aussi, à devenir classique » (ebd.).

to attribute its effect on cultures of bacteria or its possible therapeutic action to a vital property of the substance" (Eaton 1934: 1938). Schuurman, der zu den wenigen gehörte, die d'Herelles These unterstützten, zeigte in seiner Monographie über den Bakteriophagen schon früh Verständnis für die Zurückhaltung der Forscher und dafür,

dass man erst auf festem Boden zu stehen wünschte, bevor man ihm [d'Herelle] auf seinem Weg folgen konnte, und dass man experimentelle Ergebnisse, die nicht mit seiner Theorie vereinbar erschienen, anführte, um diese zu bekämpfen. [...] Warum doch soll man etwas lebend nennen, wenn es in vielen Punkten abweicht von den bisher bekannten lebenden Organismen, wann soll man es als ein selbständiges Ganzes ansehen, wenn es in seinen charakteristischen Erscheinungen stets untrennbar an Bakterien gebunden ist, warum soll man es für ein infektiöses Agens halten, wenn es jahrelang mit den aufeinander folgenden Bakteriengenerationen sich vergesellschaften kann, ohne diese scheinbar im geringsten zu schädigen? (Schuurman 1927: 9).

D'Herelle hingegen war stets überzeugt, dass sich seine Entdeckung als eine bahnbrechende Therapie würde etablieren können. Seine Bestrebungen gingen weiter als jene Flemings,¹²³ der 1929 und damit zehn Jahre nach d'Herelles ersten Untersuchungen des Bakteriophagen ebenfalls eine bakterienauflösende Kraft beobachtet hatte, deren Ursache und Natur jedoch widerspruchsfrei zu enträtseln war. Wie d'Herelle erkannte Fleming, dass die – hier von einem mikroskopisch sichtbaren Schimmelpilz ausgehende – Wirkung ein Heilmittel gegen viele Infektionen darstellen konnte. Er vermochte jedoch mit der Entdeckung des Penizillins kein über sein Labor hinausreichendes Forschungsvorhaben zu begründen. In den 1940er Jahren beklagte Fleming (in: Hunter 1995: 18) rückblickend, dass die antibakterielle Forschung noch immer kein Leitthema in der allgemeinen Mikrobiologie war ("our misfortune is that it is nobody's baby"). Aus dieser Einschätzung ergibt sich ein weiterer Erklärungsansatz für die Schwierigkeiten, die sich der Phagentherapie entgegenstellten. Es gelang erst der Industrie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, die – so Fleming – über die Medizin verteilten Aktivitäten zu bündeln (ebd.) und zielgerichtet voranzutreiben.

D'Herelle hatte ein Vorhaben lanciert, das die Leistungsfähigkeit einer Einzelpersonlichkeit überforderte. Die Fragen waren zu zahlreich, um aus dem Gesamtkontext herausgelöst werden zu können. Dadurch gerieten sie in Felder, die von anderen Kulturen und Forschungstraditionen beherrscht wurden und sich d'Herelles Einfluss und Verständnis entzogen. Die Entwicklung der Phagentherapie in der Sowjetunion, die d'Herelle eine letzte Genugtuung versprach, verlief unter anderen Bedingungen.

¹²³ Brock (1961: 194) wies darauf hin, dass Fleming nur vage Vorstellung vom möglichen medizinischen Nutzen des Penizillins hatte. D'Herelle war hingegen von der überragenden therapeutischen Bedeutung des von ihm beschriebenen Agens stets überzeugt.

Wissenschaftliche Fragestellungen und theoretische Erörterungen wurden, so weit sich dies heute überblicken lässt, damals zurückgestellt; es zählte alleine die therapeutische Verwendbarkeit der Phagen.

3.4 Die Zeit von 1960 bis 1980

Medizinhistorische Gliederung

Summers (2001: 440) gliedert den Verlauf der Geschichte der Phagentherapie in vier Abschnitte: “[E]arly enthusiasm, critical skepticism, abandonment, recent interest and reappraisal“. Der französische Mikrobiologe Jean-François Vieu (1979: 61), der bis in die 1980er Jahre selbst gelegentlich mit Phagen Patienten behandelte, unterscheidet wiederum drei Perioden: Die Zeit der frühen Phagentherapie reicht seiner Meinung nach bis in die späten 1940er Jahre. Danach folgte die kurze, wenig fruchtbare Periode der Koexistenz mit den Antibiotika, in der Phagen kaum mehr angewandt wurden. Doch bereits nach 1965, so Vieu, habe sich das Interesse an der Phagentherapie als eine Folge des sich verschärfenden Problems der Antibiotika-Resistenz wieder verstärkt. Für die von Vieu vertretene Ansicht, wonach Phagen seit ihrer ersten klinischen Anwendung in der Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten stets eine Rolle gespielt hätten, spricht wenig. Denn die Phagentherapie war in den westlichen Ländern, wie besonders Raettig in den 1960er Jahren mit seiner statistischen Erhebung belegen konnte, ab der Mitte des 20. Jahrhunderts ohne Bedeutung:

Zu dem Thema Phagentherapie und Phagenprophylaxe sind in den letzten zehn Jahren nur noch vereinzelte Arbeiten erschienen [...]. Der relative Anteil aus dem Gesamtvolumen der Phagenforschung ging von 13,8 % auf 1,9 % zurück. Der Kurvenverlauf [...] zeigt deutlich die Enttäuschung an, die der Hoffnung in den Dreissiger Jahren folgte, mit Bakteriophagen eine wirksame spezifische Prophylaxe und Therapie der bakteriellen Darminfektion zu erzielen. Nachdem die prinzipiellen Schwierigkeiten, auf diesem Weg voranzukommen, erkannt worden waren, ist es auf diesem Gebiet sehr still geworden (Raettig 1967: 11 f.).

Den Bestrebungen einiger französischer Wissenschaftler (Raiga-Clemenceau, Vieu, Nicolle; vgl. Abschn. 3.4.2), die Phagentherapie in Erinnerung zu rufen, war kein sichtbarer Erfolg beschieden.¹²⁴ Auch den vereinzelten Behandlungen bakterieller Wundinfektionen in Ägypten (vgl. Abul-Hassan 1990) wurde keine Beachtung geschenkt.

Die vorliegende Untersuchung folgt weitgehend Summers vorgeschlagener Gliederung, allerdings mit der Einschränkung, dass die Grenzen der einzelnen Epochen nur

¹²⁴ Eine bemerkenswerte, vom Amerikaner Peitzman (1969) verfasste Abhandlung befasst sich lediglich medizinhistorisch mit der Phagentherapie.

ungenau festzulegen sind, da sich manche Charakteristika der Phagentherapie wiederholen und dabei mehreren Zeitabschnitten zuordnen lassen.¹²⁵ Fest steht, dass die Geschichte der Phagenbehandlung von zwei Hauptepochen bestimmt wird. Die eine betrifft die frühe Phase bis zum fast vollständigen Verschwinden der Idee und reicht bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts. Die andere betrifft eine Zwischenphase, während der das Verfahren in Osteuropa Anwendung fand, sowie die Entwicklung, die zu der gegenwärtigen Rückbesinnung im Westen führte.

3.4.1 Osteuropa

Quellenzugang

Noch sind nur wenige Quellen, die einen Einblick in die osteuropäische Geschichte der Phagenbehandlung erlauben, erschlossen und untersucht worden. In diesen Ländern ist noch kein Interesse an einer medizinhistorischen Untersuchung dieser Tradition festzustellen. Zudem erschweren sprachliche und kulturelle Hürden den Zugang. Folglich erhebt diese Arbeit keineswegs den Anspruch auf eine vollständige Darstellung der Entwicklung.

In den Medien wird gelegentlich der Eindruck vermittelt, in den sowjetischen Staaten sei die Verwendung therapeutischer Phagen eine weitverbreitete Praxis gewesen. Der russische Genetiker Victor Krylov, der die verschiedenen Facetten der russischen Phagenforschung kennt, widerspricht dieser Darstellung:

Bei der Phagentherapie handelt es sich nicht um eine allgemein akzeptierte Praxis in Russland, genauso wenig wie dies in der früheren Sowjetunion der Fall war. Allerdings [gab] es Gruppen begeisterter Ärzte, die in bestimmten Fällen wie bei Wundinfektionen, bei Darm- und Harnwegsinfektionen erfolgreich waren und sind. So gibt es [heute] beispielsweise eine Urologin, die Bakteriophagen mit grossem Erfolg zur Prophylaxe von Harnwegsinfektionen bei operativen Eingriffen oral verabreicht und sie gegenüber Antibiotika für überlegen hält.^[126]

Der amerikanische Internist Joseph Alisky (1998: 7), der dank persönlicher Kontakte mit der Situation in Russland vertraut ist, kommt nach seiner Analyse entsprechender Quellen ebenfalls zum Schluss, dass die Phagentherapie in den Sowjetgebieten kein

¹²⁵ Morton/Engley (1945: 591) unterschieden bereits 1945 drei Epochen: Die erste betraf d'Herelles Entdeckung und Bestätigung des Phänomens der Bakteriophagie, die zweite die Phase der ersten, noch unzureichend vorbereiteten klinischen Anwendungen, während erst in einer nachfolgenden Periode, so Morton/Engley, ernstzunehmende experimentelle Laborversuche unternommen worden seien.

¹²⁶ Victor Krylov; E-Mail an Th. Häusler/Wochenzeitschrift *Facts* (2002) [aus dem Englischen übersetzt vom Verf.]. Bei der erwähnten Urologin handelt es sich um T. S. Perepanova (vgl. Perepanova 1995).

Routineverfahren war. Wie im Westen waren auch in der Sowjetunion Antibiotika die Mittel der Wahl. Phagen wurden von den Ärzten, wenn überhaupt, eingesetzt, wenn antibakterielle Wirkstoffe versagten oder, wie im Zweiten Weltkrieg, nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung standen.

Tiflis / Georgien

Der georgische Bakteriologen Georgiy Eliava gründete bereits 1923 in Tiflis das später nach ihm benannte Institut für Bakteriophagen-Forschung. Es sollte in den 1930er Jahren mit Unterstützung d'Herelles zum Ausgangspunkt und Impulsgeber für die Phagentherapie in der Sowjetunion werden (vgl. Absch. 3.1.5). Nach Eliavas Tod wurde 1938 das Zentrum mit einem andern Institut vereint und bis 1951 unter der Bezeichnung ‚Institut für Mikrobiologie, Epidemiologie und Bakteriophagen‘ weitergeführt. (vgl. Chanishvili 2000).¹²⁷ Wenig später wurde es in ‚Institut für Vakzine und Seren‘ unbenannt; heute trägt es wieder den ursprünglichen Namen von 1938. Einem Bericht des in die USA emigrierten georgischen Wissenschaftlers Alexander Sulakvelidze (2001a: 650) zufolge arbeiteten hier bis zu 1200 Mitarbeiter. Täglich wurden mehrere Tonnen Lösungen, die therapeutische Phagen enthielten, hergestellt. Aktuelle Recherchen von Häusler (2003: 171) ergaben, dass in Tiflis noch in den 1980er Jahren jährlich 80 Millionen Tabletten mit Phagen gegen die bakterielle Ruhr und Typhus produziert wurden. In den 1940er Jahren waren in der Sowjetunion neben Tiflis weitere Zentren für Phagenforschung eingerichtet worden, so in Gorki (dem heutigen Nischni Novgorod), in Sverdlovsk oder in Ufa. Aus einigen Zentren sind inzwischen private Unternehmungen hervorgegangen. Über ihre Geschichte und die Partnerschaften mit westlichen Firmen (vgl. Absch. 8) lässt sich nur wenig in Erfahrung bringen.

Der Übersichtsartikel von Alisky (1998) gehört zu den ersten westlichen Arbeiten, die ausführlich die polnischen und sowjetischen Arbeiten besprechen. Alisky bezieht sich auf rund 30 Veröffentlichungen, die zwischen 1966 und 1996 von der Literaturlibrary der amerikanischen ‚National Library of Medicine‘, *Medline*,¹²⁸ registriert worden sind. Sulakvelidze (2001a: 651 f.) weist auf eine beeindruckend umfangreiche, aber ethisch problematische Feldstudie hin, die in den 1960er Jahren in Georgien durchgeführt worden war. Während einer akuten Ruhrepidemie hatte man über 30.000 Kleinkinder – nach Strassenseiten gegliedert – in zwei gleich grosse Gruppen aufgeteilt. Der einen Gruppe wurden Phagen verabreicht, die gegen Shigellen wirkten, wäh-

¹²⁷ Vgl. Chanishvili: „History of the Eliava Institute“. Internet-Link: <http://www.phagetherapy.com/Eliava.html> [2004-04-26].

¹²⁸ Medline berücksichtigt russischsprachige Arbeiten in der Regel nur dann, wenn sie zumindest über eine Zusammenfassung (Abstract) in englischer Sprache verfügen.

rend die anderen Kinder nur ein Scheinpräparat erhielten. Diese Kontrollgruppe war also den Bakterien schutzlos ausgesetzt. Der Stuhl der Probanden wurde während der gesamten Studiendauer wöchentlich untersucht. Es zeigte sich bei der klinischen Diagnose, dass in der Plazebogruppe fast viermal so viele Kinder von der Ruhr betroffen waren wie in der zuvor mit Phagen behandelte Gruppe. Dabei hatte man auf eine patientenspezifische Selektion und Kultivierung der Phagen verzichtet; es kamen im Grosslabor vorgefertigte Produkte zum Einsatz.¹²⁹

1978 verabreichte man rund 500 untergewichtigen Neugeborenen, deren natürliche Darmflora nach Verabreichung von Antibiotika geschwächt war, therapeutische Phagen zusammen mit *Bifidus*-Bakterien (vgl. Häusler 2003: 160; Sulakvelidze 2001a: 652). Mit den Phagen wollte man die pathogenen Keime, die den Platz der natürlichen Darmbakterien eingenommen hatten, inaktivieren; zugleich sollten die beigemischten Bakterien die neue Flora bilden. In allen Fällen war, allerdings ohne Kontrollvergleich, eine klinisch signifikante Verbesserung in der Zusammensetzung der Darmflora zu beobachten.

1967 Procházka / 1969 Mazáček

Zu den wenigen osteuropäischen Studien, die bereits früh im Westen publiziert wurden, gehören die aufschlussreichen Arbeiten der tschechoslowakischen Bakteriologen D. Procházka (1967) und M. Mazáček (1969). Für Procházka (1967: 369) stand fest, dass das Ende der Phagentherapie im Westen mit der Einführung der Sulfonamide und der Antibiotika zusammengefallen war. Er war mit Raettig der Auffassung, dass die früheren Misserfolge mit polyvalenten Phagen vor allem aus „einem unrichtigen Herstellungsvorgang resultierten“ (Procházka 1967: 369). Procházkas (1967: 369) Interesse an der Phagenbehandlung von Ruhrpatienten ging auf weit zurückliegende und in Prag durchgeführte Untersuchungen aus den 1940er Jahren zurück. Procházka schien von der Praxis der Phagentherapie in der Sowjetunion keine Kenntnis gehabt zu haben, da entsprechende Hinweise fehlen.

Procházka glaubte entschieden an eine Rückkehr der Phagentherapie und begründete seine Zuversicht mit den methodologischen Fortschritten im Vergleich zu der frühen Phagenforschung: Seiner Meinung nach waren die „materielle[n] Voraussetzungen zur Zubereitung stark wirksamer monovalenter Bakteriophagen gegeben“ (Procházka 1967: 369). Er untersuchte in einem Kinderheim die Wirkung von Phagentabletten, die

¹²⁹ Sulakvelidze (2001a: 652) berichtet auch von Studien mit relativ grossen Patientengruppen, bei denen in den 1980er und 1990er Jahren die Wirkung von Phagen mit jener von Antibiotika verglichen wurde.

vom Prager Seruminstitut hergestellt worden waren. Innerhalb von nur 5 Tagen brachte er eine schwere bakterielle Ruhrepidemie, von der 54 Kinder und 24 Erwachsene betroffen waren, zum Stillstand. Die Epidemie hatte sich zuvor über Monate erstreckt, da Sulfonamide und Antibiotika ihre Wirkung gegen den Erreger (*Shigella sonnei*) verloren hatten. Um zu vermeiden, dass unwirksame Phagen zum Einsatz gelangten, bestimmte man *in vitro* vor der Behandlung die Stammempfindlichkeit der in Frage kommenden Phagen. Aus ethischen Gründen wurde auf eine Kontrollgruppe¹³⁰ und damit auf eine für die Bewertung der Ergebnisse wichtige Voraussetzung verzichtet:

Wir sind uns dessen bewusst, dass für eine vollständige Auswertung der Wirkung der durchgeführten Phagoprophylaxe und Phagothérapie eine Kontrollgruppe fehlt. Man muss aber in Betracht ziehen, dass wir bei den gegebenen Umständen schwer eine Kontrollgruppe bilden konnten. In dieser, in der die laufend durchgeführten Vorkehrungen einschliesslich der Prophylaxe durch Sulfaquanidin und Chloramphenikol vollständig versagten und dabei die Gesundheit der Kleinkinder hauptsächlich für die Zukunft bedroht war, hätte die Zusammenstellung einer Kontrollgruppe ein grosses Risiko mit sich gebracht, das wir mit reinem Gewissen nicht unternehmen konnten. Es ist aber möglich, das ganze Kollektiv während der vorausgegangenen Behandlung und Prophylaxe durch Sulfaquanidin und Chloramphenikol als Kontrollgruppe in der Zeit zu betrachten. (Procházka 1967: 372)

Zwei Jahre nach Procházka veröffentlichte der Bakteriologe Mazáček vom Prager Seren- und Impfinstitut ausführliche Hinweise zu den Produktionsmethoden und Anwendungskriterien von Phagenpräparaten, die für die Prophylaxe und Therapie der bakteriellen Ruhr bestimmt waren. Die „Entstehung der Resistenz gegen Sulfonamide und Antibiotika, zusammen mit Komplikationen bei der Therapie und mit Allergisierung“ hatte Mazáček bewogen, Phagen als Alternative in Betracht zu ziehen. Diese Probleme hätten die „Aufmerksamkeit wiederum auf die Möglichkeiten von Prophylaxe und Therapie durch Phagen gelenkt“ (Mazáček 1968: 385). Wie schon bei Procházka fehlen auch in dieser Arbeit Hinweise auf die damals in der Sowjetunion bereits etablierte Phagenbehandlung.

Praktische Empfehlungen

Die Phagentherapie musste, um zu guten Ergebnissen zu führen, eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen. Grundsätzlich sollten, so Mazáček, nur monovalente, für die jeweiligen Bakterien spezifische Phagen verwendet werden. Diese müssten aus den virulentesten Stämmen selektioniert werden. Nur diese seien effizient genug, um mehrere Varianten einer bestimmten Bakterienart aufzulösen. Die therapielevanten Phagenstämme müssten jeweils von anderen, verwandten Phagen bezüglich ihrer

¹³⁰ Vorangegangen war eine (erfolglose) Behandlung mit Antibiotika. Es handelt sich also nicht um einen Vergleich der Therapieverfahren im Rahmen einer klinisch kontrollierten Prüfung.

lytischen Wirksamkeit, Thermoresistenz und Adaptationsfähigkeit abgegrenzt werden. Mazácek spricht deshalb von der Notwendigkeit eines Phagogramms. Weiter empfiehlt er, keine „nativen“, sondern nur konzentrierte, gereinigte und möglichst stabile Phagenpräparate zu verwenden.¹³¹ Für jede Behandlung müsse, je nach Art und Lokalisation des Herdes, die passende Darreichungsform bestimmt werden. Auch seien die Präparate der epidemiologischen Situation entsprechend herzustellen, einzusetzen und im Therapieverlauf zu überwachen. Ausserdem regte Mazácek (1968: 386 f.) eine Standardisierung der Kontrolle der Phagenpräparate an, um möglichst hohe Qualitätsstandards zu gewährleisten.

Dieser Katalog anspruchsvoller Vorschriften für „eine ‚biologische‘ Therapie mit Bakteriophagen“ (Mazácek 1968: 385) zeigt, wie sehr sich die patientenspezifische Phagentherapie in ihrer Zweckmässigkeit von standardisierter Behandlung mit Antibiotika unterscheidet. Sie muss „als spezifischer Heilvorgang betrachtet werden, der nur dann zum Ziele führt, wenn gewisse Grundsätze streng eingehalten werden“ (Mazácek 1968: 385 f.). Die Widersprüchlichkeit früherer Ergebnisse führte Mazácek auf unsachgemässe Dosierungen und ungenügende Wirksamkeitskontrollen zurück. Deshalb legte er Wert auf genaue Herstellungsvorschriften, insbesondere für die Produktion von verkapselten und damit gegen die Wirkung des Magensaftes resistenten Präparaten mit gelösten oder getrockneten Phagen.

Eine klinische oder gar epidemiologische Bewertung der von Mazácek erzielten Ergebnisse ist im Rückblick nicht möglich. Nach eigener Darstellung erzielte er „mit spezifischen Monophagen der betreffenden Art“ (Mazácek 1968: 392) die besten Heilungseffekte; er hatte Phagenpräparate, Sulfonamide und Antibiotika miteinander verglichen. Die Therapie war „auf eine Beseitigung der Mängel der bisherigen Möglichkeiten der Phagentherapie bazillärer Dysenterie ausgerichtet“ (Mazácek 1968: 392); auf Kontrollgruppen und Nachbeobachtungen wurde auch in diesem Fall verzichtet.

3.4.2 Frankreich

Raiga-Clemenceau

1970 wurde in Frankreich die « Société des Amis de Félix d'Hérelle » ins Leben gerufen. Initiant war der Mikrobiologe André Raiga-Clemenceau, der zu den wenigen engen Vertrauten und Weggefährten d'Herelles gehörte (vgl. Absch. 3.2.3). Die Gesellschaft

¹³¹ Mit nativen Phagen sind solche gemeint, die unmittelbar aus der Kultur gewonnen und ohne weitere wirtsspezifische Selektion in die Therapie eingebracht werden. Vor allem in der frühen Phagentherapie war dieses einfache, bald aber umstrittene Vorgehen verbreitet.

hatte sich zum Ziel gesetzt, den in Vergessenheit geratenen Begründer der Phagentherapie wieder in das Bewusstsein der Wissenschaft zu rücken: (« [d]e tirer ou protéger de l'oubli comme de l'indifférence son œuvre » [Raiga 1974: 231]):

Grâce à la découverte du bactériophage et à la démonstration que d'Hérelle a donnée de son rôle dans le processus de la guérison naturelle des maladies infectieuses, mystère que l'on voilait de l'expression pompeuse mais creuse de «force naturelle de défense de l'organisme», le programme d'action [...] élaboré [...] il y a quelques décennies, peut magnifiquement se réaliser. (Raiga 1974: 231)

Raiga-Clemenceau (1974: 229 f.) betrachtete die « Phagothérapie » in Anlehnung an d'Herelle als die einzige Methode zur vollständigen Heilung von Infektionskrankheiten. Sein wenig differenziertes, an überholten Vorstellungen ausgerichtetes Plädoyer fand jedoch ebenso wenig Beachtung wie die gelegentlichen Phagenbehandlungen durch Vieu am Pasteur-Institut.

Vieu

Vieu (1979: 63) beschränkte sich bei seinen Anwendungen therapeutischer Phagen auf klinische Notfallsituationen, bei denen herkömmliche Antibiotika nicht mehr wirkten, und berichtete von verschiedenen Erfolgen, etwa in der Therapie und Prophylaxe postoperativer Wundinfektionen, bei der Prävention bakterieller Epidemien in Kinderkrankenhäusern und bei hartnäckigen Harnwegsinfektionen. Die dabei verwendeten Phagenprodukte stellte er patientenspezifisch zusammen. Vieu (1979: 66) begegnete kritischen Einwänden sachlich und sprach sich wesentlich zurückhaltender als Raiga-Clemenceau für das Verfahren aus; er betrachtete es lediglich als eine Ergänzung zu anderen antibakteriellen Therapien (Vieu 1979: 65). Für ihn waren Phagen eine letzte Möglichkeit, nachdem andere Mittel versagt hatten. Vieu stand bereits jener Auffassung nahe, mit der in den 1990er Jahren der Vorschlag zur wissenschaftlichen Neubewertung der Phagentherapie begründet werden sollte (vgl. Absch. 3.6). Vieu befasste sich am Pasteur-Institut vor allem mit grundlegenden, von der Molekularbiologie formulierten Fragen der Phagenforschung. Er verfügte auch über viel Erfahrung mit der Lysotypie (vgl. Absch. 5.5), also der Charakterisierung von Bakterien mit Hilfe spezifischer Phagen (Nicolle 1966). Auf Vieus' Betreiben hin wurden jedoch noch in den 1980er Jahre gelegentlich Phagenpräparate für Notfallsituationen bereitgestellt (Häusler 2003: 166 f.). Die Phagentherapie war in Frankreich nie verbreitet, und die gelegentlichen Anwendungen der Schüler d'Herelles blieben weitgehend unbemerkt.

Weder Raiga-Clemenceau noch Vieu¹³² gelang es, eine Revision des Verfahrens in die Wege zu leiten.¹³³

3.5 Die Schritte zur Wiederentdeckung

1983 *The Lancet*

In diesem Abschnitt wird der Einfluss von Wissenschaftlern untersucht, die sich unabhängig voneinander und mit unterschiedlichen Zielsetzungen in den 1980er Jahren in Polen und in England mit der Phagentherapie befassten. Ihre Veröffentlichungen fanden zwar zunächst wenig Berücksichtigung, gelten aber heute, im Unterschied zu den unbeachtet gebliebenen französischen Arbeiten, als richtungweisend für die westliche Rückbesinnung auf die Phagentherapie, da sie zumindest ernstzunehmende Hinweise auf eine Wirksamkeit therapeutischer Phagen lieferten. Für die Wiedererwägung plädierte als erster der anonym gebliebene Verfasser einer kurzen Abhandlung in *The Lancet* (1983: 1287), der die Methode als einen vielversprechenden Beitrag zur Lösung der Resistenzproblematik betrachtete. Zu den Vorteilen der Phagen gehöre, dass sie nur einmal verabreicht werden müssten, da sie sich in den Wirtszellen vermehrten. Damit entfalle die für den Organismus belastende Mehrfachanwendung der Antibiotika. Zudem wird hier auf die Vermutung der polnischen Forscher hingewiesen, dass pathogene Bakterien, die gegenüber ihrem spezifischen Phagentyp resistent geworden sind, danach schwächer virulent und damit weniger krankmachend sind. Allerdings bestehe das Risiko einer nicht auszuschliessenden Interaktion der Phagen mit dem Erbmateriale ihrer Wirte, was zur Bildung neuer pathogener Bakterienstämme beitragen könnte. Aus diesem Grund, so *The Lancet* (1983: 1288), müssten die genetischen Eigenschaften natürlicher vorkommender Phagen vor der therapeutischen Verwendung sorgfältig überprüft werden.

¹³² Neben Vieu und Raiga-Clemenceau haben auch die Franzosen Lang et al. Ende der 1970er Jahre von einer Phagentherapie in der orthopädischen Chirurgie berichtet (Lang 1979).

¹³³ Die französischen Arbeiten werden von Slopek, aber auch von Meitert in ihren Veröffentlichungen erwähnt, während entsprechende Hinweise auf sowjetische Arbeiten fehlen oder selten sind. Die rumänische Bakteriologin Meitert (1987) untersuchte mit ermutigenden Ergebnissen die therapeutische Wirksamkeit von Phagen an Mäusen, die sie experimentell mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert hatte.

3.5.1 Untersuchungen am Tier

1980 Smith/Huggins

Der englische Veterinär und Bakteriologe Herbert Williams Smith, der um 1980 über Alternativen zum intensiven Gebrauch von Antibiotika in der Tiermast nachzudenken begann, gilt zu Recht als Wegbereiter einer neuzeitlichen Phagentherapie, da er manche Vermutungen der frühen Phagentherapie experimentell bestätigen konnte (Häusler 2003: 221; vgl. Levin 1996: 882 f.; Sulakvelidze 2001a: 650 f.). Nach einer gründlichen Vorbereitungsphase hatte er sich zusammen mit Huggins vorgenommen, die einstigen Konzepte in einfachen Tierversuchen und bei einem Stamm von *Escherichia coli* zu überprüfen. Er glaubte zunächst nicht, dass sich eine *in vitro* beobachtete Phagen-Aktivität auch *in vivo* bestätigen liesse, da er vermutete, dass die Bakterien rasch auch gegen Phagen resistent werden würden. Zu Smiths (1982: 307) Erstaunen waren jedoch bereits die ersten Ergebnisse vielversprechend: Smith konnte in Labortieren, aber auch in infizierten Masttieren – Kälbern, Schafen und Schweinen – sogar nachweisen, dass therapeutisch verwendete Phagen im direkten Vergleich mit Antibiotika häufig besser wirkten (vgl. Smith 1983; Smith 1987).

Smith berücksichtigte bei seinen Experimenten die besondere Biologie der Phagen, die er aus den Abwässern von Kläranlagen und Mastbetrieben gewonnen hatte. Die antibakterielle Virulenz bestimmte er durch eine sorgfältige Selektion *in vitro*. Für den Vergleich mit Antibiotika verwendete er zunächst Mäuse, die er mit einem hoch toxischen Stamm von *Escherichia coli* infiziert hatte. Fast alle Tiere überlebten nach einer intramuskulären Verabreichung der Phagen; einzig mit dem Antibiotikum Streptomycin konnte ein ähnlich guter Effekt erzielt werden, wohingegen alle anderen geprüften Antibiotika den Phagen deutlich unterlegen waren (vgl. Smith 1982: 308 f.).

Auf diese Weise hatte Smith die Wirksamkeit und damit eine mögliche therapeutische Eignung der Phagen bestätigt. Doch noch immer blieb er zurückhaltend in der Bewertung seiner Befunde, denn er vermutete, dass sich im Therapiealltag rasch – eventuell sogar noch vor Eintreten des gewünschten Effektes – Antikörper gegen die Phagen bilden würden. Als ihm ausserhalb des Laborexperimentes jedoch die Behandlung erkrankter Mastkälber gelang, wurden seine Bedenken geringer. Die besten Ergebnisse erzielte er, wenn er systematisch nahe verwandte Phagen kombinierte. Überdies gelang ihm die Bestätigung einer frühen Beobachtung d'Herelles,¹³⁴ derzufolge bei

¹³⁴ D'Herelle war bereits um 1920 aufgefallen, dass virulente Bakteriophagen über den Kot eines bakteriell kontaminierten Huhnes verbreitet wurden: « Cet animal répand avec ses déjections ce Bactériophage à virulence exaltée, les animaux qui cohabitent avec lui sont 'contaminés' et par là-même

manchen gesunden Kälbern, die neben einem mit Phagen behandelten, also zuvor erkrankten Tier standen, keine Infektion auftrat. Die widerstandsfähigen Tiere waren über den Kot des kranken, von Smith behandelten Kalbes mit virulenten Phagen in Kontakt gekommen. Bis heute gibt es keine Hinweise dafür, dass die Arbeiten von Smith/Huggins von der Humanmedizin damals zur Kenntnis genommen wurden (vgl. Sulakvelidze 2001a: 651).

Smiths Versuche wurden zwei Jahrzehnte später von den britischen Bakteriologen Levin/Bull et al. wiederholt und im Ergebnis bestätigt (vgl. Bull 2002). Soothill (1992) hatte schon vorher tierexperimentell eine Phagenwirkung bei *Acinobacter* und *Pseudomonas* nachgewiesen; gegen *Staphylococcus* hingegen waren die Phagen bei seiner Untersuchung nicht wirksam.

3.5.2 Anwendungen am Menschen

Die klinische Phagenforschung des polnischen Bakteriologen Stefan Slopek und seiner Nachfolger Mulczyk und Weber-Dabrowska gab den wichtigsten Impuls zur Wiederentdeckung der Phagenbehandlung. Slopek lieferte mit seinen Untersuchungen einen bemerkenswerten, wenn auch nicht in jeder Hinsicht überzeugenden Nachweis der therapeutischen Potentiale medizinischer Phagen. Bereits in den 1980er Jahren wurden manche dieser Studien in englischer Sprache veröffentlicht, sie wurden jedoch zunächst kaum zur Kenntnis genommen.

Slopek

Slopek hatte seit den 1970er Jahren eine polnische Tradition¹³⁵ fortgesetzt, deren Anfänge in die 1940er Jahre zurückreichen (vgl. Mulczyk 1974). Diese weit zurückliegenden Untersuchungen sollen hier allerdings nicht weiter besprochen werden, da sie sich in ihrer Zielsetzung und Konzeption nicht von anderen frühen Phagenanwendungen unterscheiden (vgl. Slopek 1981: 324).

Slopeks mehrteilige Abhandlungen aus den 1980er Jahren, die sich auf über 500 Fallbeobachtungen beziehen,¹³⁶ unterstreichen die Möglichkeiten der konventionellen Phagentherapie; hierbei werden spezifisch aufbereitete Phagen verwendet, die in der

se trouvent placés dans le même état de résistance que celui dont jouit l'animal guéri ; la guérison d'un animal dans une basse-court marque souvent la fin de l'épizootie, ou son arrêt pendant quelques mois » (d'Herelle 1921: 162).

¹³⁵ Der mit der Situation in Osteuropa vertraute, ursprünglich in Georgien wirkende Phagenforscher Sulakvelidze (2001: 650) weist darauf hin, dass am Hirsfeld-Institut seit 1957 Phagen therapeutisch angewandt worden waren.

¹³⁶ Vgl. Slopek 1983a, 1983b, 1984, 1985a, 1985b, 1985c und 1987b.

Regel aus dem Lebensumfeld der Patienten gewonnen werden, sofern nicht bereits virulente Formen in sogenannten Phagenkollektionen, wie sie in Osteuropa über Jahrzehnte angelegt und gepflegt wurden, verfügbar sind. Slopek will bei seinen Phagenbehandlungen eine durchschnittliche Erfolgsrate von über 90 % erzielt haben (vgl. Alisky 1998: 6 f.; Sulakvelidze 2001a: 651). Bei fast allen Patienten hatte man zuvor eine Antibiotika-Resistenz festgestellt.

Über Jahre und mit Erfolg behandelte Slopek mit seinen Mitarbeitern verschiedene Mono- und Mischinfektionen bei Patienten verschiedener Altersgruppen. Die Phagen wurden meistens oral, gelegentlich aber auch lokal direkt am Infektionsherd verabreicht. Weber-Dabrowska (1987) zeigte in einer bis heute viel beachteten Arbeit anhand von Blut- und Urinproben, dass oral verabreichte Phagen rasch vom Verdauungstrakt in den Körper gelangen und dort mit der Vermehrung in den Wirtszellen beginnen.¹³⁷ Bei oraler Verabreichung der Phagen mussten Massnahmen zur Neutralisierung des Magensaftes getroffen werden, um eine Inaktivierung der säureempfindlichen Phagen bei der Passage zu verhindern; Tabletten überzog man dazu meistens mit einem polymeren Film. Phagen waren schon früher von Slopek häufig lokal angewandt worden, etwa bei Wundinfektionen unter Verwendung von mit Phagen durchtränkten Kompressen. 1987 wurde erneut von hervorragenden Ergebnissen bei eitrigen Infektionen der Haut berichtet, wobei sich eine Verbesserung des Zustandes innerhalb von 2-16 Wochen nach Beginn der Behandlung einstellte (Cislo 1987). Auch Sprühapplikationen, Tropfen oder rektale Infusionen führten, je nach Infektionstyp, zu guten Ergebnissen. Zudem gab es Sonderformen in der Darreichung (z. B. vaginale, transdermale und nasale Applikation).

Die Phagen, die für die Therapie ausgewählt wurden, stammten aus der bis heute gut betreuten, grossen Sammlung des Institutes. Ihre antibakterielle Wirksamkeit gegen Erreger wie *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Pseudomonas* und *Salmonella* wurde routinemässig *in vitro* überprüft. Gegen diese Erreger erwiesen sich Phagen als besonders virulent (Slopek 1981: 325). Die vermeldeten Behandlungserfolge waren bei jüngeren Menschen ausgeprägter als bei älteren und geschwächten Patienten, die häufig unter weit fortgeschrittenen Infektionen litten. Die mittlere Behandlungsdauer erstreckte sich über mehrere Wochen, wobei über die klinisch relevanten Parameter systematisch Buch geführt wurde, so dass Rückschlüsse auf die Abhängigkeit der Behandlungsdauer von der Lokalisation des Infektionsherdes oder die Bakterien- und

¹³⁷ Krylov bezweifelt jedoch, dass eine orale Verabreichung – bei der die Phagen über den Darm in den Organismus aufgenommen werden – zu derart signifikanten Ergebnissen führt.

Phagensensibilität möglich wurden. Trat während der Behandlung eine Bakterienresistenz auf, setzte man virulente Varianten des wirkungslos gewordenen Phagentyps ein. In zahlreichen Fällen wurden vor der Phagenbehandlung nicht näher spezifizierte Antibiotika verabreicht, wobei – im Gegensatz zu Vermutungen und Untersuchungen in den 1940er Jahren – Phagen alleine meistens wirksamer waren als in der Kombination mit Antibiotika (Slopek 1981: 299). Insgesamt wurden nur wenige Nebenwirkungen beobachtet: Gelegentliche Komplikationen wie Leberbeschwerden, die nach 3–5 Tagen auftraten, wurden auf die allzu rasche Freisetzung von Bakteriengiften zurückgeführt.¹³⁸

Für gelegentliche Therapieversagen wurden verschiedene Gründe angeführt. Slopek sprach von einer unzureichenden Selektion der Phagen vor Beginn der Therapie. Vielfach seien Phagen auch zu spät eingesetzt oder ungenügend lang angewandt worden. Über die Methodik und Technik der Herstellung von Phagenpräparaten erfährt man allerdings wenig. Frühere Arbeiten, auch die bereits besprochenen von Mazáček und Procházka, sind in dieser Hinsicht aussagekräftiger.

Die polnischen Phagentherapeuten verzichteten – was ihnen heute zum Vorwurf gemacht wird – auf unbehandelte Kontrollgruppen.¹³⁹ Auch machten sie kaum Angaben über die jeweils vorangegangene und wirkungslose Behandlung mit Antibiotika. Zudem wurde der therapeutische Erfolg nach Abschluss der Behandlung – wie in der Zeit der frühen Phagentherapie – nur aufgrund der klinischen Beobachtung definiert. Die Grundlage bildeten, wie in der Frühzeit der Phagentherapie, einfache Fragebogen, die anschliessend in Wroclaw ausgewertet wurden. Anhand einfacher Kriterien beurteilten die behandelnden Ärzte jeweils den klinischen Zustand des Patienten und unterschieden lediglich zwischen vollständiger Genesung, Abklingen der Infektion, Verbesserung des Gesamtzustandes, vorübergehender Verbesserung und fehlender Wirkung (Slopek 1984: 318). Wegen ihrer Schwächen (der Verzicht auf Kontrollgruppen, kein differenzierender Wirksamkeitsnachweis) tragen die polnischen Arbeiten zur Anerkennung der Phagentherapie wenig bei. Ihre Ergebnisse sind für die heutigen Befürworter der Phagentherapie dennoch richtungweisend.

¹³⁸ Diese Komplikation tritt auch bei der Behandlung mit Antibiotika auf (bekannt als die sogenannte Jarisch-Herxheimer-Reaktion). Deshalb sind die polnischen Forscher bis heute gegen eine intravenöse Verabreichung, da sie befürchten, dass bakterielle Abbauprodukte heftige und kaum kontrollierbare toxische Immunreaktionen auslösen können.

¹³⁹ Weber-Dabrowska begründet diesen Verzicht mit ethischen Erwägungen; man habe keinen Patienten von der wirksamen Therapie ausschliessen wollen. Persönliche Mitteilung B. Weber-Dabrowska; Gespräch mit dem Verf.; 3. Juli 2000 in Wroclaw.

3.6 Der Beginn der Neubewertung

Zum Begriff der Neubewertung

Die Untersuchungen von Smith richteten sich an den Experimenten der frühen Phagentherapie aus und waren zugleich methodisch korrekt und für andere nachvollziehbar konzipiert. Slopeks Studien ging es hingegen um den anwendungsbezogenen, empirischen Nachweis der Nützlichkeit therapeutischer Phagen: Für Slopek war eine Behandlung mit Phagen erfolgreich, wenn der Patient keine Krankheitssymptome mehr zeigte. Damit ignorierte er andere Einflüsse als Ursache eines Heilungserfolges.

Beide Forscher trugen auf ihre Weise viel zur Wiederentdeckung der in den 1980er Jahren längst aus dem Bewusstsein der bakteriologischen Forschung gerückten Phagentherapie bei. Ihre Arbeiten wurden mit ihren Rückbezügen zum wichtigsten Anknüpfungspunkt für die gegenwärtigen Untersuchungen. Man spricht in diesem Zusammenhang inzwischen von einer Neubewertung, da man sich heute zeitgemässer Techniken und Methoden bedient, um die Mängel der früheren Phagenanwendungen auszugleichen und bestehende Verständnislücken nach Möglichkeit zu schliessen. Allerdings befassen sich noch immer nur wenig Forscher gründlich und ernsthaft mit dem Verfahren. Noch immer ist die Phagentherapie kein bestimmendes Thema in der medizinischen Mikrobiologie, und es gibt nach wie vor keine klinische Studie, die den Ansprüchen der westlichen Heilmittelgesetzgebung genügen könnte.

Im folgenden Abschnitt wird diese jüngste Phase der Geschichte in ihren Grundzügen besprochen. Die Erkenntnisse, die sich daraus ergeben, werden im zweiten Hauptteil vertieft.

3.6.1 Das Forschungsinteresse

1987 British Medical Journal

Eine 1987 im *British Medical Journal* veröffentlichte kurze Besprechung der Phagentherapie steht am Anfang der gegenwärtigen Neubewertung. Der britische Wissenschaftsjournalist Bernard Dixon schlägt darin eine Brücke zwischen den experimentellen Arbeiten von Smith und Slopeks klinischen Studien, indem er darauf hinweist, dass sich diese Untersuchungen ergänzen. Er vermutet, dass die Phagentherapie von der Bakteriologie möglicherweise zu früh aufgegeben worden war: "Perhaps phage therapy was dismissed prematurely, decades ago, because it was deployed against such inherently unsuitable target organisms as *S typhi*". Dixon

(1987: 1168) glaubt an eine Brauchbarkeit des Verfahrens im Zusammenhang mit dem Problem der Antibiotika-Resistenz.

Die Wiedererwägung der Phagenbehandlung wurde in den frühen 1990er Jahren vor allem von amerikanischen und britischen Wissenschaftlern in die Wege geleitet. Sie stützten sich auf die Erfahrungen der polnischen Experten und erste Kontakte mit dem Phagenzentrum in Tiflis. Bald begannen sich allerdings Interessenskonflikte abzuzeichnen, als neben wissenschaftlichen auch kommerzielle Zielsetzungen formuliert wurden. Als Folge dieser Entwicklung emigrierten schon in der ersten Hälfte der 1990er Jahre georgische Phagenexperten in die USA, um mit biotechnologisch ausgerichteten Unternehmen zu kooperieren, die überzeugt sind, die Potentiale der Phagentherapie gewinnbringend erschliessen zu können.

1994 Kutter

Die amerikanische Mikrobiologin Elizabeth Kutter, die sich nach eigener Darstellung seit den 1980er Jahren für die osteuropäische Phagenforschung interessiert, gilt als eine der eifrigsten Befürworter einer modernen Therapiekonzeption. Sie wurde inzwischen emeritiert und konzentriert sich heute auf die wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit der Neubewertung der Phagenbehandlung, nachdem sie sich seit den 1960er Jahren mit der molekulargenetischen Phagenforschung befasst hatte.¹⁴⁰ Kutter zeichnet auch als Herausgeberin des ersten modernen Fachbuches zur Phagenbehandlung verantwortlich, das im Spätherbst 2004 erscheinen soll (Kutter 2004). Überdies hat sie unter der Schirmherrschaft des amerikanischen *Evergreen State College* in Wisconsin eine rege besuchte Internetplattform¹⁴¹ ins Leben gerufen. Vor kurzem hat sie eine Stiftung (*PhageBiotics Foundation*)¹⁴² gegründet, die sich für wissenschaftliche Projekte und die Erhaltung des wirtschaftlich bedrohten, inzwischen weitgehend ausser Betrieb gesetzten Phagenzentrums in Georgien einsetzen will.¹⁴³ Regelmässig treffen sich Phagenexperten an einem international ausgerichteten Symposium, das der Phagen-

¹⁴⁰ Inzwischen befasst sich Kutter auch mit phagentherapeutischen Anwendungen im landwirtschaftlichen Bereich und in der Tierhaltung. Hier will sie (Kutter 2003) eine weltweite Expansion des Interesses an diesem Verfahren beobachtet haben.

¹⁴¹ Vgl. „Bacteriophage Home Phage [sic!]“; Internet-Link: <http://www.evergreen.edu/phage/home.htm> [Stand 2004-02-24]. Das Internet ist zu einem wesentlichen Instrument im internationalen Informationsaustausch über die Phagentherapie geworden; manche Dokumente finden sich nur in diesem Medium.

¹⁴² Vgl. „Phage Biotics Foundation“; Internet-Link: <http://www.evergreen.edu/phage/phagebiotics/phagebioticsfoundation.html> [Stand 2004-02-24].

¹⁴³ Jungen georgischen Wissenschaftlern soll beispielsweise mit Förderbeiträgen die Teilnahme an einem Nachdiplomkurs ermöglicht werden, der die Technik und Methodik der Phagentherapie zum Inhalt hat. Auf diese Weise will die Stiftung sicherstellen, dass in Tiflis das reichhaltige und über Jahrzehnte durch praktische klinische Erfahrung gewachsene Wissen nicht in Vergessenheit gerät; das einst bedeutende Phagenzentrum kämpft seit dem Ende der Sowjetunion um sein Überleben.

therapie – nicht zuletzt dank der regen Bemühungen Kutters – eine Plattform zur Verfügung stellt.¹⁴⁴ Kutter und ihre Mitstreiter wissen um die Wirkung populärwissenschaftlicher Fortschritts- und Erfolgsberichte und setzen diese gezielt ein.

1999 Carlton

Der amerikanische Technologieexperte und Arzt Richard Carlton, der bereits 1993 eine eigene Unternehmung zur kommerziellen Nutzung der Phagen gründete, hat ebenfalls richtungsweisenden Einfluss auf die moderne Phagentherapie. Er hatte von den beeindruckenden Ergebnissen erfahren, die in Polen erzielt worden waren, und sogleich an eine wirtschaftliche Nutzung des Verfahrens gedacht. Seine häufig besprochene Veröffentlichung von 1999 verbindet historische Aspekte mit modernen Überlegungen und gilt als eine wichtige Referenzarbeit im Kontext der aktuellen Revision. Carlton spricht sich für eine Kombinationsbehandlung mit Phagen und Antibiotika aus, besonders bei heimtückischen, von multiresistenten Bakterien verursachten Infektionen (Carlton 1999: 273). Carlton glaubt nicht, dass sich die konventionelle Phagentherapie mit natürlichen, aus der Umwelt gewonnenen Phagen im Westen verwirklichen lässt, da sie aus seiner Sicht die gesetzlichen Auflagen niemals zu erfüllen vermag. Folglich plädiert er für einen modernen Ansatz: Phagen müssten gentechnisch so verändert (und gleichzeitig optimiert) werden, dass sie den strengen Arzneimittelstandards genügen können (Carlton 1999: 273). Von derart in ihrem Erbgut veränderten Phagen verspricht er sich mehr Sicherheit und ein breiteres Wirkspektrum (vgl. Absch. 5.2).

1998 Alisky

Der bereits erwähnte Alisky fordert eine multinationale Zusammenarbeit und die Nachprüfung polnischer und russischer Studien unter Plazebo-kontrollierten Doppelblind-Bedingungen¹⁴⁵ (Alisky 1998). Durch eine formelle Kooperation könnte seiner Meinung nach auch der erhebliche Transfer von Wissen aus Osteuropa materiell abgegolten werden (Alisky 1998: 12).¹⁴⁶ Die Erforschung der Phagen sollte intensiviert werden, um dem Risiko einer unerwünschten Übertragung bakterieller Eigenschaften (Toxine, Resistenzbildung) besser begegnen zu können (vgl. Absch. 4.6). Alisky spricht sich wie Carlton für die weitere Erforschung der Möglichkeiten genetisch modifizierter Phagen

¹⁴⁴ Vgl. „Evergreen International Phage Biology Meeting“; Internet-Link: http://www.evergreen.edu/phage/meetings/2003meeting_intro.html [Stand 2004-02-24].

¹⁴⁵ Eine Doppelblindstudie ist in der Medizin dadurch gekennzeichnet, dass Patienten und der behandelnde Arzt nicht wissen, ob die Prüfmedikation den Wirkstoff enthält oder nicht.

¹⁴⁶ Inzwischen ist dieser Transfer, insbesondere aus Georgien, weit vorangeschritten, und die seit Jahren angespannte Situation im Tifliser Phagenzentrum hat sich dramatisch verschlechtert (Häusler 2003: 184 f.). Bereits zu Beginn der 1990er Jahre war die Zahl der Mitarbeitenden am Tifliser Institut innerhalb von wenigen Monaten von 700 auf 200 zurückgegangen (Shnayerson 2003: 254).

aus und macht deutlich, dass die Phagentherapie das Problem der bakteriellen Resistenz zwar nicht beseitigen, möglicherweise aber doch deutlich abschwächen kann.

Gruppenbildung

2000 erschien in *The Lancet* erneut eine kurze Abhandlung über die Phagentherapie (Pirisi 2000). Die Verfasserin bezieht sich auf Carlton und gibt ihm die Gelegenheit, auf ein von ihm zusammen mit dem Bakteriologen Carl Merrill entwickeltes Konzept zur Optimierung der Bioverfügbarkeit von Phagen hinzuweisen (Merril 1996; vgl. Absch. 4.3.1). Pirisi beklagt die Schwächen früherer Studien, verleiht jedoch ihrer Hoffnung Ausdruck, dass: „Research will continue in the hope of undoing phage’s poor reputation and of perfecting natural phages to make them more potent and adaptive“ (Pirisi 2000: 1418). Auch andere, insbesondere englischsprachige Artikel beziehen sich in irgendeiner Weise fast immer auf das Wirken von Carlton, Merrill, Kutter oder Sulakvelidze. Vor kurzem war in einem Internetforum¹⁴⁷ abwertend von einem „*phage clan*“ die Rede. Unbestreitbar ist, dass es ab Mitte der 1990er Jahre einer kleinen Gruppe von Wissenschaftlern gelang, die Phagentherapie als eine interessante therapeutische Möglichkeit in teilweise spektakulärer Weise wieder ins Gespräch zu bringen. Dabei spielt der informelle Austausch im Internet eine grosse Rolle, was die Gefahr einer Trivialisierung der Sachverhalte mit sich bringt.¹⁴⁸ Die Popularisierung des vergessenen Verfahrens hat, wie im nächsten Absatz dargelegt werden wird, jedoch private und institutionelle Geldgeber auf diese Forschungsrichtung aufmerksam gemacht und zur Einbindung von fast allen massgebenden Wissenschaftlern in kommerzielle Vorhaben geführt (vgl. Absch. 8). Daraus resultiert das Problem einer Befangenheit bei der kritischen Beurteilung der tatsächlichen Potentiale der Phagenbehandlung.¹⁴⁹

¹⁴⁷ Vgl. „talk.origins“; Internet-Link: <http://groups.google.com/groups?q=phage+clan&hl=de&lr=&ie=UTF-8&oe=UTF-8&selm=9j2b85%24p1q%241%40woodrow.ucdavis.edu&num=1> [Stand 2004-02-24].

¹⁴⁸ Ein weiteres Internet-Forum wird von dem Bakteriologen Abedon betreut; vgl. „The Bacteriophage Ecology Group“; Internet-Link: <http://www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon> [Stand 2004-02-24].

¹⁴⁹ Der britische Wissenschaftssoziologe John Abraham (1995: 243 sowie 246) hat – in allgemeinem Zusammenhang – auf die Problematik der in der forschenden Arzneimittelindustrie zunehmenden Abhängigkeit von Firmen (*corporate bias*) hingewiesen und damit zum Ausdruck gebracht, dass sich Wissenschaftler bei der Bewertung von Forschungsergebnissen zuweilen nicht nur von wissenschaftlichen Erwägungen leiten lassen.

3.6.2 Die Popularisierung

Heilserwartungen

Dem Laienpublikum wird in den Veröffentlichungen der letzten Jahre die Phagentherapie meistens als ein ungewöhnliches und zu Unrecht vergessenes Verfahren vermittelt, das erfolgreich hinter dem Eisernen Vorhang überlebt hat und noch immer spektakuläre Heilungserfolge gerade in aussichtslosen Fällen verheisst. Den Eindruck eines vielversprechenden therapeutischen Ansatzes vermittelt auch ein kürzlich im deutschen Sprachraum erschienenenes, populärwissenschaftliches Sachbuch, in dem die Therapie von dem Schweizer Wissenschaftsjournalisten Thomas Häusler (2003) trotz ihrer noch immer umstrittenen Bedeutung in ein sehr günstiges Licht gerückt wird.

Der Einfluss der Medien

Ein 1997 von der englischen Fernsehstation *BBC* ausgestrahlter Dokumentarfilm ("The virus that cures") trug viel zur Verbreitung der Idee der Phagentherapie bei.¹⁵⁰ Er stützte sich auf die Darstellung der einfachen, aber wirkungsvollen Praxis der georgischen Phagentherapie. Das Zentrum in Tiflis war damals gerade im Begriff, eine Kooperation mit einem kanadischen Kapitalgeber einzugehen. Auf anschauliche Weise stellte der Bericht dar, wie rasch sich erhebliche Schwierigkeiten zwischen den Vertragspartnern ergaben. Die zunächst mit grossen Erwartungen angestrebte – und wenig später abrupt von den westlichen Geldgebern aufgekündigte – georgisch-nordamerikanische Zusammenarbeit ging auf einen populärwissenschaftlichen Artikel zurück. 1996 war in der Zeitschrift *Discover Magazine* ein Bericht des Wissenschaftspublizisten Peter Radetsky (1996) über die Phagentherapie und das Tifliser Institut erschienen. Der Artikel fand die Aufmerksamkeit des kanadischen Investors Caisey Harlington, der umgehend mit einer Gruppe amerikanischer Wissenschaftler zur Evaluation nach Georgien reiste und dort mit vielen Versprechungen eine Zusammenarbeit vereinbarte. Die georgischen Forscher, denen nach dem Ende der Sowjetunion die Mittel zur Fortführung ihrer Arbeit fehlten, verknüpften mit dem für sie überraschend zustande gekommenen Projekt grosse Erwartungen. Diese erfüllten sich allerdings nicht, denn die westlichen Investoren erkannten rasch, dass es für die osteuropäische Praxis der Phagentherapie im Westen keine erfolgsversprechenden Aussichten gab (vgl. Shnayerson 2003: 264 f.; Häusler 2003: 182). Das zu diesem Zweck gegründete Unternehmen wurde zunächst ohne georgische Beteiligung weitergeführt, später aber aufgegeben, nachdem zwei-

¹⁵⁰ Zurzeit ist in Kanada ein weiterer Dokumentarfilm im Entstehen, der ebenfalls die Praxis der Phagentherapie in Tiflis zum Inhalt haben soll. Über Internet suchen die Produzenten Patienten, die bereit sind, sich einer Behandlung in Georgien zu unterziehen – ein in ethischer Hinsicht fragwürdiges Unterfangen; Internet-Link: <http://groups.yahoo.com/group/phage/message/110> [Stand 2003-10-29].

stellige Millionenbeträge in gesetzeskonforme Produktionsstätten investiert worden waren.

Rundfunk- und Fernsehberichte

In den letzten Jahren wurden in den USA, gelegentlich auch in Europa,¹⁵¹ zahlreiche Berichte in Fernsehen und Rundfunk ausgestrahlt.¹⁵² Ein typisches Beispiel ist ein Beitrag, der vom nicht-kommerziellen australischen *Radio National* gesendet wurde (Swan 2000). Die wichtigen Befürworter der Neubewertung (Kutter, Carlton und Merrill) nahmen daran teil; zu ihnen gesellte sich noch der Molekularbiologe Ian Molineux von der *University of Texas*, der die praktischen Möglichkeiten der Phagentherapie skeptisch beurteilt. 2003 berichtete die kommerzielle australische Fernsehstation *Seven* über eine neu ins Leben gerufene australisch-georgische Zusammenarbeit (vgl. Absch. 8.2) und liess dabei mehrere Befürworter dieses Verfahrens zu Wort kommen.¹⁵³ Auch in diesem Forum wurden hohe Erwartungen geweckt.

Neue Hoffnungen

In einem unlängst erschienenen Bericht in der *Seattle Times*¹⁵⁴ betont Elizabeth Kutter die Bedeutung einer georgisch-amerikanischer Lizenzkooperation, die ein mit Phagen durchtränktes Heftpflaster (*PhageBioDerm*) zur Behandlung von Wund- und Hautinfektionen bis zur Marktreife führen will (vgl. Absch. 8.1). Kutter weist darauf hin, dass konventionell in Osteuropa hergestellte Präparate die Voraussetzungen für eine Zulassung in der westlichen Hemisphäre nicht erfüllen: “[I]t will have to be manufactured here. It will not work to import it. [Georgian] standards would not meet FDA approval“. Es ist nicht zu bestreiten – wie das erwähnte Beispiel des einflussreichen Artikels von Radetsky belegt –, dass allgemein verständliche Darstellungen in den Laienmedien die Idee einer Neubewertung der Phagentherapie begünstigt haben. Selbst wissenschaftliche Institute bedienen sich inzwischen populärer Formulierungen: So bezeichnete zum Beispiel die amerikanische *Rockefeller University* Phagen als “natural-born killers“, die geeignet seien, den gefürchteten und stets tödlichen Infektionen mit

¹⁵¹ Vgl. ORF Österreich; Internet-Link: <http://science.orf.at/science/news/8863> [Stand 2004-04-23].

¹⁵² Einige dieser Berichte sind auf der Internetseite des *Evergreen State Institute* als Mitschriften oder Mitschnitte zugänglich; Internet-Link: <http://www.evergreen.edu/phage> [Stand 2003-11-06]. Von einem informativen Beitrag der nicht-kommerziellen amerikanischen Rundfunkstation NPR aus dem Jahre 2001 (unter den Teilnehmern waren u.a. Kutter und Sulakvelidze) ist ebenfalls ein Mitschnitt im Internet zu finden; Internet-Link: <http://www.npr.org/rundowns/segment.php?wfid=1079784> [Stand 2004-03-31]. Auch auf der Internetseite des amerikanischen Unternehmens *Intralytix* wird auf populärwissenschaftliche Berichte verwiesen; Internet-Link: <http://www.intralytix.com/news.htm> [Stand 2004-04-13].

¹⁵³ Vgl. “The forgotten cure?“, Internet-Link: http://seven.com.au/sundaysunrise/features_40307_phage [2004-04-25].

¹⁵⁴ Vgl. “Therapy uses viruses as natural antibiotics“, in: *Seattle Times*, 21. Januar 2003.

Anthrax, einem als terroristische Waffe verwendeten Bakterium, zu begegnen.¹⁵⁵ Veröffentlichungen mit Titelüberschriften wie “Stalin’s forgotten cure”¹⁵⁶ oder “From Russia with gloves”¹⁵⁷ sind jedoch wenig geeignet, skeptische oder am Verfahren nicht interessierte Forscher – die noch immer die Mehrheit bilden – für das Verfahren zu gewinnen. Die herkömmliche Phagentherapie, die in Osteuropa als kostengünstiges Verfahren bis heute überlebt hat, wird in den Berichten meistens nur noch aus ihrer historischen Perspektive betrachtet,¹⁵⁸ als zukunftsträchtig gilt einzig die Hochtechnologievariante.

An der Lebensgeschichte des aus Georgien in die USA emigrierten Mikrobiologen Sulakvelidze orientiert sich ein aktuelles Beispiel der populärwissenschaftlichen, weitgehend unkritischen Darstellung der Phagentherapie, erschienen im amerikanischen *Wired Magazine* (Martin 2003).¹⁵⁹ Auch hier werden mit den Möglichkeiten der Phagentherapie übertriebene Erwartungen verbunden:

As Western science rediscovers a cure once thought obsolete, the day will come when viral remedies are found on stateside pharmacy shelves next to antibacterial soaps, and the golden age of antibiotics will give way to a renaissance of bacteriophages (Martin 2003).

Umgekehrt mehren sich inzwischen aber auch Berichte in der Tagespresse, die vor zu grossen Hoffnungen warnen. So befand 2003 *Die Welt* mit dem Hinweis auf die mögliche Übertragung von Toxin-Genen, dass Phagen und von ihnen abgeleitete Therapien noch nicht reif seien für die Verwendung beim Menschen.¹⁶⁰

¹⁵⁵ Vgl. “Natural-born killers enlisted to fight anthrax”, in: *The Rockefeller University, News Releases*; 21. August 2002.

¹⁵⁶ Vgl. *Science*, Bd. 298; 25. Oktober 2002.

¹⁵⁷ Vgl. *Nature Magazine*; April 2002.

¹⁵⁸ Dies belegt unter anderem ein überaus lesenswerter Artikel: „Bakteriophagen – eine Alternative zu den Antibiotika?“, in: *Neue Zürcher Zeitung* Nr. 295, 19. Dezember 2001. Als ein charakteristisches Beispiel für die Verknüpfung geradezu pittoresker Bilder, die sich mit der konventionellen Phagentherapie verbinden, mit der hochtechnischen Konzeption der Phagenbehandlung kann wiederum eine Veröffentlichung von MacGregor (2003) in *New Scientist* betrachtet werden.

¹⁵⁹ Vgl. „How Ravenous Soviet Viruses Will Save the World“, in: *Wired Magazine*; Oktober 2003; Internet-Link: <http://www.wired.com/wired/archive/11.10/phages.html> [Stand 2004-04-14]. Bereits im Juni desselben Jahres erschien in diesem Magazin ein Artikel von Kristen Philipkoski unter einem nicht weniger reisserischen Titel (“West recruits bacteria assassins”), in dem für das Jahr 2004 erste Phagenbehandlungen in Aussicht gestellt wurden; Internet-Link: <http://www.wired.com/news/medtech/0,1286,59430,00.html> [Stand 2004-04-14].

¹⁶⁰ Vgl. „Renaissance für Stalins Viren-Therapie“, in: *Die Welt*; 28. Mai 2003.

3.6.3 Einzelbehandlungen

Die Wissenschaftspublizisten Shnayerson (2003: 268 f.) und Häusler (2003: 21 f.) haben unabhängig voneinander die Hintergründe von Phagenbehandlung recherchiert und aufgezeigt, wie es bei Patienten aus dem Westen in jüngerer Zeit zum Einsatz von Phagen gekommen ist. Angehörige einer Patientin, die nach einer Herzoperation an einer bakteriellen Multiresistenz (*Staphylococcus aureus*) litt, hatten sich nach der Ausstrahlung eines Beitrags zur Phagentherapie im kanadischen Fernsehen im Jahre 1999 bei dem Unternehmen *Phage Therapeutics* gemeldet, das über einen für die Behandlung möglicherweise geeigneten und hoch virulenten Phagen verfügte, der jedoch erst experimentell untersucht war. Mit der Einwilligung der Patientin, aber ohne behördliche Genehmigung, wurde eine Phagenmischung intravenös verabreicht, und nach nur 24 Stunden waren alle Anzeichen der Infektion verschwunden.¹⁶¹ Der Fall hätte geheim gehalten werden sollen, doch bald sickerten Informationen durch, was schliesslich zu einer Anklage der Beteiligten führte.

Ein zweiter Fall lässt sich auf einen 2001 in der *New York Times* erschienenen Artikel zurückführen, in dem auf das jährliche Symposium des *Evergreen State Institute* hingewiesen wurde. Unter den Lesern befand sich ein Kanadier, der nach einem Unfall unter einer mit Antibiotika nicht zu behandelnden osteomyelitischen Fussinfektion litt.¹⁶² Er setzte sich mit den Organisatoren der Tagung in Verbindung, und unter Vermittlung von Kutter konnte in Tiflis *in vitro* nachgewiesen werden, dass die Erreger dieser Infektion mit einer Standardmischung tatsächlich zu behandeln wären. Da in Kanada niemand bereit war, die gesetzeswidrige Behandlung durchzuführen, brachte man den Patienten in eine georgische Klinik, wo nach kurzer Zeit mit dem Präparat *PhageBio-Derm* eine vollständige Heilung erzielt werden konnte. Eine andere Erfolgsmeldung betrifft einen Amerikaner, der an einer mit Antibiotika nicht zu therapierenden diabetischen Fussinfektion litt und nach einem erfolglosen Spitalaufenthalt in den USA ebenfalls in Georgien erfolgreich behandelt wurde.¹⁶³ In jüngster Zeit wurde in Schweizer und deutschen¹⁶⁴ Wochenzeitungen auf Einzelbehandlungen hingewiesen, die in Deutschland von einem Gefässchirurgen zusammen mit einem aus Georgien stammenden Arzt durchgeführt worden sein sollen (vgl. Häusler 2003: 209; vgl. Absch. 8.2).

¹⁶¹ Die Patientin starb wenig später an den Folgen ihrer schweren Herzkrankheit.

¹⁶² Für eine Schilderung dieses Falles vgl. Häusler (2003: 15 f.) oder Shnayerson (2003: 243 f.).

¹⁶³ Vgl. "Nothing to lose but my toes"; Internet-Link: <http://www.phagegen.com/news/default.asp?type=2&news=15> [Stand 2004-02-25].

¹⁶⁴ Vgl. „Meister der Bakterienfresser“, in: *Die Zeit* Nr. 37, 4. September 2003.

Diese Behandlungen, auf die in der Laienpresse bei der Besprechung der Phagentherapie regelmässig hingewiesen wird, mögen zwar bemerkenswerte Heilerfolge erzielt haben, doch es ist dabei kein experimenteller Ansatz zu erkennen, der über die Beobachtung hinausführt. Sie tragen lediglich zu Überzeugung der Befürworter der Phagentherapie bei, dass ihre Überlegungen richtig sind.

Im nachfolgenden Teil 2 geht es vor allem um die Grundlagen, die erforderlich sind und zum Teil noch geschaffen werden müssen, um eine Therapiebeurteilung mit medizinischen Phagen zu ermöglichen, die den statistisch signifikanten Nachweis ihrer Nützlichkeit, Sicherheit und Zweckmässigkeit erbringt.

Teil 2: Die Neubewertung

Die Neubewertung der Phagentherapie, vor über einem Jahrzehnt begonnen, ist noch nicht abgeschlossen. Immer mehr Ideen und Ansätze werden evaluiert, ohne dass sich ein bestimmtes Konzept bis jetzt hätte durchsetzen können: Noch ist die Phagentherapie weit davon entfernt, in der Bakteriologie und der Medizin Fuss zu fassen. Sie wird hier dennoch als ein eigenständiges Forschungsfeld betrachtet, da genügend Grundlagen vorhanden sind, um ihre Möglichkeiten und Grenzen zumindest im Sinne einer Simulation ihrer erhofften Verwirklichung aufzuzeigen. Es soll aber keineswegs der Eindruck entstehen, dass ihre eigentliche Rückkehr und späte Realisierung unmittelbar bevorstünde. Vielmehr ist davon auszugehen, dass einige der Hürden, die in diesem Teil besprochen werden, nur schwer oder möglicherweise gar nicht zu überwinden sein werden. Zum Verständnis der heutigen Konzeption der Phagentherapie werden zunächst einige Grundlagen zur Phagenbiologie vermittelt, deren Verständnis bei der Besprechung der besonderen Probleme der angestrebten Etablierung des Verfahrens hilfreich ist.

4 Die wissenschaftlichen Grundlagen

4.1 Zur Biologie der Phagen

Phagen werden in der Gentechnik und Biotechnologie experimentell häufig verwendet. Mit dieser Entwicklung ist ein gegenüber der frühen Phagenforschung enormer Wissenszuwachs über ihre Eigenschaften („Biologie“) verbunden.¹⁶⁵ In dieser Arbeit soll dieses Wissen nur in Grundzügen vermittelt werden; dabei ist zu bedenken, dass gerade manche Erkenntnisse der jüngeren Zeit die Bedenken gegenüber der therapeutischen Anwendung bakterieller Viren haben grösser werden lassen.

Die Zahl natürlich vorkommender Phagen übersteigt nach Angaben der Amerikanischen Gesellschaft für Mikrobiologie jene der Einzeller, die als häufigste lebende Einheiten gelten.¹⁶⁶ Die Schätzungen gehen davon aus, dass es alleine von dem häufigsten Phagentyp (Phagen mit einer Schwanzstruktur) weltweit 10^{30} Einheiten gibt. Phagen werden – allerdings ohne überzeugenden molekularbiologischen Grund – häufig von den Viren der Pflanzen und Säugetiere getrennt besprochen, da es sich bei ihren Wirten um einzellige Lebewesen (Prokaryonten) handelt.

4.1.1 Die Charakteristik bakterieller Viren

Viren sind, im Unterschied zu Bakterien, filtrierbare Partikel mit einer Grösse zwischen 20 und 300 nm, die sich nur innerhalb von lebenden Zellen vermehren und aus diesem Grund in der Regel nicht den Lebewesen zugeordnet werden.¹⁶⁷ Sie bestehen aus Proteinen, Nukleinsäuren, DNA oder RNA als genetisches Material und gelegentlich aus Lipiden. Die Nukleinsäure ist von einem Schutzmantel umgeben (Kapsid), der aus allergen wirkenden Proteinen (den Kapsomeren) aufgebaut ist. Manche Viren sind von

¹⁶⁵ Die nachfolgenden Ausführungen zu den wichtigsten wissenschaftlichen Grundlagen der Phagentherapie stützen sich auf die Veröffentlichungen der letzten Jahre. Eigenständige Fach- und Lehrbücher sind bislang noch nicht verfügbar. Die Darstellung der allgemeinen Phagenbiologie stützt sich auf Standardwerke wie jene von Dimmock (2001), Hahn (2001) oder Campbell (2000) sowie auf die medizinisch orientierte Monographie über die bakterielle Genetik von Brock (1990).

¹⁶⁶ Vgl. ASM: „Bacteriophage“; Internet-Link: <http://www.asm.org/division/m/M.html#variety> [Stand 2004-02-24].

¹⁶⁷ Das Viruspartikel liefert nur das Grundprogramm zur Replikation neuer Einheiten, die Vermehrung selbst erfolgt durch den Stoffwechsel der Wirtszelle, die dadurch ihre eigene Lebensfähigkeit einbüsst. Diese Biosynthese wird durch das virale Genom – die Gesamtheit der Gene – codiert; sie bewirkt die Vervielfältigung des Virus.

einer Hülle umgeben, die mit ihren Proteinen, Glykoproteinen und Lipiden die Wirtselektion unterstützt und ebenfalls antigen wirkt. Neben human-, tier- und pflanzenpathogenen Viren gibt es solche, die trotz ihrer Virulenz nicht pathogen sind und daher häufig unentdeckt bleiben. Zu den virusähnlichen Partikeln zählt man Viroide¹⁶⁸ und Prionen.¹⁶⁹

Viren befinden sich in der umstrittenen Zuordnungszone zwischen Belebtem und Unbelebtem. Es ist letztlich unbestimmt, ob es sich um hochkomplexe Moleküle oder doch bereits um die einfachste Form von Leben handelt. Viren verfügen über ein genetisches Programm, sind aber nicht in der Lage, isoliert ihre Gene zu replizieren. In der Forschung ist man sich weitgehend einig darüber, dass die Viren nicht präzellulären Formen des Lebens entstammen, sondern aus Teilen zellulärer Nukleinsäuren entstanden sind. Diese Überlegung beruht auf der gelegentlich zu beobachtenden, weitgehenden Übereinstimmung des viralen Genoms mit dem Genom der Wirtszelle.¹⁷⁰

Die evolutionäre Beziehung zwischen Viren und Wirtsgenomen wird in der Molekularbiologie für die Konzeption genetischer Modellsysteme genutzt und ermöglicht eine Erforschung der molekularen Genetik auf einfacher Basis. Die Frage der biologischen Identität der Viren ist im Zusammenhang mit Bakteriophagen häufig diskutiert worden; sie war und bleibt auch bei der Bewertung der Phagentherapie, ihrer Sicherheit und damit ihrer Akzeptanz als Behandlungsmethode von ausschlaggebender Bedeutung.

¹⁶⁸ Viroide bestehen aus reiner, ungeschützter RNA.

¹⁶⁹ Prionen wiederum enthalten, wie man heute annimmt, keine Nukleinsäuren, sondern bestehen nur aus infektiösem Protein, das vom Wirtsgenom codiert wird. Sie werden für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen und den sogenannten Rinderwahnsinn verantwortlich gemacht.

¹⁷⁰ Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang den Wirtsplasmiden zu. Diese ringförmigen DNA-Moleküle, die in Bakterien und Hefen vorkommen, existieren neben den Chromosomen (extrachromosomal) und können sich unabhängig vom übrigen Genom vervielfältigen.

Bakterienviren

Phagen sind Viren, die für ihre Vermehrung auf Bakterienzellen angewiesen sind und über ein enges Wirtsspektrum verfügen. Ihre Wirksamkeit beschränkt sich auf (jeweils spezifische) bakterielle Zellen, die aber umgekehrt über mehrere für sie virulente Phagen verfügen können. Es gibt nur wenige Bakterien, bei denen bisher keine Phagen gefunden wurden, etwa bei *Neisseria meningitidis* und *Neisseria gonorrhoeae* (Colbert 2002: 18). Nach mehrheitlicher Auffassung sind nicht alle Phagen für therapeutische Zwecke ausreichend virulent (Abedon 2003: 256). Die Zellen komplexerer Organismen stellen nach heutigem Wissen kein Ziel für Phagen dar. Dazu fehlen neben den für die Bindung erforderlichen Oberflächenproteinen vor allem die genetischen Voraussetzungen.

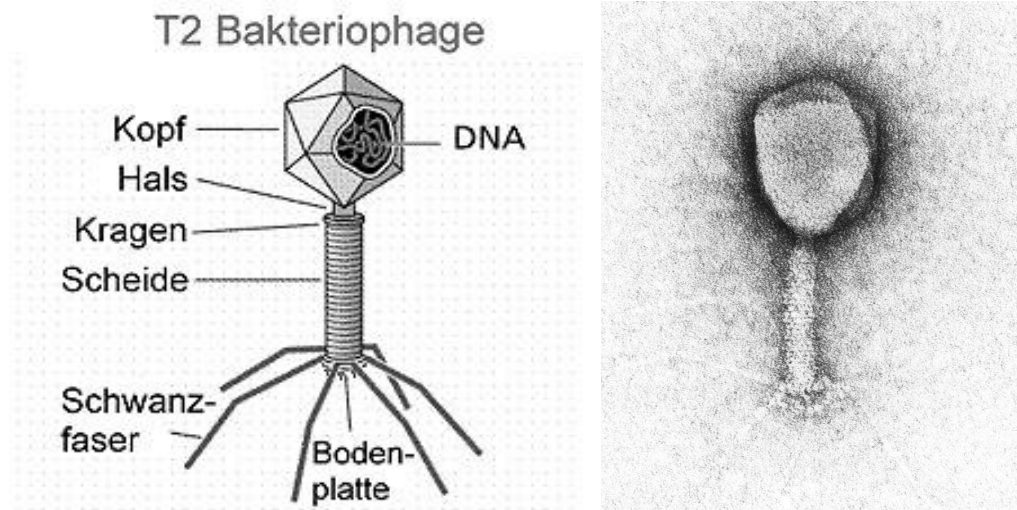
Mit ihrer ausgeprägten Wirtsspezifität sind Phagen gut geeignete Einheiten für Versuche in der Molekularbiologie und der Gentechnologie, wo Phagen unter anderem als Markerzellen, als experimentelle Träger rekombinanter Information oder beim Aufbau von Gen- und Protein-Bibliotheken Verwendung finden. Das Phagengenom ist entweder doppel- oder einzelsträngige DNA oder einzelsträngige RNA. Nach Befall mit Phagen zerfällt die Bakterienzelle innerhalb weniger Minuten und setzt die neue Phagengeneration frei.

Das genetische Material ist von einer Proteinhülle umgeben, die bei der Selektion der Wirtszellen und der Freisetzung des Genoms eine wichtige Funktion erfüllt. Die Gesamtmenge der Phagenproteine ist grösser als die Zahl der tatsächlich gebildeten Phagen. Manche Partikel (vgl. Abbildung 4) verfügen daher über ‚Köpfe‘ ohne Nukleinsäure. Neben stäbchen- und kugelförmigen Phagen sind Phagen von komplexerer Struktur bekannt, bestehend aus einem von einem Proteinmantel umgebenen ‚Kopfteil‘, das die Nukleinsäure – meistens DNA – enthält, und einem als Röhre ausgebildeten ‚Schwanzteil‘, das in einer ‚Platte‘ mit Zellwandrezeptoren endet.

Abbildung 4: Der Bakteriophage T2

Quelle (Grafik): Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e. V.

Aufnahme: H.-W. Ackermann/Genehmigung zum Abdruck (Universität Laval, Quebec).¹⁷¹



Phagen können überall gefunden werden, wo die entsprechenden Bakterienstämme vorkommen. Ihr Nachweis ist – wie bereits d’Herelle in den 1920er Jahren gezeigt hat – aufgrund ihrer Infektiosität für das Wirtsbakterium einfach: Dazu wird eine Suspension mit wenigen Phagen mit einer grossen Zahl von Wirtsbakterien vermischt und auf einem Nährboden verteilt. Wenn die Bakterien zu einer homogenen Zellschicht (Bakterienrasen) ausgewachsen sind, bilden diejenigen Bakterien, die mit einem Phagen infiziert wurden, ein infektiöses Zentrum, von dem aus benachbarte Bakterien ebenfalls befallen und zerstört werden. Bei den runden Löchern (Plaques, auch ‚Hemmhöfe‘ genannt), die sich um jedes Zentrum bilden, handelt es sich um zerstörten Bakterienrasen. Jeder Hemmhof enthält viele Millionen Phagenpartikel, die alle vom ersten Phagen abstammen, der hier ein Bakterium zu lysieren vermochte und sich dabei in der Bakterienzelle vermehrte. Dabei werden (50 bis zu 100, gelegentlich bis zu 200) Phagen freigesetzt, die wiederum benachbarte Bakterien befallen und den Prozess fortsetzen (Colbert 2002: 13).

Plaques sind jedoch nur sichtbar, wenn das Mischverhältnis einen grossen Bakterienüberschuss aufweist: Bei zu hohem Phagenanteil werden alle Bakterien sofort lysiert, und der Bakterienrasen kann nicht wachsen. Bei serieller Verdünnung der Phagensuspension wird jeder Hemmhof von einem einzelnen Viruspartikel verursacht.

¹⁷¹ Vgl. Ackermann; Internet-Link: http://www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon/beg_phage_images.htm [2004-04-21].

Entsprechend lässt sich aus der Zahl der Plaques die Anzahl der infektiösen Partikel in der ursprünglichen Lösung errechnen (=Virustiter).

4.1.2 Der lytische Zyklus

Der lytische Zyklus (vgl. Abbildung 5) der Phagenvermehrung, bei der die Regulationsmechanismen der Bakterienzelle ausgeschaltet werden, kann am Beispiel der T4-Phagen verdeutlicht werden. Lytische (=virulente) T4-Phagen identifizieren ihre Wirtszelle (*Escherichia coli*) über spezifische Proteine an der Oberfläche, adsorbieren an diese und ,injizieren'¹⁷² ihre DNA die eine Länge von 175kb¹⁷³ hat, in das Zellinnere. Stößt ein Phage über die Grundplatte auf die Zellwand eines Wirtsbakteriums, werden die Rezeptoren gebunden, Enzyme setzen sich frei und öffnen die Wirtswand. Danach kontrahiert sich die Eiweißhülle des Phagen, und die DNA wird als Informationsträger für das Replikations-Programm in das Zytoplasma des Bakteriums transportiert. Die Synthesephase wird vom Stoffwechsel des Bakteriums bestritten, das, durch die extrachromosomale Phagen-DNA gesteuert, seine eigenen vitalen Fähigkeiten einbüsst.

Erreger und Wirtszellen haben sich im Laufe der Evolution angepasst, um zu überleben. Bakterien besitzen mehrere Möglichkeiten zur Resistenzentwicklung gegenüber Phagen. So verfügt jeder Bakterienstamm über charakteristische Moleküle auf seiner Oberfläche. Jedes dieser Moleküle kann als spezifischer Rezeptor für einen Phagentyp dienen. Nach Verlust eines bestimmten Rezeptors (etwa durch Mutation) ist das Bakterium gegenüber dem entsprechenden Phagen resistent. Die Empfindlichkeit für andere Phagen, die dieses Bakterium als Ziel verwenden, bleibt jedoch bestehen. In jeder Population sind Zellen zu beobachten, die nicht infiziert werden können oder aber keine neuen Phagenpartikel freisetzen. Solche resistenten Klone können sich dann (unter gleichbleibendem Selektionsdruck) wieder vermehren und nur durch einen anderen, gegen den Resistenzmechanismus unempfindlichen Phagen erneut immobilisiert werden.

¹⁷² Die Injektions-Hypothese ist noch umstritten. Zwar ist bei elektronenmikroskopischen Aufnahmen erkennbar, dass sich der Schwanzbereich des Phagen nach der Adsorption kontrahiert, doch es wird angenommen, dass zu diesem Transport auch Aufnahmemechanismen der Bakterienzelle beitragen.

¹⁷³ Kilobasenpaare: 1 kb entspricht 1000 Basenpaaren. Damit wird die Länge der isolierten und gestreckten DNA angegeben (vgl. Schmid 2002: 214).

4.1.3 Der lysogene Zyklus

Phagen infizieren Bakterien nicht nur lytisch, sondern es kann – wenngleich auch wesentlich seltener, nämlich bei lediglich 0,1 % aller Infektionen – auch vorkommen, dass nach einer Infektion die Phagen-DNA in das Bakterienchromosom integriert und dann wie ein normales Gen vererbt wird (vgl. Abbildung 5). Bakterienzellen, die von solchen temperenten Phagen befallen werden, bezeichnet man als lysogen; entsprechend spricht man von einer lysogenen, temperenten oder auch transformierenden Infektion, bei der die Phagenreplikation (vorerst) unterdrückt wird. Das Phänomen der Lysogenie war schon, wie bereits dargelegt (vgl. Absch. 2.4.3), wenige Jahre nach d'Herelles erster Publikation von Bordet beobachtet worden.

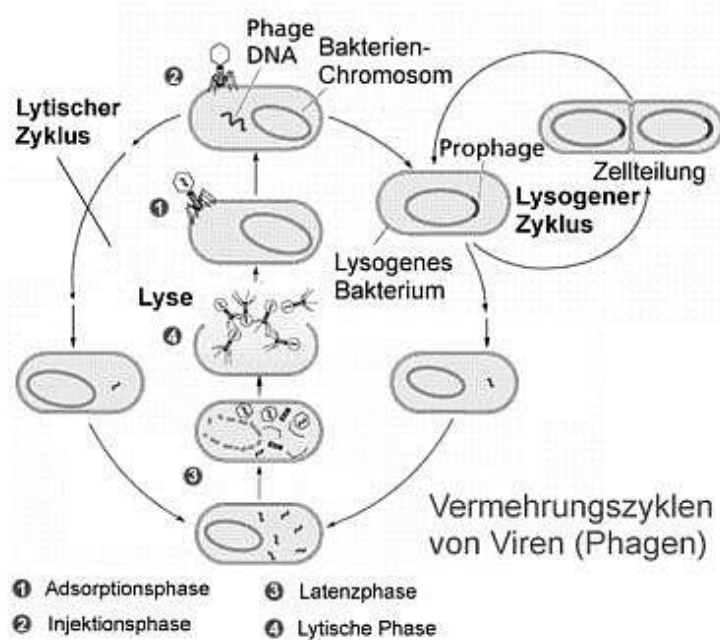
Das Genom des Phagen bildet als sogenannter Prophage eine Verbindung mit dem Bakterium und dessen Nachkommen. Der Prophage steuert die Synthese eines Repressors, der verhindert, dass der Rest des Phagengenoms aktiv wird. Phagen und Wirt befinden sich im Zustand der Lysogenie; die Phagen-Gene sind dabei ausgeschaltet. Manche Prophagen verhelfen der Bakterienzelle auf diese Weise zu einem zusätzlichen Schutz vor anderen, lytischen Phagen.

Spontan oder durch äussere Einflüsse (z. B. durch UV-Strahlen oder andere Stressfaktoren) kann das für die Lysogenie zuständige Repressor-Gen ausgeschaltet und der Prophage aktiviert werden, so dass es zum Zyklus der lytischen Vermehrung kommt. Gelegentlich können dabei auch Abschnitte des bakteriellen Erbmaterials vom Phagen auf einen neuen Wirt übertragen werden. Dieser Prozess der Transduktion spielt eine grosse Rolle beim Austausch von Genen zwischen Bakterien.¹⁷⁴ Daher sind die lysogenen, aber auch die sogenannten temperenten Phagen, die sowohl einen lysogenen als auch einen lytischen Zyklus durchlaufen können, für die Phagentherapie nach mehrheitlicher Auffassung ungeeignet, da eine lysogene Bakterienzelle von den entsprechenden Phagentypen nicht mehr infiziert werden kann. Es ist allerdings möglich, einen temperenten Phagen wieder in eine virulente Form umzuwandeln und für die Therapie zu erschliessen (vgl. Loessner 2000: 454 f.).

¹⁷⁴ Einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der Transduktion leistete Zinder (1952) zusammen mit Lederberg mit dem Nachweis, dass das filtrierbare Agens, das zur Rekombination von Salmonellen beitrug, ein Bakteriophage war ("the phage particle [...] a passive carrier of the transductive genetic material", Zinder 1952: 693). Zinder orientierte sich auch an den Experimenten von Hershey/Chase und verknüpfte das Phänomen der Transduktion mit jenem der Lysogenie. Zur Bildung des Begriffs 'Transduktion' vgl. Brock 1990: 194 f.

Abbildung 5: Lytischer und lysogener Zyklus

Quelle: Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e. V.



Zur Bedeutung der Lysogenie

Der Mikrobiologe Thomas D. Brock fokussierte in jüngerer Zeit erneut die mit dem Phänomen der Lysogenie verbundenen Unsicherheiten, auf die bereits Raettig (1958a) hingewiesen hatte.¹⁷⁵ Die Grundlagenforschung zu molekularbiologischen Vorgängen verdankt der Virologie und insbesondere der Arbeit mit den lysogenen Phagen viel: Einige wichtige, auf den Phagengenomen kodierte Enzyme sind heute Werkzeuge der Molekularbiologie, so z. B. die T3- und T7-RNA-Polymerase, die T4-DNA-Ligasen und die T4-DNA-Polymerase. Daneben sind Phagen – insbesondere der lysogene Bakteriophage *Lambda*, dessen Genom immer an der gleichen Stelle in das Bak-

¹⁷⁵ Brock bezieht sich dabei auf d'Herelles, aber auch Delbrücks Weigerung, den lysogenen Vermehrungszyklus als Tatsache zu akzeptieren; vgl. dazu Brock: "Lysogeny, the hereditary ability to produce phage, occupies a unique position at the junction of genetics and virology. Lysogeny has played an important role in the formulation of ideas about phage, as well as about bacterial genetics. For many years lysogeny remained a mystery, even a controversy, and an objective and dispassionate view was not possible. The discoverer of phage, Felix d'Herelle, refused to believe in the existence of a phage carrier state, whereas his key opponent, Jules Bordet, insisted that at least some viruses lacked virulent characteristics. Later Max Delbrück, concentrating his research on virulent phage, rejected the idea of lysogeny, despite the convincing evidence provided by F. M. Burnet and Eugène and Elisabeth Wollman in the 1930s. It was only gradually, over a 30-year period, that the nature of the lysogenic state and the relation of virulent to temperate phage became understood, mainly through work after World War II by André Lwoff, Elie Wollman, and Francois Jacob. [...] The clarification of the nature of lysogeny led ultimately to the development of a strong link between the two major camps, the virological/biophysical, under Delbrück, and the genetic/biochemical, under Lwoff and Monod. The implications of research on lysogeny for gene regulation, cancer, and animal virology are widespread and extremely important" (Brock 1990: 163).

terien genom eingebaut wird – geeignete Vektoren, um Genabschnitte zu bestimmen und zu transportieren. Phagen werden aufgrund der effizienten Verpackung ihrer DNA *in vitro* zudem häufig beim Aufbau von Genbanken eingesetzt, da sie gegenüber Plasmiden die Klonierung deutlich grösserer DNA-Abschnitte erlauben. Bei der allgemeinen Transduktion werden beliebige, also nicht selektiv bestimmte Wirtsgene übertragen (=rekombiniert), die sich im Viruskapsid befinden, während bei der speziellen Transduktion, die eine Infektion mit einem temperenten Phagen erfordert und bei Prophagen (beispielsweise beim *Lambda*-Phagen) auftritt, bestimmte Gene übertragen werden, die sich in der Nachbarschaft des Prophagen befinden. Die spezielle Transduktion ist für die Wirkung und Sicherheit der Phagentherapie von grosser Bedeutung (vgl. Absch. 4.6).

4.1.4 Die systematische Einteilung

Die taxonomische Einordnung und Gliederung der Viren gilt als schwierig.¹⁷⁶ Bereits d'Herelle (1938: 206) hatte begonnen, die von ihm isolierten Phagen mit einem Buchstaben des griechischen Alphabetes, gefolgt von einer Ordnungszahl, zu bezeichnen (vgl. auch Ackermann 1987). Seit den 1960er Jahren bilden die Empfehlungen des *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)¹⁷⁷ die Grundlage für das heutige System der Klassifizierung (vgl. Tabelle 3). Die Zuordnung erfolgt nach einer Reihe von Kriterien, die sich an den Eigenschaften, dem Genom, der Struktur, der Vermehrungsweise und anderen Eigenschaften des einzelnen Virus orientieren. Der Prozess der Klassifizierung ist nach Dimmock (2001: 375) noch nicht abgeschlossen; manche Viren sind bis heute keiner Familie oder Gattung zugeordnet. Über die vergleichende Biologie der Bakteriophagen und ihre Ökologie unter natürlichen Bedingungen liegen bislang nur wenige Ergebnisse vor (Dimmock 2001: 400; vgl. Proux 2002: 6034). Die fortschreitende Sequenzierung virulenter Phagen führt immer wieder zur Entdeckung bisher unbekannter Phagenstämme, wodurch die Bedeutung der Phagen-Datenbanken unterstrichen wird (Proux 2002: 6035). Während die Zukunft der wohl grössten, über Jahrzehnte erweiterten Phagen-Bibliothek in Tiflis ungesichert ist, befinden sich im Westen neue Sammlungen im Aufbau.

¹⁷⁶ Siehe dazu eine Vorlesung zur Taxonomie der Viren; M. Ackermann; Internet-Link: http://www.vetvir.unizh.ch/Lehre/pdf_files/Vi_Fam0203.pdf [Stand 2004-01-12].

¹⁷⁷ Vgl. ICTV; Internet-Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV> [Stand 2004-03-28].

Tabelle 3: Taxonomische Einteilung

(vgl. Dimmock 2001: 400 f.)

	Kriterium	Kategorie
Viren mit dsDNA-Genom	Viren mit Kopf-/Schwanzstruktur, geordnet nach Länge der Schwanzstruktur	Siphoviridae
		Myoviridae
		Podoviridae
	Viren ohne Kopf-/Schwanzstruktur	Fuselloviridae
		Tectiviridae
Viren mit ssDNA- Genom		Corticoviridae
		Plasmaviridae
		Rudiviridae
Viren mit dsDNA-Genom und einer RNA-bedingten RNA-Polymerase		Lipothrixviridae
		Inoviridae
		Microviridae
		Cystoviridae
		Leviviridae

4.2 Die Pharmakologie**4.2.1 Phagen als Pharmaka**

Der Begriff der Pharmakologie (vgl. u. a. Jaehde 1998; Neal 1995) kann im Zusammenhang mit der Phagenbehandlung nur mit Einschränkung und unter Vorbehalten verwendet werden, denn die Pharmakologie untersucht und beschreibt die Wechselwirkungen zwischen körperfremden Stoffen (Pharmaka) und biologischen Systemen. Phagen, die bei dem nach ihnen benannten Verfahren an die Stelle von Pharmaka treten, sind jedoch ihrerseits biologische Einheiten.¹⁷⁸ Um Schlussfolgerungen für ihre therapeutische Verwendung in einem lebenden Organismus ziehen zu können, werden ihre Wirkungen von den Phagenforschern qualitativ und quantitativ – wie bei den Pharmaka –, aber dennoch mit chemischen, biochemischen und physiologischen Methoden erfasst. Dies ergibt sich aus den gesetzgeberischen Auflagen, denn die Pharmakologie erfüllt eine wesentliche Aufgabe bei der Entwicklung und Zulassung (vgl. Absch. 6.2.4) neuer Medikamente. Alternativen in der Wirksamkeitsbemessung mit einer vergleichbaren, für die Phagentherapie möglicherweise sogar grösseren Aussagekraft sind nicht verfügbar. Aus diesem Grund werden moderne Phagenpräparate

¹⁷⁸ Diese dürfen aber nicht mit den sogenannten Biologika verwechselt werden: Dabei handelt es sich um eine Klasse von Wirkstoffen, die auf natürlichem Wege in das Immunsystems eingreifen. Solche meist gentechnisch hergestellten Arzneimittel sind mit körpereigenen Biomolekülen weitgehend identisch.

wie Pharmaka bewertet, auch wenn sich ihre Wirkungsweise von Antibiotika in mancher Hinsicht fundamental unterscheidet (vgl. Absch. 4.9). Die Notwendigkeit einer Gleichsetzung kann mit der empirisch bedeutsamen Grundregel begründet werden, wonach eine pharmakologische Wirkung das Ergebnis von Wirkungsdauer, Wirkungsstärke und Wirkungsqualität ist. Die Phagentherapie folgt hier allgemeinen pharmakologischen Gesetzmässigkeiten. Besonderheiten ergeben sich in diesem Zusammenhang durch die Befähigung der Phagen zur Selbstvermehrung¹⁷⁹ und ihre (problematische) genetische Nähe zur Wirtszelle.

4.2.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Begriffsbestimmung

Für den therapeutischen Nutzen von Pharmaka ist die Beziehung zwischen ihrer Konzentration am Wirkort und ihrer Wirkung entscheidend. Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentration einer Wirksubstanz im Organismus. In der Arzneimitteltherapie kann man davon ausgehen, dass sich im Körper des Patienten Konzentrationen einstellen, die zur verabreichten Dosis proportional sind. Dies gilt für Einmal-Applikationen ebenso wie für Mehrfach- oder Daueranwendungen. Die Regelmässigkeit der linearen Pharmakokinetik ermöglicht die Vorhersage oder die rasche Anpassung eines Dosierungsschemas. Dies trifft bei der Phagentherapie, wie bereits d'Herelle festgestellt hatte (vgl. Absch. 2.3.2), nicht zu, denn Phagen vermehren sich als biologische Einheiten im Organismus exponentiell, während die Anfangskonzentration eines chemischen Wirkstoffes nach seiner Verabreichung nicht weiter ansteigt. Phagenpräparate verfügen somit über eine nichtlineare Pharmakokinetik. Zudem lässt sich, wiederum in Übereinstimmung mit d'Herelle (vgl. u. a. Absch. 3.1.1), eine *in vitro* beobachtete Wirksamkeit nicht immer auf die Gegebenheiten im Organismus übertragen. Der Bakteriologe Carl Merrill (2003: 493) bringt dies mit Rückmelde-Mechanismen in Verbindung, die es Bakterien erlauben sollen, ihre Genexpression unter bestimmten Umweltbedingungen zu verändern. Studien hätten gezeigt, dass Bakterien in der Laborkultur gelegentlich bestimmte Zellwand-Polysaccharide fehlen, die in den klinischen Isolaten noch vorhanden waren. Für eine behördliche Anerkennung und Zulassung von Phagenpräparaten sind die heute verfügbaren pharmakologi-

¹⁷⁹ Die Befähigung zur Selbstvermehrung, die bei der Phagentherapie einen grossen Vorteil darstellt, ist dagegen in der Lebensmittelindustrie gefürchtet, wo beispielsweise selbstreplizierende Phagen die bakterielle Fermentation bei der Herstellung von Milchprodukten zum Stillstand bringen können (vgl. Loessner 2000: 453).

schen Daten nicht ausreichend. Dies unterstreicht Merrils (2003: 490) Hinweis auf die mögliche Übertragung der Phagen-DNA auf Körperzellen oder sogar Chromosomen.

Theoretische Erwägungen

Die chemische Betrachtungsweise pharmakokinetischer Prozesse wird nach Meinung des britischen Mikrobiologen Robert J. H. Payne (2000: 228; vgl. Payne 2003) den „ökologischen Interaktionen“ zwischen Phage und Bakterium nicht gerecht. Payne (2000: 226) unterscheidet zudem zwischen „aktiver“ und „passiver“ Phagenbehandlung: Während im ersten Fall die pathogenen Bakterien erst nach der Vermehrung (Selbstreplikation) der Phagen vernichtet werden, reicht bei der passiven Therapie bereits die zu Beginn verabreichte Phagenmenge für eine vollständige Lyse aus. Payne verwendet in diesem Zusammenhang den epidemiologischen Begriff der *basic reproductive number*, mit der er aufzeigen will, dass es zur Phagenvermehrung kommt, sobald die Bakterienzahl grösser ist als die anfängliche Zahl der Phagen (Payne 2000: 226). Entsprechende Computersimulationen liessen auf eine besondere Form der Wirtsbeziehung schliessen: “The concepts explicating the phage-bacteria system have many parallels in theories within ecology and epidemiology that deal with the population dynamics of predator-prey and host-pathogen interactions” (Payne 2000: 228).

Bei der Therapie wäre demnach eine weitere Kennzahl, die sogenannte *proliferation onset time*, zu berücksichtigen. Mit ihr wird die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Phagenvermehrung bewertet, d. h. bis zu dem Moment, wo – im Falle der aktiven Therapie – die Bakterienzahl die Zahl der ursprünglich verabreichten Phagen übersteigt. Anhand mehrerer Beispiele, darunter einer früheren russischen Arbeit, erläutert Payne (2000: 227) die Bedeutung dieses Phänomens, mit dem sich seiner Meinung nach manche der früheren Misserfolge erklären lassen. Payne kommt zu dem Schluss, dass es bei Phagen-Anwendungen wie bei den Antibiotika einer minimalen Anfangsdosis bedarf, um den gewünschten bakteriolytischen Effekt zu bewirken. Er widerspricht der oft empfohlenen Grundregel, Phagen möglichst rasch zu verabreichen.¹⁸⁰ Für jeden Phagentyp sollte man vielmehr den idealen, der jeweiligen Infektion und dem gewählten Phagentypen entsprechende Zeitpunkt zunächst *in vitro* bestimmen. Sollte sich

¹⁸⁰ D’Herelles frühe Überlegungen hatten in eine ähnliche Richtung gewiesen. Schon damals stellte er sich die Frage, ob die von den Phagen bewirkte Bakteriophage in ihrem Grad mit den Entwicklungsphasen von Bakterien korrelierte (vgl. Absch. 2.3.2; vgl. d’Herelle 1938: 48 ff.). Doerr wiederum hatte, in Anlehnung an Bordet und Gratia, angenommen, dass eine Lyse nur während der Vermehrungsphase der Bakterien eintreten würde (Doerr 1922: 1493).

diese Vermutung bestätigen, so wäre die Praxis der Phagentherapie noch weit verwickelter als bisher angenommen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften und damit die therapeutische Wirksamkeit eines Phagen sind, wie vor allem Levin/Bull (1996: 883; 889 f.) zeigen, artspezifisch. Virulente Phagen bewirken bereits in geringen Mengen eine vollständige Bakteriolyse. Mitentscheidend sind die Anwendungswege, aber auch, wie schon Payne darlegte, die besondere Adsorptionsfähigkeit des Phagen an seinen bakteriellen Wirt und die Latenzzeit bis zum Einsetzen der Phagenreplikation. Den Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten infektiöser Phagen bezeichnet man als Eklipse; sie umfasst die Phagenadsorption auf der Wirtszelle, die Genomübertragung und Genexpression im Bakterium, den Aufbau neuer Phagen und deren Freisetzung.

2002 Kasman

Aufgrund von Untersuchungen *in vitro* ging man bisher davon aus, dass für den Prozess der Lyse eine minimale Bakterienkonzentration erforderlich sei (Wiggins 1985). Die amerikanische Mikrobiologin Laura M. Kasman (2002) teilt jedoch diese Vorstellung nicht. Sie glaubt überdies – und erinnert dabei an frühere Überlegungen von Schlesinger zum Verhalten kolloidaler Partikel unter der Wirkung der Braunschen Teilchenbewegung –, dass es zumindest in flüssigen Kulturen von zufälligen Begegnungen abhängt, ob und wann eine Bakterienzelle von einem Phagen infiziert wird (Kasman 2002: 5557). Damit wird einer Vorstellung widersprochen, wonach Phagen ihre Wirtsbakterien gleichsam wie Jäger aufspüren. Kasman (2002: 5562) bestätigt zudem, dass fast jeder Phagenkontakt mit seinem Wirt, der sich auf diesem Zufallspfad ergibt, tatsächlich auch zu einer Bindung und erfolgreichen Genomübertragung führt.

Kasman stimmt mit Payne darin überein, dass die Bakteriendichte zum Zeitpunkt der Verabreichung der Phagen für den Therapieerfolg entscheidend ist. Andererseits bezweifelt sie, dass mit Testverfahren und theoretischen Modellen, wie sie Payne entwickelt und untersucht hat, die *in vivo* herrschenden Bedingungen simuliert werden können: Vielmehr würden die tatsächlichen Gegebenheiten durch die Besonderheiten des von den Bakterien befallenen Organismus bestimmt (Kasman 2002: 5563). Levin (1996: 894) hatte bereits früher nachgewiesen, dass sich Bakterien und Phagen im Gewebe keineswegs gleichmässig verteilen.

Für die Phagentherapie bedeuten die noch keineswegs bestätigten Hypothesen von Kasman, dass möglichst hohe Anfangskonzentrationen zu verwenden sind, um mit Phagen möglichst viele Wirtsbakterien zur gleichen Zeit zu erreichen. Die Befähigung der Phagen zur exponentiellen Replikation der Phagen wäre demzufolge von unter-

geordneter Bedeutung. Allerdings gilt: Je höher die Konzentration der Phagen, desto grösser die Gefahr eines septischen Schockes, da bakterielle Toxine in sehr hoher Konzentration aus den Zellen freigesetzt werden können (vgl. Absch. 4.6). Zudem könnten, so befürchtet Kasman, proliferierende Phagen schädliche Gene pathogener Bakterien in die gesunde Bakterienflora übertragen. Sie betont, wie schon andere vor ihr, dass sich *in-vitro*-Ergebnisse zur Phagenvermehrung nicht zuverlässig auf die Gegebenheiten *in vivo* übertragen lassen. Daher kommt sie zu dem Schluss, dass modifizierte Phagen, die die Bakterienzelle zerstören, ohne sich weiter zu vermehren, die vielversprechendste und sicherste Strategie einer künftigen Phagentherapie darstellen. Die Untersuchung von Kasman et al. wurde von der deutschen Unternehmung *Hexal* finanziert, die ein kommerzielles Vorhaben verfolgt, das genmodifizierte Plasmide unter Verwendung von Phagen in die pathogenen Wirtszellen zu schleusen vermag (vgl. Absch. 8.2). Auf die möglichen Gefahren bei der Verknüpfung wissenschaftlicher und kommerzieller Interessen im Zusammenhang mit der Phagentherapie hat Summers (2001: 438) hingewiesen.¹⁸¹

Überlegenheit gegenüber Antibiotika

Levin (1996: 896) teilt die Auffassung von Phagenforschern aus den 1940er und 1950er Jahren, wonach virulente Phagen unter bestimmten Voraussetzungen wirksamer sind als Antibiotika. Diese würden sich unregelmässig im Organismus verteilen, wodurch noch immer ein Bakterienwachstum möglich sei, während Phagen als selbst replizierende Einheiten beliebig grosse Bakterienpopulationen inaktivieren können, sobald der Prozess der Bakteriolyse eingesetzt hat. Phagen sind zudem selbstlimitierend, da ihre Vermehrung aufhört, sobald keine Wirtszellen mehr vorhanden sind.

Krylov: Vorbehalte

Der von Industrieverpflichtungen unabhängige russische Phagenexperte Victor Krylov¹⁸² warnt vor übertriebenen Erwartungen im Zusammenhang mit der Phagen-

¹⁸¹ Da die Grenzen zwischen wirtschaftlichen und wissenschaftlichen Interessen zunehmend verwischen, wird allgemein immer vehementer gefordert, dass Wissenschaftler ihre Verflechtungen offen legen (Vgl. „Wissenschaft contra Kommerz“; in: *Neue Zürcher Zeitung*, 16. August 2000). Um die finanziellen Verflechtungen von Forschern transparent zu machen, gehört es für die grossen Fachzeitschriften seit einigen Jahren zum guten Ton, alle Beziehungen der Autoren zur Industrie aufzulisten. Für Verfasser von Editorials, die nicht nur Daten generieren, sondern auch eine kritische Würdigung der relevanten Literatur und ihre persönliche Einschätzung abgeben, sind die diesbezüglichen Bedingungen noch strenger.

¹⁸² Krylov, der als Molekulargenetiker am „Staatlichen Forschungsinstitut für Genetik und Selektion der Mikroorganismen für den Industriebedarf“ forscht, geniesst im Kontext der Neubewertung der Phagentherapie einen guten Ruf als ein eigenständiger und erfahrener Experte. Seine Beiträge, von denen inzwischen einige in englischer Sprache publiziert wurden, tragen viel bei zur allmählichen Schliessung der Wissens- und Verständnislücke zwischen der ursprünglichen Idee der Phagentherapie, die naturbelassenen Phagen verwendet, und ihrer modernen, molekulartechnischen Variante. In einer Übersichtsarbeit äussert sich Krylov (2001) zu einer Reihe noch ungeklärter wissenschaftlicher Fragen. Krylov sieht durchaus interessante Möglichkeiten für die therapeutisch ausgerichtete Phagenforschung, begegnet

therapie.¹⁸³ Zu den regelmässig wiederkehrenden Mythen gehört seiner Meinung nach die Vorstellung, wonach resistente Bakterien mittels Phagen ihre Empfindlichkeit für Antibiotika wiedererlangen können. Allerdings hatte Krylov (2001: 716) bei einem Patienten mit zystischer Fibrose selbst eine Beobachtung gemacht, die in eine solche Richtung weist: In diesem Fall waren, bei fehlendem Selektionsdruck durch Antibiotika, die resistenzauslösenden Plasmidabschnitte, von den Phagen transportiert, durch Sequenzen ersetzt worden, die den Aufbau antibiotikasensibler Abschnitte steuern.

Eine über den Spontanfall hinausgehende, generelle Wiederherstellung einer Empfindlichkeit für bestimmte Antibiotika hält Krylov (2001: 716) jedoch für wenig wahrscheinlich. Er liefert dazu eine Begründung, die auf seiner evolutionären Sicht mikrobiologischer Prozesse beruht: Bakterien entwickeln Krylov zufolge die Resistenz in erster Linie gegen Wirkstoffe, die von Pilzen oder von anderen Bakterien zu deren eigenem Schutz ausgeschieden werden. Eine Wiederherstellung der Empfindlichkeit wäre somit populationsdynamisch von Nachteil. Zudem käme, so Krylov, ein Genaustausch nicht nur durch Phagen zustande, sondern beispielsweise auch durch andere von aussen einwirkende Faktoren wie Schwermetallzugaben oder toxische Abbauprodukte. Krylov schliesst daraus, dass selbst bei einem völligen Verzicht auf Antibiotika resistenzbildende Plasmidabschnitte in der Bakterienzelle überdauern und sich jederzeit wieder aktivieren lassen.

Wie Krylov weist auch Merrill (2003: 491) in seiner jüngsten Veröffentlichung darauf hin, dass trotz verschiedener Anstrengungen das für die Phagentherapie relevante pharmakologische Wissen bis heute lückenhaft ist.

Bioverfügbarkeit

Eine weitere und aus Sicht der Zulassungsbehörden noch nicht ausreichend beantwortete Frage zur Pharmakologie therapeutischer Phagen ist die ihrer biologischen Verfügbarkeit nach der Verabreichung. Darunter versteht man nicht nur, wie bei der Bewertung von Arzneimitteln, die Messung der Dosis, die den Blutkreislauf erreicht. Vielmehr muss in nachvollziehbarer Weise festgestellt werden, wie und in welcher

jedoch den kommerziell ausgerichteten Bestrebungen westlicher Firmen mit deutlicher Skepsis. In seiner Haltung wirkt er – was angesichts der mit der Phagentherapie verbundenen Ungewissheit nicht erstaunt – zuweilen ambivalent. Er hält manche Versprechen der konventionellen, von polnischen oder georgischen Forschern repräsentierten Phagentherapie für übertrieben. Ausserdem bezweifelt Krylov, dass die modernen Biowissenschaften in der Lage sein werden, grundlegende Probleme der Phagentherapie zu lösen, wie etwa die Adaptationsfähigkeit von Phagen und Bakterien, die seiner Meinung nach auch die medizinisch relevante Wirkungsdauer genetisch modifizierter Phagen begrenzen wird.

¹⁸³ In einer persönlichen Notiz bezeichnet sich Krylov 2003 als Befürworter der Phagentherapie: „Ich befürworte die Phagentherapie, also die Verwendung lebender Phagen, und [zwar] dort, wo keine wirksamen Antibiotika zur Verfügung stehen und eine Behandlung prinzipiell möglich ist“ (E-Mail von V. Krylov an Thomas Häusler, Wochenzeitschrift *Facts*; 2003) [aus dem Englischen übersetzt vom Verf.].

Menge Phagen am gewünschten Wirkort überhaupt verfügbar werden. Die polnischen Untersuchungen geben Anlass zu der Vermutung, dass selbst bei oraler Aufnahme eine hohe Verfügbarkeit im Körper erreicht werden kann (Alisky 1998: 7; a. M.: Krylov 2002: 45), wobei ein Optimum erreicht wird, wenn Phagen unmittelbar an den Infektionsherd gebracht werden können (Alisky 1998: 8). Dabei stellt sich die im nächsten Abschnitt zu besprechende Frage, in welcher Weise ein Organismus auf einen Phagenbefall reagiert.

4.3 Die Immunologie

Grundlagen

Der Organismus setzt sich mit körpereigenen Abwehrmassnahmen gegen von aussen eindringende Krankheitserreger oder Toxine zur Wehr. Diese Abwehrmechanismen bilden das Immunsystem, zu dessen Aufgaben das Erkennen und Abtöten von Viren oder virusinfizierten Zellen gehört. Zunächst tritt dabei das unspezifische Immunsystem in Aktion: Es wirkt durch biochemische Agenzien oder durch Zellen wie die Phagozyten, wobei die Anfälligkeit (Empfindlichkeit) des Körpers bei wiederholter Infektion nicht abnimmt. Das spezifische Immunsystem, das als Nächstes interveniert, bildet zur Abwehr der eindringenden Antigene lösliche Faktoren (Antikörper) oder zelluläre Lymphozyten, die eine Immunität, d. h. einen langen Schutz gegen das spezifische Antigen verleihen. Impfungen beruhen auf diesem Prinzip. Als bakterienspezifische Viren werden Phagen ebenfalls vom Immunsystem erkannt und nach Möglichkeit rasch eliminiert. Dieser besondere Aspekt der Phagenbiologie ist noch wenig erforscht, obschon er im Zusammenhang mit der Phagentherapie von grosser Bedeutung ist.

4.3.1 Unspezifische Abwehrmechanismen gegen Phagen

Raiga-Clemenceau (1974: 230) hat in den 1970er Jahren frühere Berichte bestätigt und darauf hingewiesen, dass Phagen unter bestimmten physiologischen Gegebenheiten inaktiviert werden können. Diese Möglichkeit war auch schon in dem Gutachten der AMA von 1941 dargestellt worden (Krueger 1941: 2161). Tierexperimentell liess sich inzwischen mehrfach nachweisen, dass der Organismus auch ohne Antikörper in der Lage ist, auf dem Weg der Phagozytose die eindringenden Phagen zu eliminieren (vgl. Inchley 1969). Merrill (1973: 222) hatte in den 1970er Jahren ebenfalls die Vermutung geäussert, dass manche Misserfolge in der frühen Phagentherapie mit der allzu raschen Elimination der Phagen aus dem Körper in Verbindung gebracht werden müs-

sen. Inzwischen ist bekannt, dass Phagen nach ihrem Eindringen auch durch das Reticuloendothelial-System (RES) entdeckt und ausgeschieden werden können (Merril 1996 u. 1973).

Serielle Passage

Um diesem Problem zu begegnen, etablierten Carlton und Merrill (1996) eine Methode, welche die Pharmakokinetik und Halbwertszeit von bestimmten therapeutisch relevanten Phagen – es handelte sich um Phagen des Typs *Escherichia coli Lambda* – zu verbessern vermag. Sie gingen bei der Entwicklung ihres Verfahrens davon aus, dass manche Phagen in ihrem Schutzmantel über Proteine verfügen, die vom RES weniger rasch erfasst werden. Über mehrere, sogenannte serielle Passagen wählten Merrill/Carlton schrittweise jene Stämme von Phagen-Wildtypen aus, die möglichst lange im Organismus zirkulierten (vgl. Merrill 1995: 3189 f.; Loessner 2000: 454). Die dabei angewandte Methode der seriellen Passage war ausreichend neu und damit geeignet für die Anmeldungen eines ersten Patent¹⁸⁴ im Zusammenhang mit einem phagentherapeutischen Konzept. Der wirtschaftliche Nutzen solcher Patente – weitere und vergleichbare wurden inzwischen angemeldet – ist umstritten: Krylov (2001) ist überzeugt, dass auch andere Methoden unter Umgehung bestehender Patente zu ähnlichen Ergebnissen führen könnten.

Zeigen Phagen *in vivo* keine Wirkung, handelt sich längst nicht in jedem Fall um eine Resistenzbildung oder immunologische Abwehr, auch wenn diese zuvor *in vitro* beobachtet worden war. Vor allem in der frühen Phagentherapie wurde die Unwirksamkeit, die viele Gründe haben kann, oft mit dem Phänomen der Resistenz oder der Inaktivierung durch körpereigene Systeme verwechselt (Colbert 2002: 21).

4.3.2 Spezifische Abwehrmechanismen gegen Phagen

Bei einem Erstkontakt mit Phagen beginnt der Organismus mit der Bildung von Antikörpern gegen diese „Neo-Antigene“ (vgl. Merrill 2003: 491), denn Phagen verfügen wie Arzneistoffe über immunogene (allergene) Eigenschaften. Merrill (ebd.) erinnert daran, dass Slopek bereits in den 1990er Jahren festgestellt hatte, dass bei manchen der

¹⁸⁴ Vgl. das US-Patent, eingereicht 5. April 1994: "The present invention is directed to bacteriophage therapy, using methods that enable the bacteriophage to delay inactivation by any and all parts of the host defense system (HDS) against foreign objects that would tend to reduce the numbers of bacteriophage and/or the efficiency of those phage at killing the host bacteria in an infection. Disclosed is a method of producing bacteriophage modified for anti-HDS purposes, one method being selection by serial passaging, and the other method being genetic engineering of a bacteriophage, so that the modified bacteriophage will remain active in the body for longer periods of time than the wild-type phage"; Carlton, R., Merrill, C., Adhya, S.; Serial No. 08/222,956; Internet-Link: <http://www.bioinfo.com/nihoc17.html> [Stand 2004-04-07].

Patienten schon vor der Phagenbehandlung spezifische Antikörper vorhanden waren. Folglich waren diese Patienten bereits zuvor auf natürlichem Weg mit den entsprechenden Phagen in Kontakt gekommen. Nach Slopek (1987a) ist aber die Bildung der Antikörper in diesen Fällen nicht sehr ausgeprägt. Er hatte die Antikörpertiter von rund 60 Patienten vor und nach oraler Phagenbehandlung bestimmt und dabei festgestellt, dass Phagen auch 10 bzw. 21 Tage nach der ersten Behandlung nach erneuter Verabreichung noch immer Wirkung zeigten. Manche Forscher schliessen jedoch aufgrund der Grösse der antigenen Phagenproteine nicht aus, dass die Antikörperbildung bei erneuter Phagenexposition erheblich rascher und heftiger einsetzen würde (vgl. Colbert 2002: 30; 37).

Umgehung des Immunsystems

Die natürliche Antwort des Immunsystems vermag die Wirkung einer Phagentherapie im Wiederholungsfalle zu verringern oder ganz zu verhindern (vgl. Barrow 1997: 270). In seltenen Fällen sind auch allergische Reaktionen bis hin zu einem anaphylaktischen Schock nicht auszuschliessen. Der deutsche Mikrobiologe Loessner (2000: 454), der sich dabei auf die klinischen Erfahrungen von Slopek bezieht, glaubt allerdings nicht, dass die Antikörperbildung bereits während der ersten (und oft bereits ausreichend wirkungsvollen) Behandlung einsetzt. Er regt an, bei einem allfälligen Wiederauftreten der Infektion und einer Behandlung mit dem gleichen Phagentyp die Konzentration zu erhöhen, um den immunologisch bedingten Verlust zu kompensieren. Für diese Lösung spricht sich auch Carlton (1999: 270) aus, der überdies empfiehlt, regelmässig den Antikörpertiter im Blut der Patienten zu bestimmen. Loessner räumt jedoch ein, dass noch keine ausführlichen Studien zum Problem der Antikörperbildung vorliegen.

Antikörper gegen Phagen

Die therapeutische Relevanz der Antikörperbildung ist noch ungeklärt; in der bisher zugänglichen osteuropäischen Literatur findet sich kein einziges Beispiel eines dadurch bedingten Therapieversagens. Folglich sind die vorgebrachten Einwände bisher theoretischer Natur, denn nach einer erfolgreichen Phagentherapie dürfte nur in Ausnahmefällen eine erneute Behandlung erforderlich sein. In diese Richtung argumentiert auch Alisky (1998: 11), der aufgrund der russischen Erfahrungen zu dem Schluss kommt, dass im Unterschied zur Antibiotika-Therapie eine einmalige Phagenbehandlung in der Regel für eine Heilung ausreicht. Auch die britischen Mikrobiologen Barrow/Soothill (1997: 270) glauben, dass eine Mehrfachanwendung nur selten angezeigt ist. Im Falle einer erneuten bakteriellen Infektion könnte man überdies auf Varianten (Mutanten) der ursprünglichen Phagen zurückgreifen, um die bei der Erstinfektion allenfalls erworbene bakterielle Immunität zu umgehen. In diese Richtung argumentie-

ren auch Carlton/Merril aufgrund eigener tierexperimenteller Untersuchungen (Carlton 2002: 210). Merrill (2003: 492) unterstrich kürzlich, dass zudem Verfahren der modernen Enzymforschung angewandt werden könnten, um durch gezielte Selektion weniger antigen wirkende Phagen zu identifizieren.

Zudem kann die Bildung von gegen Phagen gerichteten Antikörpern durchaus auch als diagnostische Methode nützlich sein; man setzt sie ein, um z. B. bei Immunschwächekrankheiten wie Aids die Immunantwort des Körpers qualitativ und quantitativ zu messen (vgl. Ochs 1992).

4.4 Die gegen Phagen gerichtete Resistenz

Bakterien verfügen über verschiedene Möglichkeiten zur Resistenzentwicklung gegenüber Phagen. Die durch Phagen bewirkte Bakteriolyse verläuft über verschiedene Stadien: Adsorption, Injektion des Erbmateriale des Phagen, Biosynthese und Lyse. Folglich gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, um eine Resistenz auszulösen (Colbert 2002: 20). Levin (2004: 168) unterscheidet aufgrund seiner neuesten Untersuchungen drei molekulare Hauptmechanismen, die zu einer bakteriellen Resistenz führen können. Häufig ist nach Loessner (2000: 454) die Vermehrung resistenter Klone von Bakterienzellen, die über eine natürliche Resistenz verfügen und sich bei einem gleichbleibenden Selektionsdruck erneut vermehren. Der zuvor virulente Phage verliert so seine therapeutische Nützlichkeit. Dies spricht für Loessner für eine Kombinationsbehandlung mit Antibiotika, da eine doppelte Resistenz aufgrund der unterschiedlichen Mechanismen kaum wahrscheinlich sei (Loessner 2000: 454; vgl. Alisky 1998: 11). Für diese Idee spricht sich auch Krylov aus, der in diesem Zusammenhang überdies das Phänomen einer Pseudo-Lysogenität erwähnt: Es soll Phagen geben, die ihre lytische Aktivität hinauszögern können, ohne in einen echten lysogenen Zustand zu wechseln (Krylov 2001: 721). Auch in diesen Fällen rät Krylov zur Kombinationstherapie mit Antibiotika.

Auch nach Carlton (1999: 273) spricht einiges für derartige Kombinationen. Carlton bezieht sich dabei auf Beobachtungen, wonach Bakterien nach 10^6 Teilungen eine Resistenz gegen ein Antibiotikum entwickeln, Phagen aber erst nach mindestens 10^7 Teilungen. Demzufolge sei, so argumentiert Carlton, erst nach 10^{13} Teilungen mit einer doppelten Resistenz zu rechnen.

In diesem Zusammenhang gibt Alisky (1998: 11) zu bedenken, dass doppelte Resistenzen durch den bakteriellen Transfer von Plasmiden bedingt sein können. Deshalb

spricht sich Alisky für die gezielte gentechnologische Modifikation der Phagen aus. Krylov (2001: 715) weist jedoch zu Recht darauf hin, dass damit eine Resistenzentstehung selbst dann nicht dauerhaft zu vermeiden ist, wenn Phagen so modifiziert würden, dass eine bakterielle Resistenz nur verzögert eintritt.¹⁸⁵

Barrow/Soothill empfehlen eine einfache und pragmatische Lösung des Problems: Sobald eine resistente Bakterienvariante auftritt, müsse die Kulturzeit verlängert werden, bis Phagenmutanten vorhanden sind, die den Restriktionsenzymen des Bakteriums zu widerstehen vermögen (Barrow 1997: 270). Entsprechend bezeichnen die Autoren die kombinierte Anwendung mehrerer artverwandter Phagen als einen vielversprechenden Ansatz, der bereits tierexperimentell seine Bestätigung gefunden haben soll. Levin (2004: 168) dämpft allerdings zu grosse diesbezügliche Erwartungen und weist auf Experimente hin, bei denen Bakterien (*Escherichia coli*) gegen drei verschiedene Phagentypen rasch eine Resistenz entwickelten. Auch Krylov vermag die Frage, wie rasch sich bei gentechnologisch modifizierten Phagen eine Bakterienresistenz entwickelt, nicht zu beantworten. Die Resistenz gegen Phagen konnte bisher mehrfach im Experiment bestätigt werden, doch die Bestätigung ihrer Relevanz für die praktische Therapie steht noch aus (Colbert 2002: 22).

Eine interessante, experimentell noch nicht belegbare Überlegung stammt von Levin (2004: 171) und Bull; die Autoren weisen auf einen möglichen Vorteil der Resistenzbildung gegen Phagen hin und bestätigen damit frühere Vermutungen der polnischen Phagenforscher: Gegen Phagen resistent gewordene Bakterien sollen häufig den noch phagensensitiven Bakterien populationsdynamisch unterlegen sein. Diese geschwächten Mutanten seien, so Levin/Bull, auch deutlich weniger pathogen. Folglich könnten, so die Hypothese der Autoren, Phagen künftig verwendet werden, um diesen Effekt durch eine gezielte Resistenzbildung herbeizuführen.

4.5 Wirtsspezifität und Selektion

Zu den besonderen Vorzügen der Phagentherapie gehört die zielgerichtete Phagenwirkung auf eine bestimmte Bakterienart oder sogar nur einzelne ihrer Stämme, denn dadurch wird die natürliche Bakterienflora im Organismus nicht beschädigt (vgl. Loessner 2000: 452; Merrill 2003: 492). Gleichzeitig ist aber mit dem begrenzten Spektrum der Nachteil eines erheblichen Selektionsaufwandes vor Beginn der Thera-

¹⁸⁵ E-Mail von V. Krylov an den Verf.; Juni 2003.

pie verbunden (Carlton 1999: 268). Man hofft jedoch, dass künftig moderne Techniken die Auswahl virulenter Phagen erleichtern und beschleunigen: Beim sogenannten *Luciferase*-Verfahren, das innerhalb weniger Stunden eine Selektion von Stämmen ermöglicht, erfolgt die Bestimmung auf photochemischem Weg (vgl. Merril 2003: 493; Loessner 1997) – ein Prinzip, das bereits mit gutem Erfolg angewandt wurde (vgl. Fischetti 2002: 88). Nach Loessner (2000: 454) können für eine rasche Behandlung ohne grossen Aufwand mehrere Phagentypen bestimmt und eingesetzt werden. Er geht davon aus, dass im Bedarfsfall mit grosser Wahrscheinlichkeit rasch ein passender Phage gefunden werden kann, da für zahlreiche Bakterien bereits mehrere virulente Phagen identifiziert sind. Loessner teilt damit die auf langer praktischer Erfahrung beruhende Auffassung der polnischen Phagenforscher.

Folgt man Carlton (1999: 268), so ist bei lebensbedrohenden Krankheitszuständen die Kombination mehrerer Phagen oder die Verwendung polyvalenter Phagen angezeigt. Merril (2003: 492) empfiehlt die Selektion von Phagen mit einem relativ breiten Wirkungsspektrum und glaubt, dass demnächst molekular-technisch modifizierte Phagen verfügbar sein könnten, die mit einer „dualen Spezifität“ bei zwei und mehr Stämmen der gleichen Bakterienart wirksam sind. Er erwähnt zudem die noch nicht bestätigte Möglichkeit variabler Wirkmechanismen einzelner Phagen.

2001 Krylov

Krylov hat eine Reihe von Selektionskriterien zur Bestimmung der therapeutischen Verwendbarkeit von Phagen formuliert (Krylov 2001: 726). Hilfreich sind auch Phagensammlungen, die für einzelne Bakterien ausgelegt sind und dadurch eine rasche Selektion der virulenten Phagen ermöglichen.¹⁸⁶ Aufgrund ihrer hohen Mutationsrate und Wirtsspezifität müssen nahe verwandte Phagentypen sowohl genetisch (mit DNA- und Genomanalysen) als auch ihrer Gestalt nach (elektronenmikroskopisch) bestimmt und auseinandergehalten werden. Die Genomanalyse alleine genügt nach Krylovs Auffassung nicht, da genetisch heterogene Phagen häufig von ähnlicher Gestalt sind. Phagen gelten als genetisch homolog, wenn sie, wie Bakterien, in 70 % ihres Genoms überein-

¹⁸⁶ Die guten, allerdings nicht überprüften Erfolge, die man in Georgien mit der Phagentherapie über Jahrzehnte erzielt hatte, sind ebenfalls auf eine sorgfältige Selektion geeigneter Phagen zurückzuführen. Stets wurde in Tiflis darauf geachtet, dass man nur lytische – also sofort wirkende – Phagen einsetzte, wodurch man die Probleme vermied, die sich aus der Verwendung lysogener Phagen ergeben. Einer möglichen Resistenzbildung der Bakterien wurde entgegengewirkt, indem man mehrere Phagentypen mit unterschiedlichen Rezeptoreigenschaften einsetzte. Besonders grossen Wert legte man auf die genaue Bestimmung der Bakterienstämme vor Beginn der Behandlung, die stets patientenspezifisch und dadurch entsprechend aufwendig war. Nicht selten mussten mehrere Tausend Bakterienstämme, die man aus der gesamten Sowjetunion erhalten hatte, in der Sammlung konserviert werden, um im Bedarfsfall auf die geeigneten Phagen zurückgreifen zu können. Weitere Hinweise zur Praxis der Phagentherapie; Internet-Link: http://www.evergreen.edu/phage/phagetherapy/phagetherapy.html#D_Herelle__22a [Stand 2004-04-17]).

stimmen. Nach Krylov sind für eine therapeutisch ausreichende Charakterisierung Gestalt und Grösse zu berücksichtigen (Krylov 2001: 719).

Es gibt Phagen, die sich sehr ähnlich sind, aber dennoch für ganz verschiedene, wenig verwandte Bakterien spezifisch wirksam sind. Bisweilen verfügen solche Phagen sogar über identische Aminosäuresequenzen in ihren Proteinen. Solche Homologien bestehen zum Beispiel zwischen den Phagen von Laktinsäurebakterien und *Escherichia coli*. Krylov glaubt damit einen Schlüssel für die künftige Modifikation (im Sinne einer Optimierung) von Phagen gefunden zu haben, d. h. gezielt polyvalente und zugleich weniger resistanzfähige Phagen herstellen zu können. Durch einen einfachen Umbau ihres Genoms könnte das Wirtsspektrum dieser Phagen, die sich durch eine hohe Adaptationsfähigkeit¹⁸⁷ auszeichnen, womöglich verbreitert werden. An therapeutische Phagen stellt Krylov hohe Ansprüche: Ihr Wirkspektrum muss überzeugen, eine bakterielle Resistenz sollte sich möglichst spät einstellen, und im Labor ist der Nachweis zu erbringen, dass die Übertragung bakterieller Gene auf andere Zellen auszuschliessen ist.

Praktische Konsequenzen der Lysogenie

Erst Ende der 1950er Jahre konnte von Lwoff bewiesen werden, dass zuweilen das Phagengenom als Prophage in das Bakterienchromosom eingebaut wird, ohne eine lytische Wirkung zu entfalten. Lysogene Phagen sind, wie bereits dargestellt, ungeeignet für die Therapie, da sie keine oder nur eine verzögerte und damit unberechenbare Lyse bewirken (vgl. Carlton 1999: 270; vgl. Absch. 4.1.3). Sie vermögen zudem toxinbildende Genabschnitte zu kodieren, die zur Pathogenität der Wirtsbakterien beitragen (vgl. Merrill 2003: 493; Krylov 2002: 42).

Der Veterinärmediziner Rtree Platt von der *Iowa State University* verspricht sich jedoch unter bestimmten Voraussetzungen einen Nutzen von den lysogenen Phagen. Er will sie in das Genom nicht-pathogener Bakterien integrieren, um sie im ruhenden Zustand und unbeschädigt durch inaktivierende Säfte durch den Magen zu transportieren. So würde die Virulenz der Phagen erst nach der Passage ausgelöst. Am Beispiel eines Stammes von *Escherichia coli* konnte Platt (2000: 86 f.; vgl. Platt 2003) experimentell zeigen, dass eine lysogene Variante des lytischen Phagen *Lambda* nach der Magenpassage tatsächlich eine reduzierte, doch noch immer therapeutisch ausreichende bakteriolytische Wirkung entfaltete.

¹⁸⁷ Diese überdurchschnittliche Adaptationsfähigkeit ist durch die ebenfalls hohe Mutationsrate dieser Bakterien bedingt, die unter einem besonders ausgeprägten Selektionsdruck stehen.

4.6 Die Sicherheit therapeutischer Phagen

Die praktische Phagenbehandlung gilt seit ihren Anfängen als ein sehr sicheres Verfahren (vgl. Loessner 2000: 453; Sulakvelidze 2001a: 654).¹⁸⁸ Bis heute ist – im Unterschied zur Therapie mit Antibiotika – keine einzige Behandlung mit einer Todesfolge bekannt, die spezifisch auf die Phagen hätte zurückgeführt werden können. Phagen sind für Sulakvelidze auch aus grundsätzlicher Erwägung unbedenklich, denn sie kommen überall vor, also auch im gesunden menschlichen Organismus.¹⁸⁹ Die Unbedenklichkeit therapeutischer Phagen ist eine Folge ihrer hohen Wirtsspezifität und der damit verbundenen zielgerichteten Wirkung, die sich mit der Elimination der Bakterien erschöpft. Zudem scheiden Phagen – wie alle Viren – keine Stoffwechselprodukte aus, die für den Organismus toxisch sein könnten. Ihre Aktivität entfalten sie erst nach der Infektion der Wirtszelle. Gelegentliche und meistens nur leichte bis mittelschwere allergische Reaktionen, die schon in der Frühzeit der Phagentherapie beobachtet wurden, sind meistens die Folge einer unsachgemässen Verabreichung oder ungenügenden Reinigung der Phagenpräparate (vgl. Merril 2003: 494). Das Problem der Reinigung gilt jedoch nach mehrheitlicher Auffassung inzwischen als gelöst (vgl. Carlton 1999: 269). Allerdings kann, wie auch bei Antibiotika, eine zu rasche Freisetzung von bakteriellen Toxinen nach dem Einsetzen der Lyse zu plötzlich eintretenden Krankheitsbildern führen. Aus diesem Grund stellt sich die für eine Zulassung wichtige Frage nach den Dosis-Wirkungs-Beziehungen auch bei der Phagentherapie (vgl. Absch. 4.2.1).

Das Problem der Transduktion

Durch die Anstrengungen der letzten Jahre ist inzwischen wesentlich mehr über die molekularen Prozesse im Zusammenhang mit der Wirkungsweise der Phagen bekannt. Mit diesen Einsichten eröffnen sich neue Möglichkeiten, doch gleichzeitig mehren sich auch die Bedenken. Besonders Krylov (2001; 2003) weist auf den problematischen Austausch von Erbinformationen zwischen Phagen und pathogenen Bakterien hin.¹⁹⁰ Untersuchungen haben – unabhängig von der Frage der Phagentherapie – gezeigt, wie wirkungsvoll Phagen DNA-Fragmente übertragen können: Bei Cholera-Impfstoffen

¹⁸⁸ Diese Einschätzung bezieht sich vor allem auf die empirischen Erfahrungen der osteuropäischen Phagentherapeuten.

¹⁸⁹ Sulakvelidze (2001b) erinnert daran, dass 1ml sauberen Wassers 2×10^8 Phagen enthält. Natürliche vorkommende Phagen sind noch wenig untersucht; auch über das Vorkommen lysogener Phagen in nicht-pathogenen Bakterien liegen bislang keine gesicherten Erkenntnisse vor. Ebenfalls unerforscht ist die Frage, ob und wie häufig natürliche, aus der Umwelt zufällig aufgenommene Phagen Heilungsprozesse auslösen.

¹⁹⁰ Die heute viel besprochene Frage des Gentransfers ist nicht neu. Merril (1971) war es in den 1970er Jahren sogar experimentell gelungen, Abschnitte von Genen mit Hilfe von Phagen in menschliche Zellen (Fibroblasten) einzubauen.

wies man etwa nach, dass durch den Gentransfer der Phagen aus inaktiven Bakterien virulente Stämme entstehen können (Waldor 1996). Krylov und andere sind aus diesem Grund in der Bewertung der Sicherheit von Phagenpräparaten zurückhaltend:

Only permanent monitoring with respect to a general safety and, moreover, safety of each given phage species can provide conclusive evidence. As accepted *a priori*, all bacteriophages develop in specific host bacteria. However, the problem is too important to be confined to the traditional saying 'this cannot be because it can never be'. At least we cannot exclude the possibility that particular bacteriophages that enter the eukaryotic cell may be capable of genetic exchange with the macro-host (Krylov 2001: 724) [Hervorhebung im Original].

Sulakvelidze unterstreicht ebenfalls die Dringlichkeit einer gründlichen Abklärung¹⁹¹ des Transduktionspotentials der für die Therapie vorgesehenen Phagen. Nur so könne man die Verbreitung von Genen vermeiden, die die Entstehung einer Antibiotika-Resistenz, aber auch die Bildung von Toxinen oder anderen bakteriellen Virulenzfaktoren begünstigen könnten (vgl. Sulakvelidze 2001a: 654; Merrill 2003: 493; Colbert 2002: 24). Man geht davon aus, dass für die bakterielle Virulenz bestimmte Abschnitte des Genoms verantwortlich sind, die sogenannten Pathogenitätsinseln (vgl. Krylov 2002: 42). Der amerikanische Mikrobiologe Vincent A. Fischetti von der *Rockefeller University* in New York will inzwischen *in vitro* und *in vivo* den Nachweis erbracht haben, dass Phagen bestimmte Gene mit einer toxischen Wirkung aus der Wirtszelle herauslösen und in andere Bakterienzellen übertragen können (Fischetti 2003). Von toxischen Molekülen hatte die amerikanische Mikrobiologin Diane Schaak bereits 2002 gesprochen und vermutet, dass Phagen, die *in vitro* lytisch wirken, *in vivo* in einen lysogenen Zustand geraten können.¹⁹²

Inzwischen sind verschiedene Vorgehensweisen bekannt und methodisch etabliert, um Genabschnitte, die für die Entstehung der Pathogenität verantwortlich sind, aus dem genetischen Material der Phagen zu entfernen. Abedon (Abedon 2003: 256) beschreibt Methoden, die die Bestimmung und den Ausschluss von problematischen Phagen ermöglichen. Auch Krylov geht davon aus, dass Risiken im Zusammenhang mit der Transduktion durch gezielte Selektion geeigneter Phagen weitgehend minimiert und

¹⁹¹ Für den Nachweis einzelner Genabschnitte gibt es inzwischen mehrere Möglichkeiten. Es sind Gen-Datenbanken verfügbar, die mit speziellen Suchinstrumenten, wie etwa dem sogenannten *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST), eine Sequenzrecherche von Genomen ermöglichen; Internet-Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST> [Stand 2003-10-29]. Ein praktisches Beispiel für die sicherheitsbezogene Sequenzanalyse eines therapeutisch möglicherweise geeigneten Bakteriophagen (=AaF 23) findet sich bei Resch (2002).

¹⁹² Diese Studie ist noch nicht veröffentlicht. Eine Zusammenfassung der Arbeiten von Schaak war bis vor kurzem verfügbar; Internet-Link: <http://www.rowland.org/bacteriophage/bacteriophage.html> [Stand 2003-10-29].

sogar ausgeschlossen werden können. Er vertraut den Erfahrungen, die man bei der Attenuierung (Abschwächung) von Phagen gesammelt hat, die als Vektoren in der Gentechnik Verwendung finden. Für Loessner (2000: 454) ist es unumgänglich, dass Phagen vor ihrer medizinischen Verwendung molekularbiologisch genau charakterisiert werden: Erst die Analyse des Phagen-Genoms, bestehend aus 20.000 bis 150.000 Basenpaaren, zeige die möglichen Gefahren durch toxische Gene oder andere Pathogenitätsfaktoren auf. Damit vertritt Loessner einen von den Befürwortern einer modernen Phagentherapie häufig vertretenen Standpunkt, der zugleich deutlich macht, dass die herkömmliche, im Osten Europas noch immer praktizierte empirische Behandlungsweise im Westen wenig Aussicht auf Verwirklichung hat.

Pseudolysogenie

Nach Krylov gibt es auch Phagen, die weder dem lytischen noch dem temperenten Zyklus zuzuordnen sind. Dazu zählt er den zur Expression von Proteinen häufig verwendeten Phagen *mp13*, der die Bakterienzelle nicht vollständig lysiert. Zudem beschreibt Krylov (2001: 717; vgl. auch Krylov 2002: 42) virulente Phagen, die vorübergehend in ein pseudolysogenes Stadium treten können, das – im Unterschied zur echten Lysogenie – rasch wieder aufgehoben werden kann.¹⁹³ Er hält daher weiterführende Untersuchungen über die Phagenreplikation und ihre Mechanismen für unumgänglich und begründet dies mit dem Hinweis, dass bei der Vermehrung einiger Phagen, etwa des T4-Coliphagen, neben dem Phagengenom zuweilen auch noch Fragmente der bakteriellen DNA in die neue Phagengeneration integriert und zwischen den Wirtszellen ausgetauscht werden. Für besonders problematisch hält Krylov Phagen von *Pseudomonas* und *Escherichia coli*, bei denen Gensequenzen bei der Replikation in immer wieder andere Abschnitte integriert würden, was klinisch bedeutsame Mutationen zur Folge haben könnte.

¹⁹³ Der Begriff der Pseudolysogenie wurde bereits von den molekularbiologisch ausgerichteten Phagenforschern in den 1940er Jahren verwendet, etwa von Lwoff/Gutmann, die darunter eine Freisetzung temperenter Phagen unmittelbar nach einer bakteriellen Lyse in der gleichen Kultur verstanden (Lwoff 1950: 712).

Phagen als Modulatoren

Auch die polnischen Phagenforscher um Weber-Dabrowska weisen inzwischen auf die bakterielle Genommodifikation durch Phagen hin, sprechen aber nicht von einem signifikanten Sicherheitsproblem. Vielmehr glauben sie, dass sich dadurch neue Perspektiven für eine Nutzung der Phagen als Modulatoren biologischer Funktionen eröffnen könnten, etwa in der Krebstherapie oder bei Kreislauf- und Autoimmunerkrankungen (Górski 2003). Solche Vermutungen entbehren allerdings bislang einer wissenschaftlich tragfähigen Grundlage.

4.7 Phagenpräparate

Die konventionelle Phagentherapie ist aufgrund der besonderen Eigenschaften der Phagen eine in hohem Masse individuelle, die Krankheitssituation des einzelnen Patienten berücksichtigende Behandlungsform. Damit unterscheidet sie sich von der weitaus zweckmässigeren Therapie mit Antibiotika, die von einer Rezeptur bestimmt wird, die eine reproduzierbare Herstellung des Arzneimittels unter Berücksichtigung von Eigenschaften wie Dosierungsgenauigkeit, Stabilität und Bioverfügbarkeit gewährleistet (Fischer 2003: 93). Die in Russland oder früher in Georgien industriell hergestellten, gebrauchsfertigen Phagenprodukte zeichnen sich zwar ebenfalls durch bestimmte Rezeptideigenschaften aus, werden aber gleichwohl in ihrer Zusammensetzung immer wieder verändert und der bakteriologischen Situation angepasst.

Reinigung

Anders als früher ist es heute dank moderner Verfahren (Filter, Zentrifugation¹⁹⁴) und biochemischer Methoden möglich, reine und stabile Phagenlösungen herzustellen (vgl. Carlton 2002: 210), Verunreinigungen zu entfernen und die Stabilität der Phagenpartikel bei Lagerung und Verteilung zu gewährleisten (vgl. Loessner 2000: 453). Für die Überprüfung der Reinheit stehen zudem spektrophotometrische Techniken zur Verfügung. Künftige Phagenpräparate dürften deshalb den internationalen Verordnungen und Anforderungen für gute Herstellungspraktiken (=Good Manufacturing Practi-

¹⁹⁴ Unter Zentrifugation wird hier die Trennung von Substanzen unterschiedlicher Masse durch Zentrifugalkraft verstanden. Es handelt sich um ein Sedimentationsverfahren, bei dem die durch die Gewichtskraft bewirkte Abtrennung von Teilchen oder Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichte mit Hilfe der Zentrifugalkraft beschleunigt wird. Es gibt verschiedene Zentrifugationstechniken. Für eine gleichmässige Wanderung der Partikel werden oft sogenannte Dichtegradienten (wie Glycerin oder Caesium) beigefügt, so auch bei der Reinigung von Phagenpräparaten durch Carlton/Merril (Carlton 2002: 210).

ces; GMP)¹⁹⁵ genügen. Ein Hersteller humantherapeutischer Heilmittel muss belegen, dass seine Arzneimittel verfahrenstechnisch ordnungsgemäss nach den üblichen Verfahren und Kontrollmethoden gefertigt werden. Diese Anforderungen scheinen zumindest in der Kleinproduktion bereits erfüllt worden zu sein, da sich in westlichen Ländern erste Phagenprodukte in einer frühen Phase der klinischen Erprobung befinden.¹⁹⁶ Die russischen oder georgischen Fertigpräparate sind nicht nach westlichen Standards zertifiziert.

Merril (1996: 3189) zeigt, wie wichtig bei der Herstellung von Präparaten die Entfernung von Verunreinigungen ist, die durch die bakterielle Lyse entstehen. Die Verabreichung gereinigter Zubereitungen gilt auch aufgrund westlicher Einschätzung als unbedenklich, nachdem Phagen schon in den 1970er Jahren für immunologische Untersuchungen am Menschen verwendet worden sind, ohne Nebenwirkungen zu erzeugen (Barrow 1997: 270). Merrill (2003: 494) betont allerdings, Tierversuche hätten ergeben, dass ein zuvor geschwächter Organismus durchaus empfindlich auf bakterielle Zellgifte reagieren kann. Folglich dürften Verträglichkeitstests bei gesunden Probanden – mit ihnen beginnt üblicherweise eine klinische Entwicklung – alleine nicht ausreichen, um die Unbedenklichkeit medizinischer Phagen nachzuweisen. Zur Herstellung werden Phagen in konventioneller Weise unter Verwendung von Bakterienkulturen auf festen Nährböden oder in flüssigen Medien kultiviert. Lysogene Phagen werden durch einen Puffer gewonnen, der die Bakterienzellen, aber nicht die Phagen, zerstört. Der Titer des Phagen, also die Anzahl der infektiösen Partikel in der Suspension, wird durch Zählung der Plaques bestimmt.

Konformität

Das qualitative Kriterium der Konformität stellt sicher, dass jedes für den Verbraucher bestimmte Arzneimittel in seinen Eigenschaften und in seiner Qualität mit dem zugelassenen Modell übereinstimmt. Die Verpflichtung zur Gleichförmigkeit des Gehalts ist beispielsweise für natürliche, pflanzliche Heilmittel kaum zu erfüllen, da standortbedingte Unterschiede häufig auch die Inhaltsstoffe der Pflanzen beeinflussen. Konventionelle Phagenprodukte, die fortlaufend mit neuen virulenten Phagentypen neu angereichert werden, sind in diesem Sinne nicht als konform zu betrachten. Die Hoffnungen sind darauf gerichtet, dass gentechnisch modifizierte Phagen den Konformitätsstandards eher entsprechen können als natürliche, da sie möglicherweise

¹⁹⁵ Der Begriff wurde von der Weltgesundheitsbehörde WHO 1968 eingeführt, nachdem festgestellt worden war, dass mikrobiell kontaminierte Arzneimittel häufig zu Infektionen führten (Fischer 2003: 130).

¹⁹⁶ Dieser Vermutung liegen nicht überprüfbare Angaben auf den Internetseiten der entsprechenden Unternehmen zugrunde (vgl. Absch. 8).

weniger rasch einem Selektionsdruck und den natürlichen Gesetzen der Evolution unterliegen und dadurch über längere Zeit unverändert wirken.

Laboraufwand

Den Aufwand, der für die Auslese geeigneter Phagen erforderlich ist, vergleichen manche Experten, so auch die polnischen Forscher, mit dem Aufwand diagnostischer Laboruntersuchungen bei der Therapie mit Antibiotika.¹⁹⁷ Allerdings müssen nach der Analytik die für den einzelnen Patienten erforderlichen Phagemischungen – sofern man auf die umstrittenen, oft unwirksamen Fertigprodukte, die es in Russland und Georgien noch gibt, verzichtet – erst noch hergestellt werden, während vorgefertigte Antibiotika nach Bestimmung des Erregers sofort verfügbar sind. Bei der Verwendung der therapeutischen Phagen baut man vorwiegend auf die in Osteuropa gewonnenen Erfahrungen; einige Anwendungsweisen und Indikationen werden in den nachfolgenden Abschnitten besprochen.

4.8 Formen der Darreichung

Empirische Erfahrungen

Das aktuelle Wissen über die Anwendungspraxis der Phagentherapie bezieht sich vor allem auf die in Osteuropa gewonnenen Erfahrungen. Idealerweise bringt man therapeutische Phagen direkt an den Infektionsherd. Oft genügen dazu einfache Methoden, etwa phagengetränkte Kompressen oder Drainagen, doch inzwischen gibt es auch modernere Verfahren wie das bereits erwähnte georgische Produkt *PhageBioDerm*, ein mit Phagen imprägniertes Biopolymer. Bei Darminfektionen verwendet man auch Suppositorien, während bei Harnwegsinfektionen Katheter zu guten Ergebnissen führen (vgl. Perepanova 1995). Bei Infektionen der oberen Atemwege kommen auch mit Phagen vermengte Nasensprays oder Lösungen zum Einsatz. Auf eine intravenöse Verabreichung wird in der Regel nur bei lebensbedrohenden Zuständen wie bakterieller Sepsis zurückgegriffen, da eine unmittelbar einsetzende Bakteriolyse zu einem Schock führen kann. Oral verabreichte Phagen sollen nach Ansicht der polnischen Forscher in der Regel gute Wirkung zeigen, da sie genügend lang im Blut verbleiben, ohne inaktiviert oder ausgeschieden zu werden (vgl. Weber-Dabrowska 1987). Nach Loessner (2000: 453) eignen sich therapeutische Phagen vor allem für atopische (= ‚auf der Oberfläche‘, z. B. der Haut oder von inneren Organen) Anwen-

¹⁹⁷ In der Praxis wird bei der Antibiotika-Therapie allerdings häufig auf Laborabklärungen verzichtet. Die meisten Verordnungen von Antibiotika erfolgen empirisch, also beispielsweise aufgrund des allgemeinen Krankheitsbildes oder einzelner Symptome (vgl. Abschn. 4.9.1).

dungen, da sich Phagenpartikel aufgrund ihrer biophysikalischen Eigenschaften in Geweben schlechter verteilen. Zu den bevorzugten Indikationen zählt Loessner (ebd.) Wundinfektionen (*Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*), Herz- und Hirnhaut-Entzündungen (*Enterococcus*) sowie Lungen- (*Klebsiella*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*) und Darminfektionen (*Shigella*, *Escherichia coli*, *Vibrio*). Therapeutisch nur bedingt geeignet sei das Verfahren bei den invasiven Bakterien wie *Listeria monocytogenes* oder *Salmonella typhi/typhimurium*, die nach der Infektion von den Phagen nicht mehr erreicht werden können. Eine prophylaktische Verwendung hält Loessner aufgrund eigener Untersuchungen jedoch auch bei diesen Erregern für möglich (vgl. Loessner 1997).

Laborpraxis

Krylov (2001) erinnert an die Nachteile natürlicher Phagen: Ihr enges Wirtsspektrum erfordert in der Praxis häufig die gleichzeitige Verwendung mehrerer Phagentypen, wodurch unter Umständen die rasche Entstehung resistenter Bakterienmutanten begünstigt wird. Da lysogene Phagen für eine therapeutische Nutzung nicht oder nur in seltenen Fällen geeignet sind, muss jeder neue Phagentyp zunächst auf seine Homologie zu lysogenen oder temperenten Phagen hin überprüft werden. Wenig zweckmässig ist die zeitaufwendige Laborleistung, d. h. die patientenspezifische Identifikation therapiegeeigneter Phagen. Folglich sind akute Spontanbehandlungen in Notfallsituationen ausgeschlossen. Wird der vorbereitende Aufwand nicht gescheut, so sind nach den bisher nicht überprüften polnischen Erfahrungen¹⁹⁸ bei chronischen Infektionen Heilungsraten von 90 % und mehr möglich (vgl. Absch. 3.5.2); vergleichbare Werte werden mit Antibiotika nicht erreicht.

Die in Russland industriell hergestellten Phagenpräparate, die eine Mischung verschiedener virulenter Phagen enthalten, sind weniger effektiv als individuelle Zubereitungen. Sie berücksichtigen zwar teilweise auch die regionalen Unterschiede bezüglich der Sensitivität einzelner Bakterienstämme, doch haben Kontrollversuche gezeigt, dass bei Mischinfektionen manchmal nur wenige Phagen eine Aktivität zeigen; dies erhöht zugleich die Wahrscheinlichkeit, dass resistente Mutanten auftreten. Folglich begegnet man Fertigprodukten heute mit den gleichen Vorbehalten wie in der Frühzeit der Phagentherapie. Beide Behandlungsansätze – die Verwendung industriell hergestellter Phagenmischungen oder der Einsatz individuell selektierter Phagen – sind in der Praxis, wie Krylov zu Recht immer wieder unterstreicht, nicht annähernd so einfach zu

¹⁹⁸ Krylov bemängelt an den polnischen Studien, dass die Zahl der verwendeten Phagenstämme gering war. So wurden beispielsweise in einer Studie bei *Pseudomonas aeruginosa* lediglich 20 Phagentypen auf ihre Empfindlichkeit hin getestet.

handhaben wie die Antibiotika-Therapie, die in der rationalen Behandlung von Infektionskrankheiten ihre führende Stellung behalten wird.

4.9 Antibiotika und Phagen in der Therapie

Die Durchsetzung der Phagentherapie hängt von ihrer Zweckmässigkeit im Vergleich zur Behandlung mit Antibiotika ab. Im Westen verfügt man über keine Erfahrungen jüngerer Datums; dennoch werden von den Befürwortern die Vor- und Nachteile der Verfahren häufig hervorgehoben. Tabelle 4 vermittelt dazu einen Überblick; die einzelnen Aspekte werden in den darauffolgenden Abschnitten besprochen.

Tabelle 4: Antibiotika und Phagen in der Therapie

	Antibiotika	Phagen
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> – Häufig Nebenwirkungen sowie Beeinträchtigung der natürlichen Bakterienflora 	<ul style="list-style-type: none"> – Selten Nebenwirkungen durch Freisetzung von Zellgiften – Keine Belastung der Bakterienflora – Evtl. horizontaler Transfer von toxinbildenden Genen oder Verstärkung der bakteriellen Virulenz (bei lysogenem Zyklus)
Wirkung	<ul style="list-style-type: none"> – Geringe Spezifität: breite Wirkung – Mehrfach-Dosierung (keine Selbstvermehrung: statische Wirkung) – Keine prophylaktische Verwendung 	<ul style="list-style-type: none"> – Hohe Spezifität: enge Wirkung – Einmal-Dosierung (aufgrund der Selbstvermehrung: dynamische Wirkung) – Potenzierung der Wirkung im Behandlungsverlauf – Prophylaktische Verwendung möglich
Praktische Probleme	<ul style="list-style-type: none"> – Antikörperbildung – Resistenzbildung als zunehmend gravierendes Problem – Einfache Handhabung und über Jahrzehnte etabliertes Routineverfahren – Hohe Akzeptanz bei Patienten und Ärzten – Oft nur empirische Verabreichung (ärztliche Erfahrung) 	<ul style="list-style-type: none"> – Gewinnung natürlicher Phagen aus Bakterienkulturen als anspruchsvolles Verfahren – Ausscheidung durch körpereigenes Abwehrsystem – Antikörper- und Resistenzbildung als untergeordnetes Problem – Patientenspezifisches, nicht zugelassenes Verfahren – Häufige Misserfolge durch empirische Verabreichung
Verfügbarkeit neuer Formen	<ul style="list-style-type: none"> – Aufwendiger, kostspieliger Entwicklungsprozess über 5–10 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> – Rasche und wenig aufwendige Selektion wirksamer, natürlich vorkommender Varianten – Genmodifizierte Phagen erst in Entwicklung

4.9.1 Die Behandlung mit Antibiotika

Infektionen werden meistens systemisch über den Gesamtkörper behandelt, wobei die Applikation eines Wirkstoffes oral oder parenteral (intravenös, intramuskulär) erfolgt. In wenigen Fällen, beispielsweise bei Hautinfektionen, kann auch eine lokale Behandlung angezeigt sein. Die Dosierung wird von mehreren Aspekten bestimmt: von der Empfindlichkeit des Erregers, von der Aufnahme, Verteilung und Verträglichkeit des Wirkstoffes und von der Lokalisation des infektiösen Herdes. Die Verabreichung geschieht in regelmässigen Intervallen, um die für die Wirkung notwendige Konzentration dauerhaft zu erhalten. Die Wirksamkeit einer Therapie sollte sich nach wenigen Tagen erkennen lassen. Vor allem Antibiotika mit einem breiten Wirkspektrum können die natürlich im Organismus vorhandene und lebenswichtige bakterielle Flora schädigen. Zudem sind selbst bei normaler Dosierung toxische Reaktionen (Nebenwirkungen) und Allergien möglich.

Die Therapie mit antibakteriellen Wirkstoffen¹⁹⁹ gilt als gut kontrollierbar. Antibiotika können in industriellen Mengen grosstechnologisch sicher und nach anerkannten Standards hergestellt werden; ihre klinische Anwendung ist einfach, sicher und seit Jahrzehnten erfolgreich in der Medizin etabliert. Ihre Akzeptanz als Heilmittel ist sehr gut.

Neben mikrobiologischen und pharmakologischen Kriterien ist bei der Therapiewahl der Zustand des Patienten mitentscheidend. Ausschlaggebend für die antimikrobielle Wirksamkeit eines Medikamentes im Organismus ist seine Konzentration am Infektionsherd. Diese wird unter anderem von der Dosierung und Applikationsart bestimmt, die wiederum davon abhängen, wie eine Substanz vom Organismus aufgenommen wird. So wird beispielsweise das weit verbreitete Antibiotikum *Vancomycin* nicht über den Darm resorbiert und muss deshalb auf anderem Weg – parenteral – in den Körper gelangen und dazu intravenös verabreicht werden. Um eine wirkungsvolle Therapie zu gewährleisten, sind quantitative Kenntnisse der Art und Zeitdauer einer Wirkung ebenso wichtig wie genaue Vorstellungen über die wechselseitigen Einflüsse zwischen Arzneimittel und Organismus (Pharmakodynamik bzw. Pharmakokinetik).

Die Wirkstoffempfindlichkeit vieler Bakterienarten variiert von Stamm zu Stamm. Bakterienpopulationen der gleichen Art weisen regionale Besonderheiten und Unterschiede auf. Die Wahl des geeigneten Wirkstoffes erfolgt entweder empirisch oder aufgrund eingehender Labordiagnostik. Die klinisch-empirische Wahl orientiert sich am klini-

¹⁹⁹ Dieser Abschnitt vermittelt Grundlagen zur Therapie mit Antibiotika, die sich u. a. auf Schmid (2002: 34 f.), Hahn (2001: 817 ff.), Jaehde (1998: 245 f.) und Neal (1995: 79 f.) stützen.

schen Bild und der ärztlichen Erfahrung, während die mikrobiologisch-diagnostische Bestimmung des Antibiotikums einer Erregeridentifizierung *in vitro* folgt. In vielen Fällen, besonders in der ambulanten Diagnostik, wird auf zeitaufwendige Labortests verzichtet, so dass die Wahl des Antibiotikums aufgrund klinischer Befunde erfolgt, die auf einen mutmasslichen Erreger hindeuten. Die Bedeutung diagnostischer Laboruntersuchungen wird heute vermehrt betont, um dem unsachgemässen Einsatz von Antibiotika entgegenzuwirken. Davon ausgenommen bleiben lebensbedrohliche Situationen, bei denen eine rasche, sogenannte blinde Initialtherapie zwingend ist. Vielfach wird zur orientierenden Schnelldiagnostik lediglich eine mikroskopische Beurteilung der gramgefärbten Erreger vorgenommen.

Noch immer werden bakteriostatische (vermehrungshemmende) und bakteriozide (bakterientötende) Wirkstoffe unterschieden. Für die Bakteriose ist die minimale Hemmkonzentration (=MHK) unter *in-vitro*-Bedingungen eine wichtige Richtgrösse. Mit ihr wird die Resistenz von Erregern bestimmt; resistent bedeutet, dass auch bei hoher Konzentration ein therapeutischer Effekt *in vivo* nicht mehr zu erzielen ist. Antibiotika können über verschiedene Angriffsorte in der bakteriellen Zelle ihre Wirkung entfalten. Diese beruht auf einer Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Mikroorganismus, die beispielsweise die Synthese des genetischen Materials, den Aufbau einzelner Zellbausteine oder die Funktion von zellregulierenden Proteinen beeinträchtigen kann.

4.9.2 Die Behandlung mit Phagen

Phagen werden dann als eine mögliche, wenn auch noch nicht ausreichend belegbare Alternative zu Antibiotika betrachtet, wenn Infektionskrankheiten mit Wirkstoffen nicht mehr behandelt werden können oder eine lebensbedrohliche Sensitivität gegenüber bestimmten Antibiotika besteht. Es gibt Hinweise, dass auch eine prophylaktische Verwendung in besonders exponierter Umgebung, etwa in Heimen oder Krankenhäusern, medizinisch und ökonomisch Sinn machen könnte (Levin 2004: 169 f.). Dank ihrer zielgerichteten Wirkung sind therapeutische Phagen – im Unterschied zu Antibiotika – keine Belastung für andere Bakterien und damit für den Gesamtorganismus. Zudem verfügen Viren – und damit auch Phagen – über keinen eigenen Stoffwechsel. Niedermolekulare Wirkstoffe beeinflussen dagegen, anders als die korpuskularen Phagen, häufig in unerwünschter Weise den menschlichen Stoffwechsel. Ein wesentlicher Vorzug gegenüber Antibiotika ist die Befähigung der Phagen zur Selbstvermehrung und Selbstbegrenzung: Sie vermehren sich, solange (pathogene) Wirtsbakterien vorhanden sind, und werden wieder rasch vom Organismus eliminiert, sobald sämtliche Wirte ly-

siert worden sind. Durch ihr exponentielles Wachstum können innerhalb kurzer Zeit grosse Bakterienkolonien zerstört werden, weshalb in der Regel eine einmalige Verabreichung einer entsprechend effektiven Phagenmischung ausreicht. Das bei Antibiotika, die über längere Zeit und regelmässig eingenommen werden müssen, bekannte und gefürchtete Problem der sogenannten unzureichenden *Patient Compliance* (die Bereitschaft des Patienten, ein Medikament vorschriftgemäss einzunehmen) entfällt. Abedon (2003: 256) betont als besonderen Vorteil, dass dank der Befähigung zur Selbstreplikation die Effektivität der Phagen am Wirkort im Laufe der Behandlung stetig zunimmt. Manche Fachleute (u. a. Sulakvelidze 2001a: 654; Abedon 2003: 256) erwähnen als wichtiges Argument zugunsten der Phagenbehandlung, dass beim Auftreten einer bakteriellen Resistenz relativ rasch virulente Phagenmutanten gefunden werden können, die Wirkung zeigen. Abedon (2003: 256) bringt diese Virulenzentstehung mit der enormen Verbreitung und Vielfalt der Phagen in Verbindung. Die früheren, allerdings noch unbestätigten osteuropäischen Erfahrungen stützen diese Auffassung (vgl. Colbert 2002: 18).

5 Aktuelle Forschungsfelder der Phagentherapie

Einführung

Die in jüngerer Zeit erschienenen Arbeiten bestätigen die wesentlichen Erkenntnisse und Befunde der frühen Phagentherapie und weisen zugleich in neue Richtungen. Dies unterstreicht eine Veröffentlichung des in die USA emigrierten Georgiers Alexander Sulakvelidze (2001a; vgl. auch 2001b), in der historische und aktuelle Aspekte verknüpft werden. Sie ergänzt die vorangegangenen Publikationen von Alisky und Carlton, indem sie zusätzlich eine Reihe bisher unbekannter osteuropäische Arbeiten bespricht. Noch aktueller ist ein Artikel von Merrill, der 2003 in *Nature* erschienen ist. Beide Autoren erwähnen die Verwendung von Phagen zur bakteriellen Diagnostik oder als Desinfektionsmittel. Kürzlich machten Abedon/Goodridge (2003: 255) den Vorschlag, den Begriff ‚Phagentherapie‘, mit der sich vor allem die Vorstellung eines klinischen Heilmittels verbindet, in einen breiteren Kontext zu stellen: künftig solle man von *“bacteriophage biocontrol“* oder *“bacteriophage bioprocessing“* sprechen, um alle praktischen Anwendungen der biologischen Wechselwirkung zwischen Phagen und Bakterien zu vereinen.

5.1 Experimente zur Wirksamkeit

Tierexperimentelle Untersuchungen zur biologischen Wirkung der Phagen haben mehrere Aufgaben zu erfüllen. Zunächst sollen sie die Möglichkeiten der Phagentherapie unter modernen Gesichtspunkten auf ein solides wissenschaftliches Fundament stellen. Darüber hinaus leisten sie einen aus medizinhistorischer Sicht interessanten Beitrag, indem sie Erklärungen für die früheren Therapieversagen liefern. In erster Linie bilden jedoch *in-vivo*-Untersuchungen im Labortier die Grundlage für nachfolgende klinische Tests, denn für diesen Bestimmungszweck bestehen strenge gesetzliche Auflagen. Zahlreiche Experimente haben inzwischen überzeugend den Nachweis erbracht, dass Phagen – unter bestimmten Voraussetzungen – tatsächlich zuverlässig gegen pathogene Bakterien Wirkung zeigen.

1996 Wirksamkeitsstudien

Die Molekularbiologen Bull/Levin untersuchten bereits 1996 in Anlehnung an Smith (vgl. Absch. 3.5.1) die spezifisch antibakterielle Phagenwirkung (Levin 1996). Sie bestätigten – bei mit *Escherichia coli* infizierten Mäusen – die Befunde von Smith und zeigten, dass Phagen, ausser im Falle von *Streptomycin*, im direkten Vergleich wirksamer waren als Antibiotika. Bull/Levin erforschten auch, unter welchen physiologischen Vor-

aussetzungen Phagen im Vergleich zu Wirkstoffen im Organismus ihren antibakteriellen Effekt entfalten. Dazu bestimmten sie die Häufigkeit und Verteilung phagenresistenter Bakterien und entwickelten auf dieser Grundlage Vorstellungen darüber, was unter *in-vivo*-Bedingungen Bakterien für Phagen sensitiv oder resistent macht. Dabei fand der empirisch längst bekannte Sachverhalt Bestätigung, wonach Phagen – wegen ihrer Befähigung zur exponentiellen Selbstvermehrung – im Unterschied zu Antibiotika über die Gesamtdauer einer Behandlung unvermindert antibakteriell wirksam sind. Bull/Levin bestätigten auch frühere Vermutungen osteuropäischer Forscher (vgl. Absch. 3.5), wonach Bakterien, die gegen ihre Phagen resistent geworden sind, im Vergleich zum ursprünglichen Stamm schwächer virulent sind (Levin 1996: 896). Sollte sich diese Annahme weiter bestätigen lassen, so würde sie zu einem wichtigen Argument zugunsten therapeutischer Phagen.

In einer weiteren *in-vivo*-Studie versuchten Bull/Levin, die Überlegenheit von Phagen gegenüber Antibiotika mit mathematischen Berechnungen und quantitativen Methoden statistisch zu belegen (Bull 2002).²⁰⁰ Dazu verwendeten sie den sogenannten *Resistance-Competition-Assay*, der das Verhältnis zwischen sensitiven und phagenresistenten Bakterien als ein Mass zur Erfassung der dynamischen Entwicklung zweier kompetitiver Genotypen versteht. Mit dem *Phage-Replication-Assay* wiederum wurde die *in vitro* beobachtete Lyse mit der Phagenreplikation *in vivo* verglichen. Dieser Test soll künftig die rasche, verlässliche Auswahl wirksamer Phagen erleichtern. Verschiedene Einflussfaktoren wurden berücksichtigt, etwa die Adsorptions- und Latenzzeit bis zur Freisetzung der Phagen in der Wirtszelle, aber auch spezifische physikalische und chemische Bedingungen innerhalb der Bakterienpopulation zum Zeitpunkt der Phagenexposition.

2002 Carlton/Merril

Carlton/Merril wiesen ebenfalls experimentell – wie Smith bereits zwei Jahrzehnte zuvor – die hohe Wirksamkeit von Phagen gegen *Vancomycin*-resistente Enterokokken (=VRE) nach (Carlton 2002). Diese Erreger (*Enterococcus faecium*) können leicht und auf verschiedenen Wegen in den Organismus gelangen. In dieser Untersuchung wurden Mäuse mit resistenten Kokkenstämmen infiziert und die für die Tiere mit Sicherheit letale Dosis bestimmt (10^9 CFU).²⁰¹ Mit einer einmaligen Injektion von virulenten Pha-

²⁰⁰ Inzwischen betonen Levin (2003: 168) und Bull jedoch, dass sich die komplexe Wechselbeziehung zwischen Phagen und ihren bakteriellen Wirten mit mathematischen Modellen und Computersimulationen nicht ausreichend erfassen lässt.

²⁰¹ CFU, *colony-forming unit*, koloniebildende Einheit.

gen (3×10^8 PFU)²⁰² 45 Minuten nach der Bakterieninfektion überlebten alle infizierten Versuchstiere. Selbst bei einer verzögerten Verabreichung der Phagen, als sich die Mäuse bereits im moribunden Stadium befanden, überlebte noch die Hälfte der Tiere nach einmaliger Injektion der Phagenlösung in die Bauchhöhle. Zur vergleichenden Bestätigung der Ergebnisse wurde mit mehreren Kontrollgruppen gearbeitet. Um auszuschließen, dass die beobachtete Wirkung auf Phagen und nicht auf eine zufällige Immunantwort zurückzuführen war, wurden zusätzlich durch Hitze inaktivierte Phagen eingesetzt. Den Mäusen der Kontrollgruppen wurden wirkungslos gemachte Phagen oder lediglich Salzwasserlösungen verabreicht; nur 10 % dieser Tiere überlebten die Infektion. In den mit virulenten Phagen behandelten Gruppen dagegen waren nach vier Tagen und bei unterschiedlichen Dosierungen im Durchschnitt noch immer 80 % der Tiere am Leben.

Der Japaner Shigenobu Matsuzaki konnte die Wirksamkeit der Phagen in einem weiteren Mausmodell unter Beweis zu stellen (Matsuzaki 2003). Mit der Bestimmung eines für *Staphylococcus aureus* besonders virulenten Phagen (Φ MR11) will er einen Prototyp für künftige gentechnisch modifizierte Phagen gefunden haben. Bei keiner dieser regelkonformen experimentellen Studien – auch nicht bei hohen Phagenkonzentrationen – wurden irgendwelche Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet.

Klinische Anwendungen

Zu den wenigen westlichen Projekten, die auf herkömmliche Weise gefundene und bestimmte Phagen verwenden wollen, gehört eine 2001 von der amerikanischen *Connecticut University* in Aussicht gestellte Studie mit *Propionibacterium acnes* bei Akne.²⁰³ Zum Fortgang und Verlauf dieser klinischen Untersuchung ist allerdings seither nichts mehr bekannt geworden. Ahmad (2002) wiederum spricht sich grundsätzlich für die Verwendung von therapeutischen Phagen bei den gefürchteten Wundinfektionen aus, ohne dazu eine aktuelle Grundlage zu schaffen. Über die kommerziell ausgerichteten Vorhaben, die sich nach den eigenen Angaben von Phagen-Unternehmungen in einer frühen klinischen Entwicklung befinden sollen, lässt sich wenig in Erfahrung bringen (vgl. Absch. 8). Der deutsch-georgische Arzt Nodar Danelia stellte kürzlich exploratorisch-klinische Studien auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie in Aussicht (Häusler 2003: 209). Ihre Durchführung ist jedoch ungewiss. Eine andere Studie, die in

²⁰² PFU, *plaque-forming unit*; Plaque-bildende Einheit.

²⁰³ Vgl. Hany: "The use of bacteriophage to treat acne, a bacterial disease"; Internet-Link: <http://www.biology.ccsu.edu/davis/Research/ecscCH.htm> [Stand 2004-03-03].

Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgen soll, betrifft die Verwendung von Phagen zur Behandlung von Ulzera bei terminaler Diabetes.²⁰⁴ Bis zu einer (eventuellen) klinischen Verwendung therapeutischer Phagen im Westen werden daher noch Jahre verstreichen. Auf die bereits besprochenen Einzelbehandlungen (vgl. Absch. 3.6.3), für die jedwede gesetzliche Grundlage fehlt, soll hier nicht weiter eingegangen werden, da es sich dabei um notfallmässige Anwendungen, nicht aber um regelkonforme Studien gehandelt hat.

5.2 Gentechnische Konzepte

Motive

Mit der Modifikation des Phagengenoms natürlicher Phagen sollen, so das Verständnis der modernen Phagentherapie, wirksamere und sicherere Phagentypen für die Behandlung geschaffen werden (vgl. Krylov 2002: 44 f.). Dieser Ansatz wird vor allem mit der Neubewertung des Verfahrens im Westen in Verbindung gebracht. Allerdings belegt eine Arbeit der Georgier Gachechiladze et al., die Anfang der 1990er Jahre in Zusammenarbeit mit der Ostberliner Klinik Charité entstanden ist, dass sich auch die osteuropäische Phagenforschung mit der Idee befasst hat, durch der Modifikation der DNA therapeutisch besser geeignete Phagen zu „konstruieren“ (Gachechiladze 1991: 101). Die Autoren untersuchten den Einfluss verschiedener Mutationen, die über die bakterielle Wirtszelle vermittelt wurden, auf die für die Therapie entscheidende Virulenz von *Pseudomonas*-Phagen.

Genetische Veränderungen können zwar auch auf herkömmliche Weise durch zufällige oder induzierte Mutation erzeugt werden, doch heute steht die gezielte Modifikation auf gentechnischem Weg im Vordergrund. Merrill erwähnt als theoretische Möglichkeit die Kombination von Eigenschaften, die bei verschiedenen Coli-Phagen (K1-5, K1E, K5) gefunden wurden und sich möglicherweise in einem neuen, künstlich geschaffenen Phagenkonstrukt vereinen lassen (Merrill 2003: 492). Auch hofft man, auf diesem Weg die Oberfläche bekannter Phagen in einer Weise verändern zu können, dass sie vom menschlichen Immunsystem kaum mehr als Antigene wahrgenommen werden.

Einige Forscher suchen bereits nach Lösungen, um eine gentechnisch konstruierte Phagen-DNA direkt in die Bakterienzelle einbringen zu können. Damit würde die Ver-

²⁰⁴ Vgl. Pichlmaier: „Bakteriophagentherapie in der Behandlung peripherer superinfizierter Ulcera bei terminaler pa VK? Diabetes“: Internet-Link: http://www.mh-hannover.de/kliniken/thg/forschung/publikationen/2002/thg_forschungsbericht_2002.pdf [Stand 2004-02-25].

wendung ganzer Phagenpartikel entfallen. Krylov (2001: 723) verwendet bei seinen experimentellen Arbeiten bevorzugt den T4-Phagen von *Escherichia coli*, der inzwischen als Prototyp für gentechnische Studien gilt und dessen Erbgut seit kurzem vollständig sequenziert ist. Die antibakteriellen Mechanismen dieses Phagentyps sind über mehrere Stadien ihres lytischen Zyklus' charakterisiert. Im Modell wird zurzeit die Eignung des T4-Phagen als polyvalentes Bakterienvirus gegen unterschiedliche Bakterienarten und -Familien wie *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* und *Citrobacter* eingehend erforscht. Das Genom dieses Phagen ist jedoch sehr gross, und die genaue Funktion der meisten sequenzierten Gene ist unklar. Folglich ist die therapeutische Eignung dieses Phagentypen aus toxikologischen Erwägungen noch ungewiss.

Plasmide

Noch weiter von der ursprünglichen Idee der Phagentherapie entfernt ist ein Forschungsansatz, der das Phagen genom durch ein eng definiertes und antibakteriell wirkendes Plasmid ersetzen will. Damit entfällt das für natürliche Phagen typische und für die Therapie sehr effiziente Merkmal der Selbstvermehrung. Ein Präparat, das nur über ein virulentes Plasmid verfügt, vermag sich nicht mehr selbständig der Bakterien dichte anzupassen, sondern erfordert – wie eine Antibiotika-Behandlung – vor seiner Verwendung aufwendige Studien zur Festlegung der Dosierung.

Manche Wissenschaftler, die zur Zeit nach wirksamen Möglichkeiten suchen, einen eventuellen Angriff mit Biowaffen abzuwehren, betrachten Phagen gewissermassen als Impfstoffe der Zukunft, da sie eine rasche Immunantwort auslösen. Man will Phagen deshalb gezielt gentechnisch so verändern, dass sie als ein Vehikel die Merkmale eines bestimmten Antigens (z. B. die DNA eines pathogenen Virus) in einen Organismus tragen und dort eine Immunreaktion, also eine gegen den viralen Erreger gerichtete Antikörperbildung, auslösen können, die stärker sein soll als jene, die mit reiner DNA erzeugt wird.

Vorbehalte

Der britische Bakteriologe James Soothill, der bereits Anfang der 1990er Jahre mit sorgfältigen tierexperimentellen Arbeiten auf sich aufmerksam gemacht hatte (vgl. Absch. 5.1), hält viele der modernen gentechnisch ausgerichteten Konzepte für unnötig kompliziert.²⁰⁵ Er schlägt stattdessen vor, mit Mischungen von natürlichen Phagen zu arbeiten, die zuvor mit modernen Methoden charakterisiert und auf Nebenwirkungen hin untersucht wurden. Soothill erwähnt, dass sich zurzeit ein Phagenpro-

²⁰⁵

E-Mail von J. Soothill, Great Ormond Hospital/London, an den Verf.; 7. April 2004.

dukt in Entwicklung befindet, das die Behandlung von *Pseudomonas*-Infektionen im Ohr von Hunden ermöglichen soll. Dazu sei die weltweit erste Genehmigung für einen klinischen Versuch erteilt worden. Die konventionelle, patientenspezifisch ausgerichtete Phagentherapie, die er als hausgemacht (*“home-brew“*) bezeichnet, könne, so Soothill, zwar noch immer für bestimmte (seltene) Therapiesituationen geeignet sein, doch es bestehe keine Aussicht auf Akzeptanz und formelle Anerkennung (ebd.).

5.3 Phagen-Enzyme

Verzicht auf Phagenpartikel

Spezifische Phagen-Enzyme (Lysozyme)²⁰⁶ bewirken die Auflösung der bakteriellen Zellwand und führen so zur Freisetzung der neuen Phagengeneration. Statt ganzer Phagenpartikel will der amerikanische Molekularbiologe Fischetti von der *Rockefeller University* in New York nun diese Wirkstoffe für die Therapie erschliessen. „Enzybiotika“ (Fischetti 2001a: 4112) vernichten wie natürliche Phagen pathogene Bakterien, ohne die Mikroflora des Organismus zu schädigen, doch die Gefahr einer Transduktion unerwünschter bakterieller Gene entfällt. Allerdings wird damit auf ihre Selbstvermehrung und Befähigung zur raschen Anpassung an pathogene Bakterienvarianten durch Mutation verzichtet. Für Fischettis Ansatz spricht, dass Lysozyme wie antibiotische Wirkstoffe charakterisiert und folglich nach den für Antibiotika geltenden Kriterien entwickelt und zugelassen werden können. Es ist dabei zu bedenken, dass für die Zulassung von Enzymen, die aus Mikroorganismen gewonnen werden, toxikologische Langzeit-Tests verlangt werden.²⁰⁷

Fischetti (2001b) hat inzwischen in einer tierexperimentellen Studie nachgewiesen, dass geringe Mengen (10 ng)²⁰⁸ des Lysozyms *Mureinhydrolase* ausreichen, um eine Kultur mit 10^7 Streptokokken der Gruppe A, die Infektionen im Rachenraum auslösen, innerhalb von 5 Sekunden zu lysieren. Krylov weist allerdings darauf hin, dass sich bei Phagen-Eiweissen, wie übrigens bei anderen Wirkstoffen auch, zu einem späten Zeit-

²⁰⁶ Der erste Nachweis des Enzyms *Lysozym* gelang 1921 Alexander Fleming (1922); es handelte sich dabei um eine in Körperflüssigkeiten auftretende Hydrolase, die unter anderem Peptide in Bakterienzellwänden spaltet und damit bakterizid wirkt. Zur Einführung in die Geschichte und Charakterisierung von Lysozym vgl. Gödl; Internet-Link; Internet-Link: http://www.sbox.tugraz.at/home/h/hart5678/Protokoll_Lysozym.pdf [Stand 2004-02-18].

²⁰⁷ Zu bedenken ist auch die heutige Regelung, wonach Enzyme, die aus pathogenen Mikroorganismen stammen, grundsätzlich nicht therapeutisch eingesetzt werden dürfen. Hier scheint eine weitere Abgrenzung der einzelnen Phagentypen unumgänglich zu sein.

²⁰⁸ Ein Nanogramm (ng) = 0,000.000.001 g = 1 milliardstel Gramm.

punkt in der Entwicklung oder selbst nach Einführung immer noch toxische Effekte einstellen und zeigen können:

Bacterium-killing proteins of phage origin, which are readily available or modified later *in vitro*, may include those with specific effect on cells of the human body, which was not detected in the long-term trials on animals or relatively short-term clinical trials (Krylov 2001: 716)

Anthrax-Bedrohung

Die Idee der Phagentherapie hat durch die auf das öffentliche Bewusstsein grossen Einfluss nehmenden Milzbrandattacken in den USA im Jahre 2001²⁰⁹ zusätzlichen Auftrieb gewonnen. Fischetti (2002) konnte inzwischen ein Lysozym isolieren, das den Anthraxbazillus zerstört: Das aus den Anthrax-spezifischen *Lambda*-Phagen isolierte Lysin PlyG befreite *in vivo* je nach Dosierung zwischen 68,4 % und 76,9 % der infizierten Mäuse von der Infektion. Eine toxische Wirkung wurde dabei erwartungsgemäss nicht festgestellt (Fischetti 2002: 885). Da Milzbrandbakterien Ruhephasen als Sporen überdauern, wird nun eine präventive Wirkung des Enzyms in Erwägung gezogen: Kombiniert mit einem weiteren Stoff, der eine Keimung des inaktiven Sporen bewirkt, könnte das Lysozym womöglich in der Umwelt vorhandene inaktive, aber potentiell sehr gefährliche Milzbrandbakterien vernichten. Fischetti kooperiert heute mit dem amerikanischen Biotechnologieunternehmen *New Horizons Diagnostics*, das auf dem Gebiet der Bekämpfung von Biowaffen tätig ist.²¹⁰ Mit Hilfe der *phage-display*-Technik wird in Modellstudien überdies nach Antikörpern gesucht, die Anthrax-Sporen zu binden vermögen (vgl. Zhou 2002).

Das Potential der Lysozyme

Fischetti hofft mit dem Verzicht auf ganze Phagenpartikel das Problem der bakteriellen Resistenzbildung umgehen zu können, deren Ursache er mit anderen resistenzbildenden Abschnitten des Genoms dieses Phagentypen in Verbindung bringt. Klinische Studien sollen inzwischen – in enger Zusammenarbeit mit den Behörden – in Vorbereitung sein; ein Patent für die extrahierte Wirksubstanz wurde ebenfalls angemeldet. Fischetti (2002: 887) betrachtet Phagen als ein noch längst nicht ausgeschöpftes Reservoir an Wirksubstanzen zur Kontrolle menschlicher Pathogene (“an enormous untapped pool of agents with which to control human pathogens”). Sein Interesse konzentriert sich nun auf solche Lysozyme, die seiner Meinung nach durch den Prozess der evolutionä-

²⁰⁹ Der Historiker Philipp Sarasin (2004) hat kürzlich den Begriff ‚Anthrax‘ untersucht, der seit den Anschlägen auf New York und das amerikanische Pentagon im Jahre 2001 seiner Meinung nach eine metaphorische Bedeutung erhalten hat. Zweifellos hat diese Entwicklung in den USA der Besprechung der gentechnischen Variante der Phagentherapie zusätzlichen Auftrieb gegeben.

²¹⁰ Vgl. *New Horizons Diagnostics*; Internet-Link: <http://www.nhdiag.com/phage.shtml> [2004-04-21].

ren Anpassung über Jahrtausende zu hoch entwickelten und spezialisierten Enzymen herangereift sind. Zudem sollen sie durch ihren modularen Aufbau für gentechnische Manipulation besonders gut geeignet sein. Allerdings entspricht die Entwicklung von Lysozymen in ihrem Aufwand dem anderer Wirkstoffe. Eine Zulassung als Arzneimittel wird erst nach Jahren, wenn die Ergebnisse von umfassenden klinischen Studien vorliegen, zur Debatte stehen.

5.4 Therapeutische Vektoren

Manche Forscher betrachten Phagen nicht als ein eigenständiges Heilmittel, sondern lediglich als Träger oder Vermittler (=Vektoren) therapeutisch relevanter antibakterieller Eigenschaften.²¹¹ Solche Phagen sollen am gewünschten Wirkort im Bakterium eine Lyse bewirken, ohne dabei selbst aktiv zu werden. Damit wird das Risiko der Transduktion umgangen. Diese Ansätze erinnern an das sogenannte *drug targeting*, wo Wirkstoffe von Vektoren an ein gewünschtes Ziel im Körper gebracht werden.²¹²

Broxmeyer / Schaak

Der Bakteriologe Broxmeyer (2002) will Bakterien als Überträger von Phagen einsetzen. Im Modell konnte er zeigen, dass mit nicht-pathogenen Mykobakterien (*Mycobacterium smegmatis*) lytische Phagen des Typs *TM4* in Makrophagen²¹³ eingeschleust werden können. Nach ihrer intrazellulären Freisetzung inaktivieren die Phagen die in den Makrophagen vorhandenen und potentiell pathogenen Bakterien *Mycobacterium avium* und *tuberculosis*. Broxmeyer et al. sehen in diesem noch wenig ausgereiften Konzept einen vielversprechenden Ansatz, um die mit Antibiotika nur schwer zu erreichenden, in Körperzellen eingeschlossenen Tuberkulosebakterien vernichten zu können.²¹⁴ Levin (2003: 169) und Bull geben in ihrer jüngsten Publikation jedoch zu

²¹¹ Die Verwendung von Phagen als Vektoren beschränkt sich nicht auf die Übertragung antibakterieller Eigenschaften. In der Biologie versteht man unter einem Vektor ein DNA-Molekül, das sich in einer Wirtszelle selbstständig vermehren und Gene oder andere DNA-Abschnitte aufnehmen kann.

²¹² Dieses Konzept nutzt die sogenannte *phage-display*-Technik: Hier werden einzelne Proteine auf die Oberfläche von Phagen gebracht und anschließend mit pathogenen Molekülen zusammengebracht und auf ihre Eignung als ‚Hemmer‘ der unerwünschten Wirkung untersucht. Mit dieser Technik werden grosse, als ‚Bibliotheken‘ bezeichnete Sammlungen von Molekülen isoliert und hergestellt (vgl. Gao 2002).

²¹³ Makrophagen sind trotz der sprachlichen Ähnlichkeit nicht mit Bakteriophagen in Verbindung zu bringen. Es handelt sich dabei um Abwehrzellen im Blut, die feste Partikel wie Bakterien, Viren oder Antigen-Antikörper-Komplexe aufnehmen und zerstören können.

²¹⁴ Manche bakterielle Erreger vermögen auch zu ihrem Schutz einen sogenannten Biofilm zu bilden. Es handelt sich dabei um eine ausgedehnte, überwiegend schleimartige Matrix aus extrazellulärem polymerem Material, meist Exopolysacchariden, aber auch Proteinen. Die Bedeutung des Biofilms für die Wirksamkeit der Phagentherapie ist noch weitgehend ungeklärt.

bedenken, dass noch nicht erwiesen sei, ob Phagen tatsächlich bei den schwer zu behandelnden chronischen Infektionen eine bessere Wirkung zeigen als Antibiotika.

Auch die amerikanische Mikrobiologin Diane Schaak reduziert Phagen auf eine Trägerfunktion. Sie will mit ihnen einen spezifischen Genabschnitt transportieren, der nach Kontakt mit einem pathogenen Bakterium ein toxisches, antibakterielles Eiweiss bilden soll.²¹⁵ Auch diese Idee ist noch weit von ihrer höchst ungewissen praktischen Umsetzung entfernt.

5.5 Die bakterielle Diagnostik

Unter *phage-typing* oder *Lysotypie* versteht man die Möglichkeit, Phagen zur Typendifferenzierung (Lysotyp) von Bakterien einzusetzen. Diese Technik wurde bereits während der frühen Phagenforschung untersucht und angewandt. Kürzlich sprach Loessner (1997) von einer Renaissance der Bakteriophagen in der „Detektion und Bekämpfung pathogener Bakterien in Lebensmitteln“. In jüngster Zeit ist im Zusammenhang mit der Gefahr terroristischer Einsätze von Biowaffen die Suche nach neuen Methoden zur raschen Entdeckung und Bestimmung einer Vielzahl pathogener Keime intensiviert worden. Dabei werden Antikörper verwendet, die sich allerdings für manche Felduntersuchungen, bei denen der Zeitfaktor entscheidend ist, wenig eignen (vgl. Iqbal 2000). Ihre Herstellung ist überdies zeitraubend und kostspielig.

Petrenko (2000) hat dargelegt, dass anhand modifizierter Phagen, die eine zur Identifikation bestimmter *Targets* geeignete Oberflächenstruktur aufweisen, auf relativ einfache Weise Datenbanken aufgebaut werden könnten, die eine rasche Erkennung pathogener Erreger erlauben. Die Verwendung von Phagen als Biosensoren ist allerdings nicht Teil der therapeutisch orientierten Phagenforschung und soll hier deshalb nicht weiter dargestellt werden. Trotzdem ist nicht auszuschliessen, dass Fortschritte auf diesem Gebiet – etwa im Zusammenhang mit der *Anthrax*-Problematik – auch das Interesse an therapeutischen Konzepten verstärken. So hat die schon früher vertretene Idee, Phagen in Abwässern als Indikatoren für (u. a. Cholera-) Epidemien zu verwenden, wieder etwas Beachtung gefunden: Eine vom *Indian Council of Medical Research* (ICMR) kürzlich angeregte Studie bezieht sich auf eine weit zurückliegende, umfang-

²¹⁵ Vgl. Schaak (2002): „Toxin-phage bacteriocide as an antibiotic therapy“; Internet-Link: http://www.rowland.harvard.edu/organization/past_research/bacteriophage/bacteriophage.html [Stand 2004-03-03].

reiche Studie, die 1955 in Kalkutta im Rahmen von präventiven Massnahmen durchgeführt wurde.²¹⁶

5.6 Nicht-klinische Anwendungen

5.6.1 Tierhaltung, Tiermast, Lebensmittelindustrie

Anwendungsfelder, die ausserhalb des humanklinischen Bereiches liegen, finden immer mehr das Interesse biotechnologisch ausgerichteter Phagen-Unternehmen, weil sie sich eine im Vergleich zu Humantherapeutika raschere Zulassung der Phagen versprechen. Levin (2004: 171) bezeichnet sie deshalb auch als wichtige Ausgangspunkte (*“stepping stones”*) für die Humanmedizin. Doch auch Anwendungen in der Veterinärmedizin oder Lebensmittelindustrie erfordern eine behördliche Genehmigung, die heute keineswegs als gesichert gelten kann, da die grundlegenden Zweifel an der epidemiologischen Sicherheit dieses Ansatzes bisher nicht ausgeräumt werden konnten. Moldave (2003: 16) schliesst zudem nicht aus, dass umweltschützerische Aspekte die Registrierung von Phagenprodukten im Landwirtschaftsbereich erschweren könnten.

Von einer sogenannten Interventionstherapie bei Schweinen berichten die amerikanischen Mikrobiologen Harris (Harris 2000; vgl. Harris 2001) und Lee, die in schlachtreifen Tieren mit einer Phagenlösung Salmonellen eliminieren konnten. Eine ähnliche Zielsetzung verfolgen Greer/Dilts, die *in vitro* nachwiesen, dass mit Bakteriophagen für *Brochothrix thermosphacta* die Haltbarkeit von Schlachtfleisch verlängert und die Geruchsbildung verringert werden kann (vgl. Greer 2002). Eine vergleichbare frühere Studie, ebenfalls zur Haltbarkeit von Frischfleisch, hatte bei *Pseudomonas*-Stämmen weniger positive Ergebnisse gezeigt (vgl. Greer 1990). Huff (2002) wiederum untersuchte die Wirksamkeit eines Phagen-Sprühzerstäubers in der Geflügelhaltung. Ziel war die Prävention von Infekten der Atemwege, die durch *Escherichia coli* verursacht werden. Ein Ausbruch der Krankheit konnte zwar nicht vollständig vermieden werden, doch die Sterblichkeitsrate war signifikant geringer. Abedon (2003: 258) weist auf weitere Untersuchungen hin, die die Verwendung von Phagen in der Lebensmittelindustrie zum Gegenstand haben.

²¹⁶ Vgl. ICMR Bulletin (2002): “Cholera bacteriophage revisited“; Internet-Link: <http://icmr.nic.in/buapril02.pdf> [Stand 2004-02-25].

Vielversprechend sind nach Einschätzung von Summers (2001: 447) einige Projekte im Zusammenhang mit Infektionen von Zuchtfischen und Austern, da flüssige Medien die Wirtsbeziehung der Phagen begünstigen sollen. Dazu gehören die Anwendungen von Park und Nakai, denen es gelang, mit Phagen die für bestimmte Zierfische pathogenen Bakterien *Pseudomonas plecoglossicida* und *Lactococcus garvieae* zu bekämpfen (Park 2003; Nakai 1999). Erste kommerzielle Erfolge der modernen Phagentherapie erhofft man sich auch mit Anwendungen beim Bakterium *Vibrio vulnificus*. Diese Vibriolen finden sich in für den Verzehr bestimmten Austern und können in prädisponierten Menschen eine bakterielle Sepsis auslösen.²¹⁷ Die amerikanische Mikrobiologin Donna Duckworth, die mit einer Arbeit über d'Herelle und Twort bereits in den 1970er Jahren an die Phagentherapie erinnerte (vgl. Absch. 2.4.5), hat in jüngerer Zeit zusammen mit Paul Gulig tierexperimentell die hohe Wirksamkeit spezifischer Phagen gegen diese Bakterien nachgewiesen (vgl. Cerveny 2002; Duckworth 2002). Loessner (1997: 32 f.) wiederum untersucht und entwickelt molekularbiologische Methoden, um neue Ansätze für den Schnelldiagnose und die Elimination von pathogenen Bakterien in Lebensmitteln zu finden, etwa zur Vernichtung von Listerien auf der Oberfläche von Käse.

5.6.2 Der Schutz von Pflanzen

Weit ausserhalb des humantherapeutischen Feldes liegt die Phagenbehandlung von Tomaten, bei denen ein bakterieller Erreger eine oberflächliche Fleckenbildung auslöst (Flaherty 2000). Dies trifft auch für ein neuseeländisches Projekt zu,²¹⁸ das die Phagenbehandlung von Mehltau bei Walnusspflanzen zum Ziel hat. Diese erfolgreich verlaufenen und teilweise bereits kommerzialisierten Untersuchungen sollen hier nicht weiter besprochen werden, da sie nicht zum Themenbereich der Phagentherapie gehören.

²¹⁷ Diese Bakterien finden sich in Algen und treten zuweilen in Austern in sehr hoher Konzentration auf. Beim Verzehr roher Muscheln besteht, bei entsprechender immunologischer Veranlagung, die Gefahr einer zwar seltenen, aber oft tödlich verlaufenden Intoxikation. Ein Vergleich der Effizienz der Phagen mit jener der heute noch üblichen Antibiotika bei der Entkeimung der Austern steht noch aus, doch hoffen die Forscher einen Weg zu einer sicheren und preisgünstigeren Dekontaminierung von Austernkulturen gefunden zu haben.

²¹⁸ Vgl. McNeil, D. L. (2001): "Bacteriophages: a potential biocontrol agent against walnut blight"; Internet-Link: http://www.hortnet.co.nz/publications/nzpps/proceedings/01/01_220.pdf [Stand 2004-02-25].

5.6.3 Die Dekontamination von Oberflächen

Die Desinfektion von mit Viren kontaminierten Oberflächen stellt noch immer ein großes Problem dar. Die spanischen Mikrobiologen Abad et al. (1997) wiesen bereits 1997 nach, dass Bakteriophagen von *Bacteroides fragilis* im Vergleich zu synthetischen Desinfektionsmitteln eine einfache, kostengünstige und verlässliche Desinfektionsmethode darstellen können. Einige Biotechnologie-Unternehmen erhoffen sich eine rasche, gegenüber der klinischen Verwendung weniger aufwendige kommerzielle Erschließung solcher nicht-therapeutischer Konzepte, die hier ebenfalls nicht weiter vertieft werden sollen.

Teil 3: Die Perspektiven

Im letzten Hauptteil geht es um die Frage, ob und unter welchen Voraussetzungen eine Durchsetzung und Anerkennung der Phagentherapie möglich sein könnte. Dazu wird zunächst das Umfeld der aktuellen Neubewertung betrachtet, um dann vor diesem Hintergrund die besonderen Probleme zu besprechen, die sich mit der ungewissen Verwirklichung dieser Therapiemethode verbinden.

6 Umfeld und Rahmenbedingungen

Die medizinisch-therapeutischen Potentiale der Phagen sind, auch wenn sie manche noch so sehr begeistern, nicht ausreichend, um das Verfahren schon heute in der modernen Gesundheitsversorgung zu berücksichtigen. Eine erfolgreiche Durchsetzung und Anerkennung hängt auch von Faktoren ab, die ausserhalb des unmittelbaren Einflussbereichs der Initianten einer Rückkehr der Phagentherapie liegen. Von den Grundproblemen bei der Etablierung der Phagentherapie werden im Folgenden drei besprochen: die Frage der medizinischen Notwendigkeit, die Rolle der Arzneimittel-Gesetzgebung und die Sicht der pharmazeutischen Industrie. Die eingehende Besprechung einzelner Sachverhalte zeigt auf, dass für die Durchsetzung der Phagentherapie als ein medizinisches Verfahren nicht nur ihre wissenschaftliche Bewertung massgebend sein wird.

6.1 Die Antibiotika-Resistenz

Einführung

Die Meinungen über die Tragweite des Resistenzproblems gehen in Fachkreisen auseinander; zudem wurde erst in jüngster Zeit damit begonnen, die genaue Situation und den Umfang bakterieller Resistenzen durch statistische Erhebungen in Erfahrung zu bringen.²¹⁹ Zu diesem Zweck hat beispielsweise das weltweit einflussreiche amerikani-

²¹⁹ Der Spitalhygieniker Beat Schmid vom Kantonsspital Schaffhausen gibt zu verstehen, dass ihm bis heute keine statistischen Daten über nicht mehr zu behandelnde bakterielle Infektionen bekannt sind. Auch der Infektiologe Martin Täuber von der Universität Bern kennt keine entsprechenden Daten und hält es für schwierig, auf diese grundsätzliche Frage eine Antwort zu finden (E-Mails von B. Schmid und M. Täuber an den Verf.; 26. November 2003).

sche Zentrum für Krankheitskontrolle und -vorbeugung (*Centers for Disease Control and Prevention*; CDC) mehrere Initiativen in die Wege geleitet.²²⁰

6.1.1 Die Grundlagen

Resistenzentstehung

Bakterien können über eine natürliche Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika verfügen. Man spricht in diesem Fall von Substanzen mit Lücken in ihrem Wirkspektrum. In der Regel aber entsteht Resistenz auf anderem Wege, nämlich über Selektionsvorgänge nach häufigem Gebrauch von Antibiotika. Problematisch sind dabei vor allem die sogenannten Breitband-Antibiotika, die hauptsächlich in der empirischen Therapie breite Verwendung finden, da sie bei mehreren Erregern eine zuverlässige Wirkung zeigen. Die Breitband-Antibiotika standen, vor allem aus kommerziellen Erwägungen, über Jahrzehnte im Vordergrund der antibakteriellen Wirkstoffforschung; heute sind sie umstritten, da sie wegen zu häufiger²²¹ oder unsachgemässer empirischer Anwendung das Auftreten von Resistenzen begünstigen und darüber hinaus die natürliche Bakterienflora des Organismus erheblich beeinträchtigen. Bakterien können allerdings auch durch Mutation eine Resistenz erwerben, und zwar entweder primär, d. h. spontan ohne Kontakt mit einem Antibiotikum, oder aber sekundär, also durch einen äusseren Einfluss erworben und bedingt, z. B. durch eine Veränderung der Bakterien-DNA an einer einzelnen Stelle, der sogenannten spontanen Punktmutation. Diese ist häufig die Folge einer zu niedrigen Dosierung, etwa bei unsachgemässer Einnahme des verordneten Medikaments durch den Patienten. In den mutierten Bakterien bindet sich das Antibiotikum schlechter an das Enzym, das blockiert werden soll, womit die Mutanten über einen Überlebensvorteil verfügen. Auf diesem Wege können auch Phagen aufgrund ihrer spezifischen Wirtsbeziehung zum Bakterien zur Entstehung einer Resistenz beitragen.²²²

²²⁰ Vgl. CDC: Public Health Action Plan; Internet-Link: <http://www.cdc.gov/drugresistance/action-plan/aractionplan.pdf> [Stand 2004-02-24].

²²¹ Nach Einschätzung des Mikrobiologen Gerhard Eich sind 20 bis 50 % der im Krankenhaus oder in der ambulanten Praxis verschriebenen Antibiotika unnötig (vgl. „Wenn Antibiotika nicht mehr wirken“, in: *Neue Zürcher Zeitung*, 14. August 2002).

²²² Gelegentlich wird eine Resistenzeigenschaft durch genetische Substanzen (Plasmide) oder noch nicht aktive Phagen-Gene (Prophagen), die sich ausserhalb des bakteriellen Chromosoms befinden, bestimmt und übertragen (Schmid 2002: 36). Plasmide – und damit der durch sie bestimmte Resistenzmechanismus – können selbst zwischen Bakterien unterschiedlicher Spezies übertragen werden. Das Enzym *Betalaktamase*, das Penizillin inaktiviert, stammte ursprünglich von Staphylokokken, konnte aber vor kurzem auch in Enterokokken nachgewiesen werden. Die Resistenz selbst kann auf verschiedene Wege entstehen. Oft ist sie eine Folge von bestimmten Enzymen, die das Antibiotikum inaktivieren, oder das Resultat einer strukturellen Veränderung im Bakterium, die verhindert, dass ein Antibiotikum sich an

Verbreitung und Massnahmen

Die verbreitete Vorstellung, ein Antibiotikum könne in einer einzelnen Bakterienzelle eine Resistenz auslösen, ist nicht richtig. Vielmehr vernichten Antibiotika die empfindlichen Keime, wodurch sich die (bereits) resistenten Bakterien, die über einen Vorteil verfügen, rasch vermehren. Resistenzen nehmen folglich unter dem Einfluss eines Wirkstoffes und des von ihm auf die Bakterien ausgeübten Selektionsdrucks sprunghaft zu, wobei es sogar zu einer epidemischen Resistenzausbreitung kommen kann (Henschler 1998: 682). Hoch resistente Bakterienpopulationen sind vor allem dort verbreitet, wo Antibiotika Anwendung finden, etwa in Einrichtungen im Pflegebereich.²²³ Doch nicht jeder, der resistente Keime in sich trägt, wird krank. Manche resistente Bakterien werden besonders leicht unter Kindern und jungen Erwachsenen verbreitet.²²⁴

Resistenzen entwickeln sich proportional mit der Verwendung der Antibiotika. Zu den Leitregeln für die Antibiotika-Therapie gehört daher die strikte Empfehlung, jeden unnötigen Einsatz zu vermeiden und nach Möglichkeit vor der Behandlung den mikrobiellen Erreger genau zu bestimmen. Doch diese Bemühungen reichen nicht aus, um die Resistenzproblematik einzudämmen. Aus diesem Grund hat das amerikanische Zentrum für Gesundheitsüberwachung CDC seine umfangreichen Initiativen zur Bekämpfung und Prävention lanciert, um zusätzlich mit Aufklärungskampagnen das Bewusstsein in der breiten Bevölkerung zu stärken, die Grundlagenforschung und präventive Massnahmen zu fördern und regional die Verbreitung der Resistenz aufgrund ausführlicher Datenerhebung zu dokumentieren.

Jede Mutation, die das Überleben eines Bakteriums in der Gegenwart eines Antibiotikums begünstigt, entwickelt rasch einen beherrschenden Einfluss. Der leichtfertige Umgang mit Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin hat zusammen mit der inhärenten Befähigung der Bakterien zur raschen Anpassung die Resistenzproblematik in jüngster Zeit erheblich verschärft. Zwar wurde schon vor Jahrzehnten eine allgemeine Zunahme der Resistenz festgestellt, etwa bei Tuberkulose, Gonorrhö und Mittelohrinfektionen, doch heute wird die Situation insbesondere bei den nosokomialen Infektionen, die nach jüngsten Aussagen der CDC alleine in den USA jährlich kumulati-

die Bakterienzelle zu binden vermag (vgl. Hahn 2001: 822). Gelegentlich kommt es beim Zusammenwirken mehrerer Mechanismen zu einer sogenannten Multiresistenz gegen verschiedene Antibiotika, die sich öfters an eine vorangegangene einfache Resistenz anschliesst.

²²³ Man spricht von nosokomialen Infektionen, hergeleitet aus dem Begriff *Nosocomium*; griechisch *nosos* = Krankheit, *komeo* = ich pflege.

²²⁴ Vgl. „Wir hatten schon erste Infektionen“, in: *Tages-Anzeiger*, 11. Dezember 2003.

ve Kosten in Höhe von 30 Milliarden US\$ verursachen, von Fachleuten als dramatisch eingeschätzt.²²⁵

Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen wird oft mit der medizinischen Qualität in Verbindung gebracht, obschon nicht alle der verursachenden Faktoren zu beeinflussen sind. Die Zunahme dieser Infektionen und das erneute Auftreten von bakteriellen Erkrankungen, die bisher als kontrollierbar galten, hat auch damit zu tun, dass die Bevölkerung immer älter wird und sich überdies die sogenannten Immunschwäche-Erkrankungen häufen. Auch medizinische Interventionen können zu Infektionen führen (vgl. Troillet 2001). Bis zu 10 % der Patienten erwerben während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus eine Infektion. In Altersheimen ist ihre Häufigkeit sogar noch wesentlich höher. Die Kostenfolge für den Gesundheitsbereich dürfte erheblich sein, auch wenn dazu verlässliche gesundheitsökonomische Daten noch weitgehend fehlen.

Häufigkeit

Immer mehr infektiologische Probleme sind mit der Resistenzbildung verbunden.²²⁶ Man geht davon aus, dass zwei, drei Jahre ausreichen, um eine bakterielle Resistenz gegen ein neues Molekül zu entwickeln (Colbert 2002: 6). Heute zeigt Penizillin – bei dem schon 1945 erstmals eine Resistenz beobachtet wurde – bei 80 % der Staphylokokken keine Wirkung mehr.²²⁷ Besonders bedrohlich ist die Situation bei *Staphylococcus aureus*. Gegen diese Form der Staphylokokken steht die Nebenform des Penizillins, *Methicillin*, zur Verfügung. Zunächst wurden resistente Stämme (=MRSA) nur im Krankenhausbereich beobachtet. Heute sind im Universitätsspital Genf bereits 30 % der isolierten Bakterien Methicillin-resistent.²²⁸ Das Antibiotikum Vancomycin gilt in diesen Fällen als einziges noch verfügbares Mittel der letzten Wahl, doch inzwischen sind in Japan und in den USA Vancomycin-Resistenzen auch ausserhalb von Krankenhäusern aufgetreten, die auch den Erreger *Enterococcus faecium* und andere Enterokokken betreffen können. Der Infektiologe Nicolas Troillet rechnet damit, dass Fälle mit Methicillin-resistenten Staphylokokken in der Schweiz bald auch ausserhalb von Spitälern festzustellen sein werden. Er vermutet, dass die Erreger einen Weg gefunden haben, um resistent und zugleich virulenter zu werden. Viele dieser MRSA-Keime, so

²²⁵ Vgl. American College of Physicians: "Emerging antibiotic resistance"; Internet-Link: <http://www.acponline.org/ear/factsfigs.htm> [Stand 2004-02-24].

²²⁶ Vgl. Panknin: „Klinische Bedeutung und Prävention multiresistenter Erreger im Krankenhaus und in der Intensivmedizin“; Internet-Link: http://www.medizinimdialog.com/midsi_02/klinischebed.html [Stand 2004-02-24].

²²⁷ Vgl. „Wenn Antibiotika nicht mehr wirken“, in: *Neue Zürcher Zeitung*, 14. August 2002.

²²⁸ Vgl. ebd.

Troillet, tragen Gene, die dazu führen, dass sich die Staphylokokken leichter verbreiten.²²⁹ Nach einer Darstellung der CDC²³⁰ zeigt Penizillin in den USA bei 30 % der Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* keine Wirkung mehr, während bei der Tuberkulose – vor allem im Zusammenhang mit Aids – eine Resistenzentwicklung beobachtet wird, die mehrere Wirkstoffe mit einschliesst (*multidrug resistance*). Die Resistenzbildung gegen die häufigsten Erreger, zu denen *Shigella dysenteriae*, *Campylobakter*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* und *Salmonella* gehören, hat sich dramatisch erhöht, und auch in Europa sind bereits sogenannte “Superbugs“ festgestellt worden, die gleich mehreren Wirkstoffen wie *Ampicillin*, *Tetrazyklin* und *Streptomycin* zu widerstehen vermögen.

Die Hoffnung auf neue Antibiotika

Lange Zeit ging man davon aus, dass die fortlaufende Entwicklung neuer, noch wirksamerer Substanzklassen die Resistenzproblematik beherrschbar machen würde, doch bereits seit den 1980er Jahren es in der Erforschung der Antibiotika nur noch zu wenigen wirklichen Durchbrüchen gekommen (vgl. Tabelle 5).²³¹

Tabelle 5: Die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen²³²

1940–1950	1951–1960	1961–1970	1971–1980	Nach 1990
Neomycin	Fusidic acid	Nalidixic acid	Imipenem	Betalactame
Cephalosporin	Kanamycin	Tobramycin	Ciprofloxacin	Quinolone
Tetrazyklin	Rifampicin	Gentamycin	Aztreonam	Macrolide
Framycetin	Vancomycin	Lincomycin	Clindamycin	
Polymyxin	Cycloserine	Spectinomycin	Trimethoprim	
Chloramphenicol	Novobiocin			
Bacitracin	Spiramycin			
Streptomycin	Erythromycin			
Penizillin				
Sulfonamide				

²²⁹ Vgl. „Wir hatten schon erste Infektionen“, in: *Tages-Anzeiger*, 11. Dezember 2003.

²³⁰ Vgl. CDC: “Antibiotic Resistance, Facts“, Internet-Link: http://www.cqh.org/whatwedo_advance_sas2.html [Stand 2004-02-24].

²³¹ Mit neuen Entwicklungsprodukten verbinden sich zudem oft übertriebene Hoffnungen. Inzwischen belegen erste Berichte aus den USA sogar eine Resistenz bei *Linezolid*, das zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidonen, gehört, mit der sich zunächst viele Hoffnungen verbunden hatten. 2003 kam es nach Verabreichung von Linezolid bei einer Vancomycin-Resistenz zu einem Todesfall. Auf ein Sensitivitäts-Screening hatte man verzichtet; das viel versprechende Mittel war empirisch verordnet worden (Moellering 1999; vgl. auch Potoski 2002).

²³² Vgl. WHO; Internet-Link: <http://www.quarks.de/antibiotika/04.htm> [Stand 2004-03-15].

6.1.2 Die Bewertung des Resistenzproblems

Infektionskrankheiten sind heute weltweit die häufigste Todesursache. Nach einer Darstellung des Verbandes der amerikanischen Pharmaunternehmen (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*; PhRMA) waren von 52 Millionen Todesfällen im Jahre 1996 17 Millionen durch Infektionen verursacht worden.²³³ Jährlich sterben über 2 Millionen Amerikaner an nosokomialen Infektionen; bei schätzungsweise 14.000 dieser Fälle zeigten im Jahre 2000 Antibiotika überhaupt keine Wirkung mehr.²³⁴ Inzwischen ist von 90.000 Patienten die Rede, die jährlich in den USA an nicht mehr zu behandelnden Infektionskrankheiten sterben (Häusler 2003: 40). Von den Wirkstoffen zur Verwendung bei Infektionskrankheiten, die sich heute in Entwicklung befinden, stellen längst nicht alle Innovationen im engeren Sinne dar: Bei zahlreichen Präparaten handelt es sich vielmehr um bereits bekannte chemische Verbindungen, deren Zubereitung oder Darreichungsform aus patentrechtlichen Gründen verändert oder für eine verbesserte Wirkung optimiert wurden, oder aber um neue Kombinationen herkömmlicher Wirkstoffe. Immunmodulatoren, die antiinfektive Präparate in ihrer Wirkung unterstützen, sind in dieser Zahl ebenfalls enthalten.

Die Wahrnehmung in der Öffentlichkeit

Obschon die Zahl der Veröffentlichungen zur Resistenzproblematik unüberschaubar gross geworden ist und weltweit mit aufklärenden Initiativen der Versuch unternommen wird, das Bewusstsein für einen sorgsameren Umgang mit Antibiotika zu schärfen, kann nicht die Rede davon sein, dass der Resistenzfrage eine auch nur annähernd ähnliche Aufmerksamkeit zuteil wird wie etwa der im Frühjahr 2003 aufgetretenen viralen SARS-Epidemie. Die Gründe hierfür sind unklar. Viel dürfte damit zusammenhängen, dass – im Vergleich zu viralen oder bakteriellen Epidemien – nur wenige Patienten eine vollständige Antibiotika-Resistenz zeigen und sich jeder Fall anders präsentiert. Die Betroffenen werden weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit und, je nach Schweregrad, mit unterschiedlichen Massnahmen begleitet.

McGowan weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die sich der Resistenzproblematik annehmenden Programme von durchaus unterschiedlichen Wahrnehmungen, Interessen und Zielsetzungen geprägt werden (McGowan 2001: 287). So können

²³³ Vgl. PhRMA survey: "Weapons against infectious diseases"; Internet-Link: <http://www.phrma.org/newmedicines/resources/2002-04-03.56.pdf> [Stand 2004-02-24].

²³⁴ Vgl. National Health Council; Internet-Link: http://www.nationalhealthcouncil.org/programs/dr_b.pdf [Stand 2004-02-24].

pharmazeutische Unternehmen die schwächer werdende Wirkung eines bestehenden Präparates bereits zum Anlass nehmen, dieses durch ein neues, hochwirksames, aber aus Sicht der Kliniker (noch) nicht notwendiges Antibiotikum zu ersetzen. Auch die Wahrnehmung des Problems durch die Ärzte hängt von der jeweiligen Aufgabe ab: So kann die Sichtweise des im Krankenhaus tätigen, mit der Resistenzproblematik direkt konfrontierten Arztes erheblich von der des Allgemeinpraktikers abweichen, der sich verpflichtet sieht, seinen Patienten optimal zu versorgen, und ihm daher rasch und folglich empirisch ein möglicherweise aus Sicht der Hygieniker problematisches Antibiotikum verschreibt.

Resistenzmanagement

In der Beurteilung der Tragweite der Antibiotika-Resistenz²³⁵ und in der Bewertung der vorgeschlagenen Lösungsansätze gehen die Meinungen der Experten auseinander. Eine Mehrheit scheint der Auffassung zu sein, dass diese Problematik vor allem im besonders risikobehafteten Krankenhausbereich mit einem konsequenten Resistenzmanagement beherrschbar ist. Resistenzmanagement heisst: ein sorgsamer, zurückhaltender Umgang mit Antibiotika und spezielle, rigoros zu befolgende Hygienemassnahmen. Zahlreiche Experten, darunter viele Spitalhygieniker, gehen davon aus, dass sich das Problem in erster Linie durch einen zurückhaltenden Gebrauch von Antibiotika weitgehend kontrollieren lässt. So ist es vor kurzem dem Schaffhauser Kantonsspital gelungen, mit konsequenten Richtlinien, Mitarbeiterschulungen, regelmässigen Erhebungen und Beratungen Wirkstoffresistenzen zu verringern. Dazu wurden Antibiotika, bei denen konkrete Hinweise auf Resistenzbildung beobachtet wurden, für geraume Zeit durch Alternativen ersetzt, worauf die Bakterienstämme erneut eine Empfindlichkeit gegen das vorübergehend aus der Spitalapotheke verbannte Antibiotikum entwickelten.²³⁶ In eine ähnliche Richtung weisen die Überlegungen von Troillet,

²³⁵ Der amerikanische Mikrobiologe McGowan macht deutlich, dass auch die Gesamtkosten der Resistenzfälle insbesondere von Seiten der Behörden noch zu wenig beachtet werden und die Methoden zu ihrer Erfassung noch unzureichend sind (McGowan 2001: 290 f.). Er räumt dabei ein, dass die Vielzahl der kostenrelevanten Aspekte eine wirtschaftlich zutreffende Bewertung der Problematik erschwert. Diese reichen von den Ausgaben für die Entwicklung neuer Antibiotika, die wirkungslos gewordene Substanzen ersetzen sollen, bis zu den zahlreichen Massnahmen zur Prävention, Diagnostik und Überwachung (McGowan 2001: 288 f.). Die öffentliche Gesundheitspolitik ist zunehmend aufgefordert, nicht nur eine kurzfristige Kosten-/ Nutzenrechnung mit der spezifischen therapeutischen Verwendung eines Antibiotikums zu verbinden, sondern zugleich – zumindest ansatzweise – zu untersuchen, welche (weitaus höheren) Folgekosten sich mit einer unsachgemässen oder zu extensiven Nutzung des entsprechenden Mittels verbinden (McGowan 2001: 287).

²³⁶ Vgl. „Kampf gegen Antibiotika-Resistenz“, in: *Sonntagszeitung*, 12. Oktober 2003.

der sich von einem bedachtsamen Umgang mit Antibiotika ein Verschwinden der MRSA erhofft.²³⁷

6.1.3 Technische Lösungsansätze

Grosse Hoffnungen im Kampf gegen die Resistenz verbinden sich mit neuen Forschungsansätzen²³⁸ auf dem Feld der Molekularbiologie und der Biochemie (vgl. Moellering 2003). Dazu gehören molekulare Diagnostikverfahren zur Bestimmung resistenter Keime, die Erforschung und Erklärung der genetischen Grundlagen der Resistenzbildung und die Entwicklung von Methoden, um die Resistenz wieder aufzuheben. Die industrielle Forschung sieht in der gezielten Entschlüsselung einzelner Gene oder Gensequenzen eine vielversprechende Möglichkeit, künftig rasch eine grosse Zahl synthetischer Verbindungen auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin überprüfen zu können. Dazu trägt auch die junge Disziplin der Bioinformatik bei, die in der genetischen Sequenzanalyse zu einem systematischen Instrument bei der Arzneimittel-evaluation zu werden verspricht. Von der bereits weit fortgeschrittenen Decodierung einer Vielzahl mikrobieller Genome erhofft man sich zudem zukunftsweisende Ansätze zur Verhinderung oder Auflösung einer bakteriellen Resistenz. Bereits gut untersucht sind Konzepte, die den Resistenzprozess innerhalb der Bakterienzelle zu unterbrechen versuchen. Im Vordergrund des Forschungsinteresses steht die Suche nach Substanzen, die die sogenannten Efflux-Pumpen inaktivieren, die den antibiotischen Wirkstoff aus den dadurch resistent gewordenen Bakterienzellen entfernen (vgl. Chopra 2002).

Zu den interessanten, wenn auch bestenfalls mittelfristig zu realisierenden Möglichkeiten gehört auch die vor allem für die Prävention von Infektionskrankheiten vielversprechende Idee, hemmende Substanzen für jene bakteriellen Gene oder Gensequenzen zu finden, die für deren krankmachende Wirkung ausschlaggebend sind. Zu den erst ansatzweise untersuchten Möglichkeiten gehören überaus hoch gespannten Versprechungen der jungen Disziplin der Nanotechnologie,²³⁹ die durch die gezielte Handha-

²³⁷ Vgl. „Wir hatten schon erste Infektionen“, in: *Tages-Anzeiger*, 11. Dezember 2003.

²³⁸ Auch konventionelle Verfahren der Wirkstofffindung haben ihre Bedeutung bis heute beibehalten. Mit den Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie werden noch immer neue synthetische Verbindungen identifiziert, die in mikrobiologischen Testverfahren eine Wirkung zeigen. Die chemische Modifikation bestehender Wirkstoffe gehört noch immer zu den gängigen Strategien bei der Suche nach neuen Antibiotika.

²³⁹ Es herrscht noch wenig Einigkeit darüber, was der Begriff ‚Nanotechnologie‘ abdeckt. Er bezieht sich meistens auf Strukturen, die zu klein sind, um makroskopisch definiert, aber zu gross, um im molekularen Bereich angesiedelt werden zu können (Fischer 2003: 215). Obschon sich die Nanotechnologie noch in der Anfangsphase der industriellen Nutzung befindet, sind Finanzkreise der Ansicht, dass diese Diszip-

bung von Atomen und Molekülen winzige mechanische Werkzeuge schaffen will, die unter anderem Prozesse im Organismus zu beeinflussen vermögen.

6.2 Die Grundlagen der Arzneimittelforschung

Präparate, die therapeutische Phagen enthalten, werden als Heilmittel betrachtet; ihre allfällige Zulassung hängt damit davon ab, inwieweit sie den gesetzlichen Richtlinien zu entsprechen vermögen. Die Zuordnung medizinischer Phagen zu den Arzneimitteln hat zur Folge, dass ihr Entwicklungsaufwand jenem der pharmazeutischen Präparate entsprechen wird. Die Grundlagen dazu werden in den folgenden Abschnitten dargelegt. Ihre Relevanz erschliesst sich durch die Gegenüberstellung mit der Idee, auf diesem komplexen, weitgehend regulierten Feld der Herstellung von Heilmitteln ein neues, im Westen völlig unbekanntes Verfahren einführen zu wollen. Die besonderen Probleme, die sich dabei der konkreten Realisierung der Phagentherapie entgegenstellen, werden in Absch. 7 besprochen.

6.2.1 Phasen der Entwicklung

Die Suche nach neuen Wirkstoffen erfolgt in den organisatorisch meist getrennten Bereichen Forschung und Entwicklung (=F&E).²⁴⁰ Die interdisziplinär ausgerichtete Forschung befasst sich mit der Entdeckung neuer, natürlicher oder synthetischer Substanzen, die eine für eine Therapie möglicherweise interessante biologische Wirkung zeigen. In manchen Fällen bleibt der Wirkmechanismus aber zunächst noch verborgen. Während dieser präklinischen Phase werden die pharmakologischen und toxiologischen Eigenschaften einer neuen Substanz im Tiermodell erforscht und ihre Sicherheit eruiert. Zugleich beginnt die technische Entwicklung einer geeigneten Arzneiform. Nach Abschluss der präklinischen Phase, die sich an internationalen Regeln auszurichten hat, gelangt die Substanz in die klinische Entwicklung, die von noch strengeren Auflagen bestimmt wird. Zuvor wird abgeklärt, ob sich der Schritt in die äusserst kostspielige Phase der klinischen Entwicklung gemessen an den Marktaussichten wirtschaftlich rechtfertigen lässt.

lin die Erfolge der Mikroelektronik und Biotechnologie noch übertreffen wird (vgl. „Nanotechnologieaktien sind ein Spiel mit dem Feuer“, in: *Finanz und Wirtschaft*, 21. April 2004).

²⁴⁰ Für Takuji Hara (2003: 33) setzt sich der Prozess von F&E aus heterogenen Elementen zusammen. Diese wiederum entstammen verschiedenen Fachdisziplinen, die sich eigener Strukturen und Materialien bedienen. Hinzu kommen, so Hara, von aussen auf die Forschung und Entwicklung einwirkende Gegebenheiten.

Die klinische Entwicklung erfolgt in genau definierten Abschnitten: In Phase I werden die Verträglichkeit und das pharmakologische Profil einer Substanz bei gesunden Probanden ermittelt. Anschliessend wird in Phase II die für eine Wirksamkeit ausschlaggebende Dosierung und die Verträglichkeit an 100 bis 500 Patienten in Erfahrung gebracht. Erst in der sehr ausführlichen Phase III, die an mehreren Orten und ohne direkten Einfluss der Herstellerfirma stattfindet, wird die Substanz an einer ausreichend grossen Zahl von Patienten getestet.²⁴¹ Die Untersuchungen in Phase II und III haben unter kontrollierten Bedingungen zu erfolgen, wobei die neue Wirksubstanz gegen ein Scheinpräparat und/oder gegen vergleichbare Präparate getestet wird. Phase IV beginnt erst nach der behördlichen Zulassung eines Präparates und dokumentiert die Alltagserfahrungen mit dem neuen Arzneimittel. Selbst hier noch kann es zu unliebsamen Zwischenfällen kommen, die zu einem Entzug der Zulassungsgenehmigung führen können, denn statistisch und therapeutisch relevante Vorkommnisse sind nicht selten erst bei einer Patientenzahl von 10.000 oder mehr zu erwarten. Bis zur Zulassung und Markteinführung eines neuen Wirkstoffes verstreichen nicht selten zwölf Jahre und mehr.²⁴² Von 5.000 bis 10.000 Wirkstoffen, die sich in einer frühen präklinischen Phase befinden, reift höchstes einer zu einem marktfähigen Produkt (vgl. Schmid 2002: 272). Von den Substanzen wiederum, die in die klinische Entwicklung gelangen, erreichen lediglich 10 % den Markt.

In den 1990er Jahren beliefen sich die Kosten für einen neuen Wirkstoff auf über eine halbe Milliarde Schweizer Franken²⁴³ (vgl. Hara 2003: 21). Inzwischen spricht der Verband der Europäischen Pharmazeutischen Industrie (EFPIA) bereits von durchschnittlichen Entwicklungskosten von 500 bis 600 Millionen Euro. Nach Darstellung der Vereinigung der amerikanischen Pharmahersteller (PhRMA) wurden im Jahre 2001 von ihren Mitgliedsfirmen über 30 Milliarden US\$ für Forschung und Entwicklung ausgegeben.²⁴⁴

²⁴¹ In Phase III sind in der Regel 1000 bis 5000 freiwillige Patienten involviert. Zum Vergleich: Die polnischen Veröffentlichungen zur Phagentherapie von Slopek in den 1980er Jahren, auf die man sich bei der aktuellen Rückbesinnung auf die Phagentherapie beruft, bezogen sich auf kaum mehr als 500 Fälle, die zudem unterschiedliche Infektionen und Anwendungen betrafen.

²⁴² Vgl. EFPIA: "Sustaining research&development"; Internet-Link: http://www.efpia.org/2_indust/financ_2.htm [Stand 2004-02-24].

²⁴³ Ende der 1990er Jahre investierte F. Hoffmann-La Roche für ein Produkt gegen Fettleibigkeit bis zur Markteinführung über 700 Millionen Franken. Auf dem Markt vermochte es sich jedoch nicht durchzusetzen.

²⁴⁴ Vgl. PhRMA; Statistik; Internet-Link: <http://www.phrma.org> [Stand 2004-02-24].

Die einzelnen Entwicklungsschritte und die mit ihnen verbundene Auswertung der Ergebnisse sind mit einem umfangreichen Auflagenkatalog verbunden, der sich heute weitgehend an den immer strenger werdenden Auflagen der amerikanischen Zulassungsbehörde für Lebensmittel und Medikamente (*Food and Drug Administration*; FDA) ausrichtet.

6.2.2 Strategien der Forschung

Noch immer werden neue Wirkstoffe häufig nach dem Prinzip ‚Versuch und Irrtum‘ entdeckt (vgl. Drews 1998: 148 f.). Die Suche nach Enzymhemmern und Rezeptorantagonisten wird deshalb als halbrationales Vorgehen bezeichnet, da empirische Annahmen, rationale Überlegungen und spekulative Vermutungen erst im biologischen Versuch überprüft werden können. Diese Forschungsstrategie hat das blinde Screening, das vor allem in der frühen Antibiotika-Forschung verbreitet war, weitgehend ersetzt. Das wahllose Austesten unterschiedlicher Verbindungen führte in vielen Fällen lediglich zu Leitsubstanzen, die in eine vielversprechende Richtungen wiesen (Drews 1998: 149). Von ihnen wurden dann leicht abgewandelte Versionen chemisch synthetisiert und auf ihre Fähigkeit hin getestet, bestimmte Stoffe im Körper zu binden. Unter Verwendung moderner Techniken ersetzt nun die systematische und analytische Suche Schritt für Schritt die empirische und mit vielen Zufälligkeiten verbundene Wirkstoffsuche. Moderne Hochdurchsatz-Roboter können Hunderttausende von Substanzen in kurzer Zeit testen und interessante Versionen zielgerecht herausfiltern. Nur wenige Stoffe gelangen in die engere Auswahl; ihre Wirkung wird zunächst in Zell- und Organkulturen geprüft. Stoffe, die den Anforderungen genügen, werden anschließend patentiert und im chemischen Aufbau optimiert. Ein besonders zukunftsweisender Ansatz der Arzneimittelentwicklung (das sogenannte *rational drug design*) nutzt die Möglichkeiten der Proteinchemie und Genomsequenzierung. Auf diese Weise ist immer mehr über die dreidimensionale Struktur von körpereigenen Proteinen bekannt, die als Angriffspunkt für neue Wirkstoffe dienen könnten. Hilfreich sind dabei auch Wirkstoffdatenbanken, die dank der Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie Tausende neuer Substanzen enthalten. Die moderne Arzneimittelentwicklung wird von den Fortschritten in der Genomanalyse unterstützt. Mit den aus der Gensequenzierung und Genkartierung (*functional genomics*) gewonnenen Informationen hofft man, die Zahl

der therapeutisch relevanten Angriffsziele (=targets)²⁴⁵ für Wirkstoffe im menschlichen Organismus von heute 500 auf bis zu 10.000 zu erhöhen. Die junge Disziplin *Pharmacogenomics* beschäftigt sich dabei mit der Frage, wie das Erbmateriale eines Individuums dessen Reaktion auf Wirkstoffe beeinflusst. Auf diesem Wege glaubt man, Arzneimittel mit geringeren Nebenwirkungen entwickeln zu können.

6.2.3 Innovation und Wirtschaftlichkeit

Der Marktwert eines Arzneimittelherstellers hängt von der Beurteilung seiner Produktpalette (=Pipeline) ab, wobei man sich von Produkten, denen moderne Verfahren zugrunde liegen, einen besonderen Innovationsgrad und damit einen hohen Marktwert verspricht. Zu einem wichtigen, wenn auch umstrittenen Mass ist in diesem Zusammenhang die Befähigung eines Unternehmens zum Generieren sogenannter *blockbuster* geworden: Darunter versteht man pharmazeutische Präparate mit einem jährlichen Umsatz von über 1 Milliarde US\$.²⁴⁶ Als Folge dieser wirtschaftlichen Entwicklung geraten Krankheiten, die weniger grosse Umsätze versprechen, immer mehr aus dem Blickfeld der Forschungsstrategien der pharmazeutischen Unternehmungen. Um dieser Entwicklung zu begegnen, wurden unter anderem von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA spezielle Programme²⁴⁷ ins Leben gerufen, welche die Entwicklung von Wirkstoffen zur Therapie seltener Krankheiten (‚Waisen-Medikamente‘, *orphan drugs*) fördern und deren Herstellern unter anderem steuerliche Erleichterungen oder exklusive Patentrechte gewähren sollen (vgl. Drews 1998: 28f.).

In den USA gilt ein Wirkstoff als eine *orphan drug*, wenn die Zahl der in Frage kommenden Patienten 200.000 oder weniger beträgt,²⁴⁸ oder wenn diese höher liegt, aber nicht davon auszugehen ist, dass der Ertrag die Entwicklungskosten des Herstellers jemals auszugleichen vermag.²⁴⁹ Die technischen und methodischen Voraussetzungen

²⁴⁵ Mit dem technischen Fachbegriff „Target“ bezeichnet man spezifische Moleküle wie Enzyme oder Rezeptoren, die bei Krankheiten eine bestimmte Rolle spielen. Die meisten Medikamente wirken über die Bindung an ein solches Target.

²⁴⁶ Neuerdings wird noch der Begriff „megabrand“ verwendet (Fischer 2003: 9). Er steht für Produkte, die bereits zwei Jahre nach Markteinführung das Umsatzvolumen von 1 Milliarde US\$ erreichen. Zurzeit gehören drei Produkte in diese Kategorie.

²⁴⁷ Vgl. FDA; Office of Orphan Products Development; Internet-Link: <http://www.fda.gov/orphan> [Stand 2004-02-24].

²⁴⁸ Die Zahl der Patienten, die heute von einer bestimmten Form der Antibiotika-Resistenz betroffen ist, liegt weiter unter dieser Schwelle.

²⁴⁹ Waisen-Medikamente für seltene Leiden sind kostspielig, vor allem, wenn es sich um biotechnisch hergestellte oder gentechnisch modifizierte Produkte handelt. So kostet eine Behandlung mit dem Produkt *Cerezyme*, einem Medikament gegen die seltene Erbkrankheit Morbus Gaucher, im Jahr

zur Auffindung neuer Wirkstoffe haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Die Unternehmen konzentrieren sich angesichts der hohen Entwicklungskosten allerdings immer mehr auf Indikationsgebiete, die nachhaltig bedeutende Erträge versprechen. Falls es gelingen sollte, durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms vermehrt massgeschneiderte Produkte speziell für kleine Patientengruppen zu entwickeln, wird die Zahl der Medikamente sinken, die mit einem weiten therapeutischen Spektrum die erwähnten sehr hohen Erträge erzielen. Der amerikanische Ökonom Bogner beschreibt diese Entwicklung am Beispiel der Breitband-Antibiotika:

But as biotechnology focuses its treatments in order to increase its effectiveness, it also shrinks the size of each patient market. Developing an array of drugs targeted to a specific malady within a range of related illnesses means that a larger number of products will treat what was once treated less effectively with a single product. When considering returns to innovation for this research, one can look at in two ways: either a smaller number of patients will be supporting each single research outcome, or the same number of patients must cover a wider range of research projects. Either way the per-dosage research cost rises (Bogner 1996: 181).

Die Genomforschung soll eine genauere und verlässlichere Wirkstoffsuche ermöglichen und beitragen, die kostspielige Phase der klinischen Prüfung zu verkürzen. Die Ausgaben für Markteinführungen dürften sich dadurch kaum verringern. Die schon heute immensen Ausgaben für die Positionierung eines neuen Präparates im Markt werden angesichts der geradezu unendlichen Anzahl neuer *Targets* und damit neuer Möglichkeiten eher noch weiter ansteigen.²⁵⁰

Bedeutung der Hochtechnologie

Das Schweizer Finanzinstitut *Bank Leu* stellt im Zusammenhang mit der Kostenentwicklung fest: „In Kooperation mit den Biotechnologieunternehmen muss es der Pharmaindustrie gelingen, mit Hilfe der neuesten zur Verfügung stehenden Technologien die Entwicklungszeit von neuartigen Arzneimitteln zu reduzieren“.²⁵¹ Dieses Beispiel

170.000 US\$. Es ist ungewiss, ob Versicherungen solche Kosten künftig vorbehaltlos übernehmen werden. Vgl. Cerezyme. Internet-Link: <http://www.cerezyme.com/home/default.asp> [Stand 2004-04-17].

²⁵⁰ Die von der Biotechnologie verheissungsvoll in Aussicht gestellte Vielfalt an spezifischen Medikamenten steht jedoch noch nicht zur Verfügung. Zudem bedeutet der Kostenfaktor Arzneimittel schon heute ein grosses ökonomisches Problem für den öffentlichen und privaten Gesundheitsbereich, der mit marktregulierenden Massnahmen zur Kostendämpfung auf diese Entwicklung reagiert. In Anbetracht dieser sich verschärfenden Sachzwänge und Interessenkonflikte ist unklar, in welcher Weise sich die pharmazeutische Industrie künftig entwickeln wird. Entscheidend wird in diesem Zusammenhang auch die Beantwortung der von Bogner aufgeworfenen Frage sein, ob die Effizienzsteigerung in der Produktentwicklung, die die Biotechnologie in Aussicht stellt, künftig die im Vergleich zu heute geringeren Erträge hochspezifischer Produkte zu kompensieren vermag (Bogner 1996: 182). Gelingt es im Prozessverlauf der Medikamentenentwicklung nicht, Kosten einzusparen, werden sich die Gesamtkosten für Forschung und Entwicklung weiter erhöhen (vgl. Bogner 1996: 183).

²⁵¹ Vgl. Bank Leu (2001): „Biotechnologie als Hoffnungsträger“; Internet-Link: http://www.leu.com/pdf/pharma_de.pdf [Stand 2003-11-05].

gehört zu den zahlreichen Untersuchungen der Investitionsgesellschaften, die sich hohe Erträge von diesem Industriezweig erhoffen. Kapitalvermittler und Industrie befinden sich in einer erheblichen Abhängigkeit, die eine unabhängige und kritische Bewertung der tatsächlichen wissenschaftlichen Fortschritte eines forschenden Unternehmens erschwert. Die Biotechnologie stellt vor allem solche Lösungen in Aussicht, die eher eine kausale als eine symptomatische Behandlung²⁵² versprechen. Entsprechend forscht man in erster Linie nach Medikamenten, die die Behandlungskosten senken, etwa durch Vermeidung von chirurgischen Eingriffen oder von längeren Krankenhausaufenthalten.

Biotechnologie und Profitabilität

2001 verzeichnete die amerikanische Biotechnologie-Industrie Nettoverluste von rund 5 Milliarden US\$. Das entspricht einer Zunahme von 15 % gegenüber dem Vorjahr. Dieses Ergebnis wird auch mit einer ‚Durststrecke‘²⁵³ in Verbindung gebracht, die eine neue Technologie bis zu ihrem kommerziellen Durchbruch zu bewältigen hat. Die Branche zählt bei den Investoren dennoch zu den Hoffnungsträgern, auch wenn bisher die Profitabilitätsschwelle nicht erreicht worden ist. In ihrem Biotechnologie-Report von 2003 spricht *Ernst&Young*, eine führende Gesellschaft für Finanzberatung, von günstigen Perspektiven, ohne zu erwähnen, dass die Investoren stets davon ausgegangen waren, dass die neue Technologie viel früher die Gewinnschwelle erreichen würde:

Based on the industry's revenue growth, robust pipeline, more efficient product development, and belt-tightening in the face of the current cash crunch, the biotech industry as a whole could reach a major milestone within five years: its first profitable year overall since the industry began more that 25 years ago.²⁵⁴

Zur Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln

Die Entwicklungskosten eines Arzneimittels sind heute ein entscheidender Bewertungsfaktor bei der Einschätzung seiner künftigen Marktfähigkeit. Lange Zeit erschien dieser Aspekt weniger wichtig als die therapeutische Qualität. Inzwischen aber hat die dringliche Notwendigkeit einer Kostendämpfung im Gesundheitssektor die Frage der Wirtschaftlichkeit in den Vordergrund treten lassen. Heute werden Wirkstoffe miteinander verglichen, die denselben therapeutischen Nutzen aufweisen, allerdings unterschiedliche Kosten verursachen. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass nicht alle

²⁵² Symptomatische Behandlungen sind insbesondere bei chronischen Erkrankungen sehr teuer, da sie oft auf Lebenszeit in Anspruch genommen werden.

²⁵³ Vgl. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*; 11. Juni 2002.

²⁵⁴ Vgl. Ernst&Young; The global biotechnology report 2003; Internet-Link: http://www.ey.com/global/content.nsf/US/Media_-_Release_-_06-12-03DC [Stand 2004-04-04].

Vorteile eines neuen Wirkstoffes nach monetären Kriterien zu bemessen sind. Deshalb berücksichtigen GesundheitsökonomInnen neben Kosten/Nutzen-Bewertungen auch Kosten/Wirksamkeits-Einschätzungen. Diese betreffen beispielsweise die lebensrettende oder -verlängernde Wirkung, die nicht bei jedem Produkt einer bestimmten Kategorie gleich ist (Schweitzer 1997: 207 f.).

Die Bewertung der Relation von Kosten und Nützlichkeit ist noch anspruchsvoller, da es um Qualitäten eines Produktes geht, die über seine therapeutische Notwendigkeit hinausreichen, wie etwa eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten, die an einer chronischen Erkrankung leiden. In den USA nehmen aufgrund solcher (nicht standardisierten) Kriterien grosse Institutionen, beispielsweise Patientenversicherungen oder die Verantwortlichen grosser Kliniken, erheblichen Einfluss auf das Umsatzpotential eines neuen Medikamentes, indem sie frei darüber entscheiden, ob es in ihrem Einflussbereich berücksichtigt wird und dadurch auf die erstattungspflichtige Arzneimittelliste (=formulary) der jeweiligen Einrichtung gelangt. Hansen (in: Helms 1996: 329) betont die Schwierigkeiten, die sich bei der Frage der Erstattungspflicht mit einem unbekanntem Verfahren verknüpfen, denn derartige Evaluationen setzen voraus, dass sich eine vorgeschlagene Methode mit den bisherigen Verfahren grundsätzlich vergleichen lässt.²⁵⁵

²⁵⁵ Phagenpräparate – für die bisher noch kein Antrag um Zulassung im Westen gestellt wurde – dürften sich diesen Vergleichsmöglichkeiten entziehen, da sie aufgrund ihrer speziellen Form, Anwendung und Wirkung, deren Gesetzmässigkeiten hierzulande noch weitgehend unbekannt sind, auch anders beurteilt werden müssen.

6.2.4 Die behördliche Regulierung

Zur Entwicklung der Zulassung

Ein schwerer Zwischenfall mit einem Lösungsmittel,²⁵⁶ das bei einem antibakteriellen Chemotherapeutikum verwendet wurde, führte bereits gegen Ende der 1930er Jahre zu einer Verschärfung der Gesetzgebung für Arzneimittel. Nach 1938 waren die Hersteller verpflichtet, die Sicherheit neuer Wirkstoffe vor der Einführung eines Produktes zu untersuchen und die Ergebnisse an die staatliche Gesundheitsbehörde zu melden (vgl. Abraham 1995: 53). Bis zu diesem Zeitpunkt hatten die Hersteller keine Genehmigung für die Lancierung eines neuen Produktes benötigt; vielmehr hatte der Vermerk der Bestandteile auf der Verpackung genügt.

In den 1960er Jahren, als der Wirkstoff *Thalidomid* schwere fötale Missbildungen verursachte, wurden die Gesetze noch strenger und die Entwicklung neuer Arzneimittel immer mehr in ein engmaschiges System von Auflagen und Kontrollen eingebunden (vgl. Abraham 1995: 62 f.; Drews 1998: 178 f.). Heute kann ein Antrag auf Zulassung²⁵⁷ erst nach Abschluss der klinischen Studienphasen und Auswertung aller Daten und Analysen gestellt werden. Die Zulassungsbedingungen in den westlichen Ländern richten sich nach den Vorschriften der amerikanischen FDA, deren Richtlinien zur Erstellung von Dokumenten in ihrer Ausführlichkeit und Systematik zu einem internationalen Standard für Registrierungsunterlagen geworden ist.

Varianten der Zulassung

In der Europäischen Union werden zwei Zulassungsverfahren unterschieden: Für innovative oder biotechnologische Arzneimittel kann eine europaweit geltende zentrale Zulassung erteilt werden. Bei einem dezentralen Zulassungsverfahren beantragt der Hersteller zunächst nur in einem Staat der EU eine nationale Zulassung, auf deren Basis die Zulassung in weiteren Ländern beantragt werden kann.²⁵⁸ Der Hersteller ist verpflichtet, mit seiner Dokumentation die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Wirksubstanz zu belegen.²⁵⁹

²⁵⁶ Ein Hersteller wollte Sulfanilamid in gelöster Form anbieten. Über 100 Menschen starben am verwendeten Lösungsmittel (vgl. Drews 1998: 173 f.; Abraham 1995: 52).

²⁵⁷ Zulassung = *New Drug Application*, NDA (Abraham 1995: 64). Dieses Dokument, das in der Regel mehrere tausend Seiten umfasst, gilt als internationales Referenzdokument für Registrierungsunterlagen (vgl. Drews 1998: 167; Fischer 2003: 33).

²⁵⁸ Vgl. Europäischen Arzneimittelagentur EMA; Internet-Link: <http://www.emea.eu.int> [Stand 2004-02-24]; US Food and Drug Administration FDA; Internet-Link: <http://www.fda.gov> [Stand 2004-02-24].

²⁵⁹ Vgl. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM; Internet-Link: <http://www.bfarm.de> [Stand 2004-02-24]; vgl. auch Schweizerisches Heilmittelinstitut Swissmedic; Internet-Link: <http://www.swissmedic.ch> [Stand 2004-02-24].

Die für eine Zulassung erforderliche Dokumentation umfasst nicht selten 200.000 Seiten und mehr, deren Begutachtung ein Jahr oder mehr in Anspruch nehmen kann. Eine Registrierung setzt strenge Prüfungen durch die Behörde voraus, um möglichen Schaden von Patienten abzuwenden. Seren, Impfstoffe, Blutzubereitungen und einige andere besondere Arzneimittel werden nach eigenen, aber von den Anforderungen her vergleichbaren Kriterien zugelassen.²⁶⁰

Ausnahmeregeln

Innovative Substanzen, die eine bestimmte Therapie erstmals erlauben oder wichtige Vorzüge gegenüber vergleichbaren Produkten aufweisen, können von den Behörden bevorzugt behandelt werden. Für Entwicklungssubstanzen, die bei lebensbedrohenden Krankheiten Wirkung zeigen und für die keine Alternativen bestehen, kann eine beschleunigte Zulassung (*accelerated approval*) beantragt werden. Man geht davon aus, dass Patienten, die an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden, bereit sind, ein höheres, jedoch vertretbares Sicherheitsrisiko einzugehen, das mit noch nicht abschliessend zugelassenen Präparaten verbunden sein kann.

In einem allgemeinen Sinne definiert Abraham (1995: 251 f.) die Rolle der Zulassungsbehörde als eine Einrichtung, die mit ihrem Anspruch, die Versorgung von Patienten mit sicheren und wirksamen Medikamenten sicherzustellen, die einseitigen Interessen der Industrie – und damit auch der mit ihr verbundenen Wissenschaftler – zu objektivieren und die damit verbundenen Interessenskonflikte auszugleichen vermag.

Therapeutische Äquivalenz und Vergleichbarkeit

Arzneimittel gelten nach international anerkannten Richtlinien als therapeutisch gleichwertig, wenn sie die gleichen Arzneistoffe enthalten oder klinisch die gleiche Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufweisen (Jaehde 1998: 40). Diese therapeutische Äquivalenz, die sich auch bei Generika²⁶¹ leicht nachweisen lässt, ist bei Phagenpräparaten nicht gegeben: Hier handelt es sich nicht um chemisch-synthetische Arzneimittel, deren Qualität durch Laborprüfungen bestimmt werden kann, sondern um biologisch aktive Agentien. Phagen vermögen sich jeweiligen Gegebenheiten anzupassen; ihre klinische Wirkung und Sicherheit hängt ausserdem von der Wechselwirkung mit den Wirtsbakterien ab. Für diese dynamisch zusammengesetzten und wirkenden Arzneimittel aber gibt es bisher keine gültige Definition.

²⁶⁰ Vgl. Paul Ehrlich-Institut; Internet-Link: <http://www.pei.de> [Stand 2004-02-24].

²⁶¹ Chemisch-synthetische Arzneimittel können nach Ablauf des Patentschutzes eines Originalpräparates als sogenannte Generika rasch zugelassen werden, da sie den gleichen und inzwischen über Jahre oder Jahrzehnte gut dokumentierten Wirkstoff enthalten.

Anerkennung komplementärer Verfahren

Die Vorschriften und gesetzlichen Regelungen zur behördlichen Genehmigung neuer Wirkstoffe haben sich nicht nur auf die Ausgestaltung und Organisation der einzelnen Abschnitte der Arzneimittelentwicklung ausgewirkt, sondern sie prägen inzwischen den gesamten Kontext medizinischen Wirkens, da sich Ärzte und Patienten gleichermaßen auf diese Grundlagen verlassen. Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen führt umgehend zu behördlichen Verfügungen. Selbst bei den sogenannten alternativen oder besonderen Therapieverfahren setzen die Patienten voraus, dass sie wirken und keine nachteiligen Eigenschaften besitzen.²⁶² Vor diesem Hintergrund und gefördert durch die Verwendung einer vereinheitlichten elektronischen Datenerfassung sind internationale Regeln (*Guidelines*) etabliert worden, die kaum mehr die Zulassung von Verfahren gestatten, die von den bekannten und international anerkannten Verfahren abweichen.

Dies gilt insbesondere für die Wirksamkeitsbeurteilung von besonderen Therapierichtungen, die sich ausserhalb des methodischen Rahmens kontrollierter klinischer Studien entwickelten. Vertreter komplementärer Ansätze wie Kiene (2001: 63 f.) weisen auf den Unterschied hin, der zwischen der individuellen Wirksamkeitsbeurteilung und der Effektivitätsbewertung am Kollektiv besteht.

In der Gesetzgebung ist man sich der Problematik der zunehmenden Formalisierung bewusst. Kiene (2001: 134) zeigt auf, dass beispielsweise der (hier: deutsche) Gesetzgeber im Hinblick auf besondere Therapierichtungen vorschreibt, dass „die Anerkennung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ‚in der jeweiligen Therapierichtung‘ zu erfolgen“ hat. In einer Richtlinie des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird 2001 lediglich festgehalten, dass die Dokumentation zur Qualität eines Arzneimittels transparent, plausibel und nachvollziehbar präsentiert werden muss.²⁶³ Die Therapierichtung und deren besondere wissenschaftliche Grundlage ist folglich kein den Entscheid beeinflussendes Kriterium. Das Problem der Bewertung eines Verfahrens stellt sich aber nicht nur im Zusammenhang mit den Therapierichtungen der

²⁶² Für die besonderen Aspekte der Zulassung vgl. u. a. eine entsprechende Regelung der deutschen Arzneimittelgesetzgebung; Internet-Link: http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/bes_therap/index.php [Stand 2004-03-19].

²⁶³ Vgl. BfArM (2001): „Pharmazeutische Bewertung eines Arzneimittels“; Internet-Link: <http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/zul/2001-02-09-BZQ-12.pdf> [Stand 2004-02-25].

sogenannten komplementären Medizin.²⁶⁴ Auch die Gentherapie²⁶⁵ oder die klinische Verwendung menschlicher Stammzellen werden den anspruchsvollen Prozess der Zulassung noch weiter komplizieren. Die besondere Rolle der Arzneimittelindustrie bei dieser Entwicklung ist Gegenstand des folgenden Abschnittes.

6.3 Die pharmazeutische Industrie

Führungsrolle

Die moderne Arzneimittelentwicklung wird von der pharmazeutischen Industrie betrieben und entsprechend geprägt. Nach Einschätzung des deutschen Forschungsmanagers Jürgen Drews (1998: 27) gibt es „keine andere Institution, die unter einem Dach alle Funktionen vereinigt, die zur Erfindung, Entwicklung und Herstellung eines Arzneimittels oder eines Medikamentes nötig sind“. Ihre dominierende Rolle in der medizinischen Grundversorgung verdankt die Pharmabranche vor allem dem Umstand, dass sich im 20. Jahrhundert die medizinische Forschung so sehr auf die Arzneimittelentwicklung konzentrierte, dass heute die beiden Felder kaum mehr getrennt besprochen werden.

Einzig die pharmazeutische Industrie ist heute in der Lage, die Bereitstellung der immensen Mittel für klinische Studien sicherzustellen und dadurch *de facto* Forschungsschwerpunkte vorzugeben (Jaehde 1998: 324 f.). Die modernen Technologien verschärfen die Wettbewerbsbedingungen, denn der wissenschaftliche Fortschritt eröffnet nach Agarwal (2001: 68 f.) nicht nur ständig neue Möglichkeiten, sondern erfordert auch die rasche Bereitstellung beträchtlicher finanzieller Mittel. Wer also die Phagentherapie als eine Alternative zu den Antibiotika lancieren will, muss in der pharmazeutischen Industrie geeignete Partner für das Verfahren gewinnen. Nur dieser Industriezweig ist in der Lage, den komplizierten, aufwendigen und kostspieligen Weg der Entwicklung, der den bisher noch nicht ausreichend erbrachten Wirksamkeitsnachweis mit einschließt, bis zur Marktreife eines modernen Phagenproduktes zu beschreiten. Dies aber setzt voraus, dass sich ein Pharmaunternehmen davon eine entsprechende Rendite verspricht. Als besonders vielversprechend gelten in der Arz-

²⁶⁴ Obschon die Phagentherapie mit ihrem kausal eindeutigen und wissenschaftlich bestätigten Wirkprinzip nicht als komplementäre Behandlungsmethode zu betrachten ist, zeigte sich gerade in ihrer Anfangszeit, dass der Behandlungserfolg mit Phagen von Patient zu Patient variieren kann.

²⁶⁵ Bei der Gentherapie soll bei einem Patienten, der an einer genetisch verursachten Krankheit leidet, ein defektes Gen durch ein gesundes ersetzt werden. Durch rekombinante DNA-Techniken wird das Ersatz-Gen isoliert und in die Zielzellen eingebracht (vgl. Schmid 2002: 258).

neimittelforschung Technologiesprünge, da man nach Einschätzung der Finanzanalysten mit der herkömmlichen Entwicklung von Wirkstoffen und Verfahren kaum mehr Gewinne erwirtschaften kann.²⁶⁶ Die kleinen, wenig kapitalkräftigen Firmen, die sich bereits heute mit therapeutischen Phagen befassen und dabei von Investoren abhängig sind, trachten folglich nicht nur aus wissenschaftlichen Motiven danach, künftige Produkte hochtechnologisch zu entwickeln, sondern sie versprechen sich vom Einsatz neuer Techniken auch einen unternehmerischen Reputationsgewinn.

6.3.1 Die Bedeutung der Antibiotika

Noch in den 1940er Jahren kamen die Antibiotika, deren chemische Struktur zu diesem Zeitpunkt noch nicht bestimmt worden war (darunter der Wirkstoff *Tetrazyklin*), auf den Markt. Bodenproben dienten als Basis für die Isolierung neuer antibakterieller Substanzen (vgl. Bogner 1996: 73). Die synthetische Wirkstoffherstellung in grossem Massstab begann allerdings erst nach dem Zweiten Weltkrieg, als die Rentabilität der Wirkstoffherstellung durch neue Schutzrechte zusätzlich verbessert wurde, die eine ausreichend lange Patentlaufzeit versprachen, um während dieser Zeit einen substantiellen Gewinn zu erzielen.

Bereits in den 1950er Jahren wurden mit Antibiotika hohe Renditen erzielt, die nicht zuletzt den raschen Aufstieg der Pharmaindustrie begründeten. Schon damals verschärfte sich der Wettbewerb unter den Firmen, und ein grosser Verdrängungskampf entstand. Um die Erfolgsaussichten zu verbessern und sich von den Konkurrenten abzugrenzen, dehnten die Pharmaunternehmen ihre Forschungsaktivität nach und nach auf andere Indikationsgebiete aus.

Ab den 1960er Jahren gab es immer weniger neue Entdeckungen auf dem Gebiet der Antibiotika. Zudem neigte sich die Patentlaufzeit älterer Produkte, die über Jahre ihren Unternehmen hohe Erträge gebracht hatten, ihrem Ende entgegen. Die Zahl der insgesamt neu eingeführten Wirkstoffe verringerte sich zwischen 1959 und 1963 von 65 auf 16 (vgl. Bogner 1996: 95). Hinzu kam, dass die gesetzlichen Auflagen nach verschiedenen Zwischenfällen mit Arzneimitteln wesentlich verschärft worden waren (vgl. Absch. 6.2.4). Mit der Ausweitung auf andere therapeutische Felder verlor die Antibiotika-Forschung ihre Vormachtstellung in der Industrie. Produkte für chronische

²⁶⁶ Vgl. „Nanotechnologieaktien sind ein Spiel mit dem Feuer“, in: *Finanz und Wirtschaft*, 21. April 2004. Den Anlegern wird beispielsweise in diesem Artikel suggeriert, dass bereits 2010 die Hälfte aller Medikamente mit Hilfe der Nanotechnologie entwickelt werden wird.

Krankheiten versprachen ebenfalls höhere Erträge, da Antibiotika lediglich im Bedarfsfall und auch nur über relativ kurze Zeit eingenommen werden.

6.3.2 Der Fokus auf die Hochtechnologien

Die modernen Technologien, insbesondere die Fortschritte in der molekularen Biologie, bestimmen, wie bereits dargelegt, die strategische Ausrichtung der Arzneimittelforschung.²⁶⁷ Praktisch alle gegenwärtigen Forschungsvorhaben bauen in irgendeiner Weise auf die Fortschritte der Gentechnologie und die Möglichkeiten zur Rekombination der DNA.²⁶⁸ Diese Entwicklung wird von der Politik zusätzlich gefördert, denn bei Innovationen, die eine wirkungsvollere, sicherere oder gegenüber anderen Verfahren kostengünstigere Behandlung versprechen, sind die Hersteller weitgehend frei in der Preisgestaltung. Für weniger innovative Wirkstoffe besteht in den meisten Ländern eine behördlich geregelte Preisbindung. Dies ist einer der Gründe, weshalb sich die EFPIA zum Ziel gesetzt hat: “[T]o foster a favourable environment in Europe which nurtures and rewards pharmaceutical innovation to guarantee industry’s continuous quest for better therapies“.²⁶⁹ Die pharmazeutische Industrie steht nach eigener Darstellung vor einem grundlegenden Wandel in der Entwicklung neuer Arzneimittel:

A growing knowledge of the mechanisms and pathways of disease, as well as the new research tools available through technology, provide an unprecedented opportunity for developing medicines that prevent, rather than just treat disease, as well as cures that were mere dreams but a few years ago.²⁷⁰

Nur wenige Biotechnologie-Unternehmen haben bisher den Sprung von einer Forschungs- zu einer integrierten Pharmafirma geschafft. Die meisten sind bei ihrer Produktentwicklung auf die Partnerschaft mit grossen Konzernen angewiesen, die dadurch

²⁶⁷ Deshalb gelten die einflussreichen pharmazeutischen Unternehmen auch als die “most important organizers of technology, knowledge, and competences. Using their competences and perceptions, they organize search processes for new technologies“ (McKelvey 1996: 42). Entsprechend ist die Technologieentwicklung eng mit Unternehmen verwoben (“intertwined with firms“; ebd.), auch wenn oft behauptet wird, diese sei nur bedingt kontextabhängig. 2002 war der Anteil der biotechnologisch hergestellten Produkte mit 52 % erstmals grösser als jener der chemischen Wirkstoffe (vgl. *Neue Zürcher Zeitung* Nr. 136; 2003). Die Beteiligungsfirmen investieren in die neuen Technologien und versprechen ihren Aktionären überdurchschnittliche Ertragsraten im Vergleich zu den Renditeaussichten der konventionellen Arzneimittelforschung. Damit geht eine Industrialisierung der Wirkstofffindung einher, denn die Methoden der Bioinformatik oder der Genomanalyse erlauben eine Automatisierung und Standardisierung zahlreicher Prozesse (Agarwal 2001: 68).

²⁶⁸ Für eine vertiefende Auseinandersetzung über die Bedeutung der Biotechnologie für die pharmazeutische Industrie vgl. Spaethe 2001.

²⁶⁹ Vgl. “What is EFPIA?“, Internet-Link: http://www.efpia.org/1_efpia/default.htm [Stand 2004-02-25].

²⁷⁰ Vgl. “Promising and challenging prospects“, Internet-Link: http://www.efpia.org/2_indust/trends_1.htm [Stand 2004-02-25].

die Geschäftspolitik dieser *corporate ventures* mitbestimmen. Banken, die Risikokapitalgesellschaften finanzieren, beschäftigen inzwischen Biologen und Mediziner, um das Innovationspotential der Hochtechnologie-Unternehmen einzuschätzen.

6.3.3 Der Innovationsdruck

Wettbewerbsvorteil

Die forschende Arzneimittelindustrie steht unter einem hohen Erfolgsdruck. Dies gilt besonders für die mit Fremdkapital finanzierten unternehmerischen Neugründungen im Biotechnologie-Sektor. Von der Hinwendung zur jeweils neuesten Technologie versprechen sie sich einen Wettbewerbsvorteil und damit die Sicherung jener Finanzierungen, die sie zu ihrem Strukturerthalt benötigen. Bank Leu verspricht sich, wie alle Investitionsgesellschaften, von der konsequenten Anwendung der Möglichkeiten der modernen Biologie eine „biologische Revolution“ und die Erschließung besonders lukrativer Felder:

Der enorme Druck zur Innovation, welcher auf der Pharmaindustrie lastet, zwingt diese dazu, neue, innovative Therapien oder Medikamente mit neuen, besseren Wirkungsmechanismen zu entwickeln. [...] Die bereits eingeführten biotechnologisch hergestellten Medikamente zeigen eindrücklich das brach liegende Potenzial, welches für die Pharmaindustrie mit neuartigen Ansätzen und einem effizienten Einsatz der neuen Technologien noch erschlossen werden kann.²⁷¹

Dies hat zur Folge, dass bisherige Prozesse wie die konventionell empirische Wirkstoffsuche als wenig zukunftsweisend betrachtet werden. Damit wird die Wahrscheinlichkeit geringer, dass traditionelle Verfahren – und dazu zählt die herkömmliche Form der Phagentherapie – Beachtung geschenkt wird, sofern sich diese nicht mit Unterstützung moderner technologischer Verfahren aufwerten und damit auf eine zeitgemäss gewinnversprechende Grundlage stellen lassen.

Sinkende Profitabilität

Die pharmazeutische Industrie erhofft sich von den zukunftsweisenden hochtechnischen Ansätzen einen Ausweg aus dem gegenwärtigen Innovationsdefizit,²⁷² das seit den 1990er Jahren deutlich weniger Neueinführungen zur Folge hat (Drews 1998: 240 ff.; vgl. Drews 1996). Die Anzahl jährlicher Neueinführungen sank von über 50 im Jahr 1997 auf unter 20 nach dem Jahr 2000.²⁷³ Der französische Gesundheitsökonom Etienne Barral hat in einer Studie über die Neuzulassungen seit 1975 festge-

²⁷¹ Vgl. Bank Leu (2001): „Sektorstudie Pharma Europa“; Internet-Link: http://www.leu.com/pdf/pharma_de.pdf [Stand 2004-04-04].

stellt, dass nur bei 10 % der Wirkstoffe eine neue chemische Struktur sowie ein therapeutischer Fortschritt festzustellen war.²⁷⁴ Bei mehr als der Hälfte fehlten beide Voraussetzungen.

Zunehmend werden die signifikanten Probleme dieses Industriezweigs auch mit einem Mangel an ausreichenden quantitativen Methoden in Verbindung gebracht, die es kaum ermöglichen würden, die Entscheidungsfülle im Gestehungsprozess moderner Medikamente zu bewältigen (Senn 2002). Unter diesem ökonomischen Druck hat die Industrie im Laufe des letzten Jahrzehnts vermehrt auf jenen Zweig der Biotechnologie gebaut, der lebende Zellen oder Teile davon zur Herstellung therapeutisch relevanter Proteine verwendet (Spilker 1994: 257) und eng mit der technologischen Entwicklung der Molekulargenetik verbunden ist.

6.3.4 Die Bedeutung der Schutzrechte

Ein Patent ist ein wirkungsvolles und das für den Wettbewerb wichtigste Schutzrecht, das für ein Arzneimittel im hart umkämpften Markt beansprucht werden kann. Ein Patent gibt dem Patentinhaber ein Monopol für ein Land oder für eine Gruppe von Ländern und erlischt nach spätestens 20 Jahren. Der Patentinhaber kann Lizenzen an andere Hersteller vergeben oder selbst produzieren und den Preis bestimmen.

Auf Medikamente können verschiedene Formen von Patenten erteilt werden: Im Vordergrund steht das Erzeugnispatent auf einen Wirkstoff. Für neuartige Anwendungen eines Wirkstoffes können Verwendungspatente und für neue Darreichungsformen Formulierungspatente erteilt werden. Schliesslich können mit Verfahrenspatenten neue oder verbesserte Verfahren bei der Herstellung eines Medikamentes geschützt werden.

Für die Erteilung eines Patentbesitzes muss eine Erfindung ein technisches Problem lösen, gewerblich anwendbar und zum Zeitpunkt der Veröffentlichung neu sein.²⁷⁵ Zudem

²⁷² Vgl. NIHCM (2002): "Changing patterns of pharmaceutical innovation"; Internet-Link: <http://www.nihcm.org/innovations.pdf> [Stand 2004-02-24].

²⁷³ Vgl. „Wenn in der Chemie der Kunde König ist“, in: *Neue Zürcher Zeitung*, 17./18. Januar 2004.

²⁷⁴ Vgl. „Neue Mittel enthalten selten Neues“, in: *Tages-Anzeiger*, 30. Mai 2002.

²⁷⁵ Diese Regelung kann die Betroffenen vor ein Dilemma stellen: Ein forschendes Unternehmen – und der zu einer Innovation beitragende Wissenschaftler – ist bestrebt, seine Untersuchungen rasch in geeigneten Fachpublikationen zu veröffentlichen. Dies kann den mit einem Patent verbundenen kommerziellen Interessen widersprechen, denn unter Umständen kann z. B. bereits eine im Rahmen eines öffentlich zugänglichen Vortrages präsentierte Tabelle mit statistischen Auswertungen einer zu patentierenden Erfindung den vorgeschriebenen Neuheitscharakter nehmen.

muss sie mit einer erfinderischen Leistung verbunden sein, darf sich also nicht auf naheliegende Weise aus dem allgemeinen technischen Wissenstand ergeben. Die tatsächliche Lebensdauer eines auf einen Wirkstoff erteilten Patentes ist wesentlich kürzer als die Patentlaufzeit. Als Folge der langen Entwicklungsdauer kann der effektive Schutz für ein Arzneimittel nur noch 5 bis 10 Jahre betragen. Oft genügen geringfügige chemische Modifikationen eines solchen Wirkstoffes, um mit einer neuen patentfähigen Verbindung die Marktposition des ursprünglichen Produktes zu schwächen. Nach Ablauf eines Patentes fordern schnell herzustellende Nachahmerprodukte (Generika) das in der Regel gut positionierte ursprüngliche Produkt heraus, weshalb es nicht selten zu einem raschen Preisverfall kommt. Inzwischen gibt es Bestrebungen, die Dauer der Gültigkeit eines Patentes zu verlängern. Kein Unternehmen investiert in die Entwicklung eines Wirkstoffes, für das kein Patentschutz besteht. Kleine Unternehmen sind in dabei auf Lizenznehmer angewiesen, da ihnen die Mittel fehlen, um ein Medikament bis zur Marktreife zu entwickeln.²⁷⁶

²⁷⁶ Für Phagenprodukte hat das die Konsequenz, dass aus der Sicht der Industrie eine Investition in ihre Entwicklung nur dann in Betracht gezogen wird, wenn dafür ein ausreichender und wirkungsvoller Patentschutz gewährt wird. Mit natürlichen, gentechnisch unveränderten Phagen, die etwa in Georgien und Polen Verwendung finden, ist diese Forderung nicht zu erfüllen.

7 Aktuelle Probleme der Phagentherapie

Einführung

In diesem Abschnitt wird die Phagentherapie als ein Verfahren verstanden, das natürliche oder gentechnisch manipulierte Phagen in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten im Menschen oder im Tier einsetzt. Anwendungen von Phagen in der bakteriellen Diagnostik oder zur Desinfektion sind von dieser Definition ebenso ausgenommen wie die an sich interessante Möglichkeit, an Stelle therapeutischer Phagen lediglich durch sie kodierte antibakterielle Enzyme zu verwenden, wie z. B. bestimmte vom Phagengenom gesteuerte Polypeptide (Merril 2003: 493). Derartige Phagen-kodierte Wirkstoffe verfügen allerdings nicht mehr über die für klinische Phagen typische Befähigung zur Selbstvermehrung, folglich entspricht ihre Verwendung nicht mehr der ursprünglichen Idee einer Behandlung mit Phagen.

Von einer (späten) Anerkennung und Durchsetzung der ursprünglichen Idee der Phagentherapie kann erst dann die Rede sein, wenn Phagen für therapeutische Zwecke auch im Westen zugelassen und im klinischen Alltag regelmässig verwendet werden. In diesem Kapitel werden somit jene kritischen Aspekte besprochen, von denen die Rückkehr und formelle Anerkennung der Phagentherapie abhängt. Dabei sind verschiedene Konzeptionen, die in mancher Hinsicht voneinander abweichen, zu unterscheiden (vgl. Tabelle 6). Bei der konventionellen, in Osteuropa gelegentlich noch immer ausgeübten Form des Verfahrens werden gezielt ausgewählte, jedoch naturbelassene Phagen verwendet. Die biotechnologische Konzeption dagegen will Phagen gezielt modifizieren, um sie dadurch für die Therapie zu optimieren. Dabei soll ein (im Vergleich zu chemischen Wirkstoffen) wichtiger Vorzug natürlicher Phagen – ihre Befähigung zur Selbstvermehrung – beibehalten werden. Auf dieses Potential wird verzichtet, wenn statt ganzer Phagenpartikel nur noch die von Phagen erzeugten, bakteriolytischen Enzyme zum Einsatz kommen. Dieses Konzept, das sich allerdings kaum mehr der ursprünglichen Idee der Phagentherapie zuordnen lässt, wird ebenfalls in diesem Zusammenhang besprochen.

Tabelle 6: Herkömmliche vs. moderne Phagentherapie

	Vorteile	Nachteile
Natürliche Phagen	<ul style="list-style-type: none"> – verfügbar – vermutete Wirksamkeit – kaum Nebenwirkungen – empirische Erfahrungen – dynamisch (selbstvermehrend) – wirtschaftlich (in Niedriglohnländern) – rasche Verfügbarkeit in Notfallsituationen 	<ul style="list-style-type: none"> – Zulassung unwahrscheinlich – Transduktion könnte Pathogenität der Bakterien erhöhen – keine Akzeptanz im Westen – kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis
Genetisch modifizierte Phagen; konstruierte Phagen-DNA	<ul style="list-style-type: none"> – vermutete Wirksamkeit – kaum Nebenwirkungen (?) – dynamisch (selbstvermehrend) – Zulassung evtl. möglich 	<ul style="list-style-type: none"> – noch nicht verfügbar – Transduktion nicht ausgeschlossen – generelle Akzeptanz fraglich – klinisch noch nicht erforscht
Phagen-Extrakte	<ul style="list-style-type: none"> – Akzeptanz wahrscheinlich – Zulassung geregelt – durch Anthraxbedrohung populärisiert 	<ul style="list-style-type: none"> – noch nicht verfügbar – statisch (nicht selbstvermehrend) – unspezifische Wirkungen möglich

7.1 Die gesetzliche Zulassung

7.1.1 Die Registrierung nach Heilmittelgesetz

Phagenpräparate sind als Arzneimittel zu betrachten, weil sie dazu bestimmt sind, im Körper Krankheiten zu heilen oder zu verhüten. Bisher gibt es jedoch keine allgemein verbindliche Definition für Heilmittel mit biologisch aktiven Viren. Es stehen zudem noch umfangreiche Entwicklungsarbeiten aus, bis ein Herstellungsprozess für Phagenprodukte von hoher Qualität zertifiziert werden kann.

Künftige therapeutische Phagenpräparate müssen strengen gesetzgeberischen Anforderungen genügen (vgl. Absch. 6.2.4). Die Beurteilung der obersten Gesundheitsbehörden, insbesondere der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, ist dabei massgebend (vgl. Krylov 2002: 43).²⁷⁷ Es wird verlangt, dass Arzneimittel einheitliche und reproduzierbare Standardwerte erfüllen. Phagenpräparate werden bisher patientenspezifisch hergestellt, wobei unwirksam gewordene Phagen – so beispielsweise von Slopek/Weber-Dabrowska in Polen – kurzfristig durch virulente Stämme ersetzt wer-

²⁷⁷ Die FDA ist sich ihrer führenden Rolle bewusst: "Americans expect that their medicines will be of the highest quality, and assuring that quality is one of FDA's core missions [...] FDA's regulatory and quality control systems for pharmaceutical products have become a gold standard for the world, and we Americans should be proud that the quality of the medicines we have available to us and our animals is second to none"; Internet-Link: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2002/NEW00829.html> [Stand 2004-02-25].

den. Dies erschwert das für die Arzneimittelzulassung wichtige Postulat der Vergleichbarkeit, das verlangt, dass die zugelassenen Arzneimittel stets gleiche Profile aufweisen. Präparate mit mehreren Phagentypen oder mit einer kontinuierlich veränderten Zusammensetzung erfüllen die strengen Konformitätsansprüche an Medikamente nicht. Phagen adaptieren sich rasch an neue Verhältnisse. Wie die Erfahrungen in Polen und Georgien zeigen, müssen bestehende Phagenpräparate deshalb kontinuierlich den jeweiligen Verhältnissen angepasst und im Bedarfsfall mit wirksamen Phagenmutanten ergänzt werden. Für jede Veränderung der Zusammensetzung eines Präparates müsste nach westlicher Rechtsprechung eine neue Zulassung beantragt werden.

Auch für die Durchführung und Bewertung von klinischen Studien mit Phagen sind die Bedingungen bis heute nicht definiert. So sind etwa noch keine statistischen Methoden beschrieben, die verlässliche Aussagen über den Therapieverlauf gestatten. Die aus Osteuropa stammenden Daten beruhen in den meisten Fällen nur auf einzelnen, undifferenzierten Fallbeobachtungen. Es wurde in der Regel gezielt nach signifikanten Ergebnissen gesucht, die dann in den Veröffentlichungen besprochen wurden – ein Vorgehen, das zu typischen Auswertungsfehlern führen kann. Die westlichen Standards für klinische Studien verbieten voreilige Schlussfolgerungen aus solchen Beobachtungen. So bedeutet das Nichtansprechen eines Patienten auf eine bestimmte Form der Phagen-Darreichung noch nicht, dass die betreffenden Phagen unwirksam sind. Ebenso wenig aber sprechen Einzelerfolge für eine klinische Tauglichkeit.

7.1.2 Der Nachweis von Qualität, Wirkung und Unbedenklichkeit

Die zu erfüllenden Hauptkriterien Qualität, Wirkung und Unbedenklichkeit sind für eine Zulassung eines therapeutischen Phagen nicht in gleichem Masse kritisch. Ansprüche bezüglich Qualität betreffen zunächst den Herstellungsprozess, der die Verfügbarkeit von GMP-zertifizierten Anlagen voraussetzt (vgl. Absch. 4.7). Hinzu kommen weitere Qualitätsmerkmale, von denen die Zulassung bestimmt wird, etwa Reinheit, Gehalt, Stabilität, pharmazeutische Verfügbarkeit und andere Eigenschaften. Für Phagenprodukte fehlen die entsprechenden Gesetze, Verordnungen und Richtlinien.

Qualität / Herstellung

Aufgrund der Heterogenität von Präparaten mit biologischen Agenzien ist anzunehmen, dass von einem Hersteller zusätzliche Daten verlangt werden, die alle Herstellungsschritte und Prozesse der Fertigung dokumentieren. Es ist bis heute – zumindest

ohne Gensequenzierung²⁷⁸ – kaum zu belegen, dass Phagenmischungen unterschiedlicher Chargen²⁷⁹ tatsächlich identische Phagen aufweisen.

Trotz der noch offenen Fragen dürfte das Postulat der Qualität, das vor allem die Herstellung betrifft, aber grundsätzlich zu erfüllen sein.²⁸⁰ Schwieriger gestaltet sich dagegen der statistisch signifikante Wirksamkeitsnachweis: Er erfordert kontrollierte Referenzstudien, die über die (wenigen) präklinischen Arbeiten jüngeren Datums hinausreichen und vor allem signifikante klinische Ergebnisse liefern, die eine statistische Auswertung ermöglichen.

Wirksamkeit

Der entscheidende Test für eine Wirksamkeit sind klinische Prüfungen. Voraussetzung für eine qualifizierte Studie ist wiederum eine ausreichende Zahl von Patienten, die ein identisches, nachweislich vom gleichen bakteriellen Erregerstamm (also nicht von Varianten) verursachtes Krankheitsbild zeigen. Zudem ist bei schweren Infektionserkrankungen aus ethischen Erwägungen eine Randomisierung – also eine zufällige Zuteilung von Medikament und Scheinmedikament – oft nicht zu verantworten. Auch sind bei manchen Infektionen mehrere Bakterienarten beteiligt, was die Selektion geeigneter Phagen und die Zubereitung von Phagenmischungen erforderlich macht. Die hohe Spezifität der Phagen, auf der einerseits die hohe Sicherheit der Phagentherapie beruht, hat andererseits den nachteiligen Effekt, dass eine eindeutige Bestimmung des bakteriellen Erregers unumgänglich ist. In akuten Notfallsituationen ist dieser Aufwand, der sich über mehrere Tage erstrecken kann, nicht zu verantworten. Bis heute fehlen kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit. Gefordert wird auch der direkte Vergleich mit Antibiotika, denen jedoch ein anderes Wirkprinzip zugrunde liegt. Auch eine ausreichende Abgrenzung solcher Faktoren²⁸¹, die einen Heileffekt durch Phagen vortäuschen könnten, ist nicht möglich: Entsprechend unterschiedlich und nur bedingt vergleichbar sind Störgrößen, die einen Einfluss auf die Wirkung haben. Folglich wird zu diskutieren sein, ob – etwa im Rahmen von Sondergenehmigungen – eine Wirk-

²⁷⁸ Die Sequenzierung von Basenpaaren des Genoms erlaubt Rückschlüsse auf die biochemische und physiologische Funktion eines Gens.

²⁷⁹ Eine Charge ist die jeweils in einem einheitlichen Herstellungsgang erzeugte Menge eines Arzneimittels.

²⁸⁰ Allerdings hat die FDA eine neue Initiative angekündigt, mit der die Regulierung für die pharmazeutische Herstellung und Produktqualität weiter verbessert werden soll (vgl. Fischer 2003: 13).

²⁸¹ Darunter fallen (theoretisch in Betracht zu ziehende) Faktoren wie Spontanheilung, Spontanschwankungen, Selektionseffekte, Gefälligkeitsauskünfte durch behandelnde Ärzte oder durch die Patienten usw.

samkeitsbeurteilung der Phagenanwendung am Einzelpatienten oder bei kleinen Patientengruppen klinisch und methodologisch vertretbar sein könnte.²⁸²

Sicherheit

Dass die Phagentherapie bis zu ihrer Anerkennung noch manche Hürde überwinden muss, gilt vor allem für die Frage ihrer Unbedenklichkeit. Diesem wichtigsten Anspruch an ein neues Medikament vermag sie bisher nicht zu genügen, auch wenn angenommen werden kann, dass es sich bei sorgfältig ausgewählten und sequenzierten Phagen um weitgehend sichere biologische Therapeutika handelt. Die klinisch-statistischen Grundlagen, die dies eindeutig belegen, sind nicht vorhanden.

Künftige Studien zur Sicherheit und Nützlichkeit der Phagenbehandlung werden einen hohen Zeit-, Personal- und Kostenaufwand erfordern, und zwar sowohl bei der Vorbereitung der Studien (Studiendesign) als auch bei der Erhebung und nachfolgenden Auswertung. Noch ist keine Trägerschaft auszumachen, die bereit und zugleich wirtschaftlich in der Lage ist, diese Leistung zu erbringen. Den kleinen Phagen-Unternehmungen fehlen die Mittel, um die klinischen Studien in einer fortgeschrittenen Phase zu finanzieren, und bis heute ist keine Partnerschaft mit einem finanzkräftigen Grossunternehmen zustande gekommen.

7.1.3 Sonderregelungen

Es ist anzunehmen, dass mit Sondergenehmigungen auch in den westlichen Ländern in seltenen und gut begründeten Therapiesituationen Phagen medizinisch eingesetzt werden könnten, insbesondere zur Abklärung ihrer prinzipiellen Tauglichkeit.²⁸³ In diesem Zusammenhang wurde auch schon die Auffassung vertreten, dass therapeutische Phagen im weitesten Sinne zu den sogenannten *Probiotika* gerechnet werden könnten.²⁸⁴ Dieser von der Lebensmittelindustrie verwendete Begriff umfasst lebende Mikro-

²⁸² Solche von den üblichen Methoden abweichenden Konzeptions-, Beobachtungs- und Beurteilungsmöglichkeiten werden – unabhängig von der Frage der Phagentherapie – vor allem von den Vertretern besonderer Therapierichtungen angeregt und zurzeit kontrovers diskutiert (Kiene 2001: 61). Auch für noch nicht zugelassene Wirkstoffe, die eine dringliche und kritische medizinische Lücke zu schliessen versprechen, wird gefordert, dass für diese Notfallsituationen die Kriterien bezüglich Qualität, Wirkung und Sicherheit entsprechend angepasst werden (Trouiller 2002).

²⁸³ Als Mittel zur Erschliessung und späten Durchsetzung der wiederentdeckten Phagentherapie sind Sondermassnahmen jedoch nicht geeignet, denn auf dieser Grundlage sind Einzelbehandlungen nicht wirtschaftlich.

²⁸⁴ Probiotika werden nicht zu den biotherapeutischen Mitteln gezählt, die in der Regel höher entwickelte lebende Organismen in der Therapie von Krankheiten verwenden. Mit ihnen beschäftigt sich seit 1996 eine wissenschaftliche Vereinigung, die *International Biotherapy Society*. An ihrem jährlichen Kongress besprechen sich die Mitglieder beispielsweise über aktuelle Fragen der Madentherapie, der Bienengifttherapie oder der Verwendung von Blutegeln oder parasitären Würmern. Die Phagentherapie

organismen, die den Wirtsorganismus durch Verbesserung der Darmflora positiv beeinflussen. Es ist jedoch kaum anzunehmen, dass die Gesetzgebung diese anlässlich einer Tagung der *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* angelegte Erweiterung zulassen wird.²⁸⁵

Gesetzeskonforme Dossiers

Für die Zulassung eines Präparates als Heilmittel sind in der Schweiz vollständige Dossiers nach EU-Format zu erstellen. Werden klinische Studien mit einem noch nicht zugelassenen Präparat durchgeführt, müssen diese von der am Studienort zuständigen Ethikkommission genehmigt und beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) oder beim Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) notifiziert werden.²⁸⁶ Voraussetzung dafür sind ausreichende Daten aus präklinischen Untersuchungen.

Beschleunigte Zulassung

Die bereits erwähnte Möglichkeit einer beschleunigten Registrierung (vgl. Abschn. 6.2.4) könnte grundsätzlich auch für Phagenpräparate beansprucht werden, doch dazu muss zumindest eine Zulassung für die klinische Entwicklung erteilt worden sein. Für Anwendungen, die auf natürlichen (also gentechnisch nicht manipulierten) Phagen und auf für einen Patienten oder eine Patientengruppe individuell gefertigten Formen der Darreichung beruhen, könnte im dringlichen Einzelfall eine Sondergenehmigung für eine individuelle Therapie beantragt werden.²⁸⁷ In den USA ist dazu unter anderem bei der FDA ein Dringlichkeitsgesuch (=single patient emergency IND²⁸⁸ request) einzureichen. In der Europäischen Union sind die Vorschriften national geregelt, wobei regionale Unterschiede bestehen. In Deutschland beispielsweise kann eine Universitätsklinik auf Bundesländerebene von der zuständigen Ethikkommission die Genehmigung erhalten, mit Entwicklungspräparaten oder alternativen Behandlungsmethoden klinische Studien durchzuführen oder Patienten, bei denen andere Methoden versagt haben, versuchsweise zu behandeln. In jedem Fall aber muss dabei der Patient mit seiner schriftlichen Zustimmung (=patient consent) bestätigen, dass er die

fand bislang auch hier keine Berücksichtigung, auch wenn der Sekretär der IBS unterstreicht, dass es keinen Grund gebe, die virale Therapie nicht als Biotherapie zu begreifen, obschon Viren „millionenfach kleiner sind“ als jene Organismen, die die Gesellschaft für Biotherapie bisher berücksichtigt hat (E-Mail von Andrew Jarvis an den Verf. vom 11. Januar 2004).

²⁸⁵ Vgl. Sanders: ISAAP Meeting; Internet-Link: http://www.isapp.net/def_std.pdf (Stand 2004-02-25).

²⁸⁶ E-Mail von U. Candrian, Bundesamt für Gesundheit BAG, an den Verf.; 8. August 2001.

²⁸⁷ Vgl. FDA; "Emergency use of an investigational drug"; Internet-Link: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/drugsbiologics.html#treatment#treatment> [Stand 2004-02-25]. Es gibt keine Hinweise dafür, dass dieser Weg bisher beschritten worden ist.

²⁸⁸ IND = *Investigational New Drug Application*. Auf dieser Grundlage wird über die Genehmigung zur klinischen Erprobung entschieden.

besonderen Umstände seiner Behandlung, die mit unerwarteten Nebenwirkungen verbunden sein können, kennt und ausserdem ausdrücklich einwilligt, dass ein noch nicht zugelassenes Verfahren zur Anwendung kommt. Die FDA verlangt in jedem Fall die Einhaltung einer Mindestzahl von Kriterien, von denen die Phagenbehandlung noch nicht alle zu erfüllen vermag. So muss sich das Präparat bereits in klinischer Entwicklung befinden und dazu sämtliche präklinischen Auflagen, die umfassende toxikologische Studien mit einschliessen, erfüllt haben. Zudem muss der anspruchsvolle Nachweis erbracht werden, dass therapeutische Alternativen für diesen speziellen Verwendungszweck fehlen.

Einstufung

Würde zurzeit ein Zulassungsgesuch gestellt, so ist davon auszugehen, dass die Behandlung mit Phagen von den Behörden zunächst als ein unkonventionelles²⁸⁹ oder alternatives Therapieverfahren eingestuft würde. Diesen Gruppen ordnet die Schulmedizin Therapieformen zu, bei denen ein wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit fehlt oder die nicht dem klinischen Standard entsprechen. Alternative Verfahren, wie etwa die Homöopathie oder manche Verfahren der anthroposophischen Medizin, werden auch nicht ausdrücklich im Rahmen klinischer Studien getestet.

Eine Phagenbehandlung würde erst dann als ein den Regeln der Schulmedizin entsprechendes Verfahren betrachtet werden, wenn die spezifische Phagenwirkung im Labor, an Tieren und bei einer ausreichenden Zahl von Patienten unter standardisierten Bedingungen und mit überzeugenden Resultaten bestätigt worden ist. Es würde nicht ausreichen, jene Fälle ausführlich zu schildern, bei denen das Verfahren im Vorher-Nachher-Vergleich gute Ergebnisse zeigte.

Mit einer überzeugenden klinischen Studie, die sich durchaus an früheren osteuropäischen Untersuchungen orientieren dürfte, aber unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden müsste, könnte die Phagentherapie von alternativen Methoden abgegrenzt werden, bei denen oft nicht bekannt ist, ob und wie sie wirken. Der Nachweis der Unbedenklichkeit der Phagentherapie wäre damit allerdings noch nicht erbracht.

²⁸⁹ Zu den unkonventionellen Behandlungen gehört auch die sogenannte Impfbildung bei Krebs. Hier werden Vakzine zur Krebsvorbeugung und -behandlung gespritzt. Obschon einige Präparate bereits in klinischer Entwicklung sind und, mit Sondergenehmigung, bei schwerkranken Krebspatienten eingesetzt werden, ist noch keine vollständige Überprüfung der Wirksamkeit möglich. Solche gentechnologisch hergestellten Vakzine, die oft bereits als Entwicklungsprodukte kommerzielle Verwendung finden, stellt unter anderem die amerikanische Firma *Intracel* her; Internet-Link: <http://www.intracel.com/products.htm> [Stand 2004-02-25].

Frischzubereitung / Rezepturarzneimittel

Die sogenannte Frischzubereitung könnte eine noch zu prüfende Möglichkeit darstellen, um im Einzelfall mit Phagen eine Behandlung vorzunehmen, da sie in der Regel nicht unter die strenge Gesetzgebung für Fertigarzneimittel fällt. Der Hersteller braucht lediglich eine Genehmigung zur Herstellung, etwa zur Produktion von Impfstoffen oder Seren; für die individuelle Behandlung durch den Arzt ist das Einverständnis des Patienten Voraussetzung. Mischungen mit natürlichen Phagen werden seit der Frühzeit des Verfahrens patientenspezifisch, d. h. frisch zubereitet und vor der Verwendung *in vitro* getestet. Gegen eine mögliche Kennzeichnung von Phagenpräparaten als Rezepturarzneimittel²⁹⁰ sprechen allerdings manche der heute geltenden Bestimmungen.²⁹¹ So sind beispielsweise in Deutschland die Apotheker verpflichtet, präzise Angaben zum Inhalt (Gewicht, Rauminhalt, Stückzahl) zu machen und die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge zu benennen. Für diese Benennungen fehlen im Falle therapeutischer Phagen nur schon die vorgeschriebenen internationalen Kurzbezeichnungen.

7.2 Die medizinische Notwendigkeit

Reduziert man die Vorzüge der Phagenbehandlung auf ihren therapeutischen Wert, ergibt sich letztlich nur dort eine (in der Gegenwart allerdings klinisch noch nicht überzeugend bestätigte) Überlegenheit gegenüber Antibiotika, wo diese keine Wirkung mehr zeigen oder bei einem bestimmten Patienten aufgrund hoher Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können. Der therapeutische Wert eines Verfahrens wird von der sogenannten Annehmlichkeit bestimmt, die wiederum von der praktischen Handhabung abhängt.²⁹² Hier würde die mit aufwendigen Vorarbeiten und Laborleistungen verbundene Phagentherapie – zumindest in Hochlohnländern – keine Vorteile zeigen.

²⁹⁰ Zu den apothekenpflichtigen Rezepturarzneimitteln gehören Produkte der sogenannten Maden-Therapie (=Maggot Therapy), die Fliegenmaden zur Wundheilung verwendet; Internet-Link: <http://www.biomonde.de/PDF/BioMonde-Infomaterial-Broschuere.pdf> [Stand 2004-02-25]. Vgl. dazu auch Fleischmann (2002).

²⁹¹ Vgl. Schumacher: „Kennzeichnung von Rezepturarzneimitteln“; Internet-Link: http://www.rp.baden-wuerttemberg.de/stuttgart/abteilung2/kennz_rez_arz.pdf [Stand 2004-02-25].

²⁹² Die Zweckmäßigkeit der Handhabung spielt bei der Beurteilung eines neuen Verfahrens durch Patienten, Ärzte, Pflegepersonal und Apotheker eine grosse Rolle. Dazu gehören Aspekte wie eine sichere Verpackung, eine leichte Verabreichung und eine einfache Einnahme. Die Phagentherapie ist jedoch auch in ihrer modernen Ausprägung in der Handhabung allein bereits deshalb anspruchsvoller als Antibiotika, weil sie eine genaue, zeitaufwendige Bestimmung des bakteriellen Erregers voraussetzt.

Darüber hinaus sind die Wahrnehmung und die Einschätzung des mit den Antibiotika verknüpften Resistenzproblems uneinheitlich (vgl. Absch. 1.1.1). Es besteht aus gesundheitspolitischer Perspektive heute keine unmittelbare Notwendigkeit für den raschen Einsatz neuer therapeutischer Konzepte und Lösungen für dieses medizinische Problem. Nach Ansicht vieler Fachleute reichen organisatorische Vorsichtsmaßnahmen aus; andere wiederum glauben, dass sich dank moderner Technologien bald weitere Möglichkeiten zur Behebung des Resistenzproblems abzeichnen werden.

Interessensgruppen

Der amerikanische Wissenschaftssoziologe Epstein (1996: 319) weist im Zusammenhang mit Aids darauf hin, dass es unabhängig Forschenden, die nicht auf die unmittelbare Unterstützung der Industrie zählen können, mitunter schwer fällt, ihren Anliegen Gehör zu verschaffen. Die Geschäftsstrategien der pharmazeutischen Unternehmen, die neue Forschungsrichtungen konzeptionell und finanziell massgeblich prägen, orientieren sich in der Planung und Bewertung von Forschungsvorhaben an der medizinischen Notwendigkeit, die im Falle der Antibiotika-Resistenz in Fachkreisen unterschiedlich beurteilt wird. Denn noch immer handelt es sich um Einzelfälle, die von diesem Problem betroffen sind, und damit um eine epidemiologisch weitgehend kontrollierbare Situation.²⁹³ Von den Betroffenen geht kein Druck auf die Hersteller und Gesundheitsbehörden aus; bis heute sind sie nicht in Patientengruppen organisiert.

Solche Interessensverbindungen können sich, wie das Beispiel von Aids gezeigt hat, zu eigentlichen Aktivitätszentren²⁹⁴ entwickeln, die mit Kampagnen auf Forschung, Industrie und Behörden erheblichen Einfluss nehmen können (vgl. Epstein 1996: 34). Epstein (1996: 321 ff.) zeigt, dass es durch eine neu definierte Beziehung unter den Akteuren möglich ist, die Anliegen der Patienten in den Vordergrund der Grundlagenforschung zu rücken. Auf vergleichbare Weise argumentiert der amerikanische Gesundheitsökonom Hansen, wenn er, ebenfalls am Fallbeispiel Aids, hervorhebt, dass für Verfahren, solange sie im Bewusstsein der Öffentlichkeit nicht verankert sind, auch seitens der Gesundheitsbehörden kaum Unterstützung besteht (Hansen; in: Helms 1996: 329).

²⁹³ Die Verantwortliche für Öffentlichkeitsarbeit des deutschen Robert Koch-Instituts, S. Glasmacher, gibt zu bedenken, dass Bakterien die Antibiotika-Resistenz auch wieder verlieren können, wenn der Selektionsdruck durch den Einsatz der Antibiotika nachlässt, räumt aber ein, dass dies dem einzelnen Patienten nichts nützt (vgl. E-Mail von S. Glasmacher an den Verf.; 18. November 2003).

²⁹⁴ Vgl. "AIDS coalition to unleash power"; Internet-Link: <http://www.actupny.org> [Stand 2004-02-24] sowie Epstein 1996: 5 f. Der frühere Forschungsmanager Drews erinnert allerdings daran, dass bei einem durch äusseren Druck erzwungenen zu frühen, schlecht kontrollierten oder unkontrollierten Einsatz von Medikamenten Nebenwirkungen auftreten können, die die weitere Entwicklung des Produktes gefährden (Drews 1998: 33).

Vernachlässigte Krankheiten

An dieser Stelle kann auf die im Jahr 2003 lancierte Initiative für Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten (*Drugs for Neglected Diseases Initiative; DNDI*)²⁹⁵ hingewiesen werden, die wirksame Arzneimittel gegen Krankheiten entwickeln will, an denen vor allem Menschen in ärmeren Ländern leiden. Infektionskrankheiten wie Cholera, Typhus oder die bakterielle Ruhr, die noch immer zu den grössten epidemiologischen Problemen zählen, gehörten bereits in der Frühzeit der Phagentherapie zu den am besten untersuchten Indikationen. Noch bis in die 1960er Jahre gab es in Indien vielversprechende Bestrebungen, Phagen zur Bekämpfung dieser weitverbreiteten Seuchen diagnostisch und präventiv einzusetzen (vgl. Abschn. 5.5). Vor diesem Hintergrund könnte die Frage nach der medizinischen Notwendigkeit und epidemiologischen Verwendbarkeit der Phagen durchaus an Bedeutung gewinnen, denn vor allem in den Entwicklungsländern macht sich der Mangel an Medikamenten gegen die aus unternehmerischer Sicht wenig lukrativen Infektionskrankheiten deutlich bemerkbar ("non-profitable infectious diseases" [Trouiller 2002: 2188]). Besonders in Kriegssituationen oder nach Naturkatastrophen stehen Antibiotika häufig nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Phagen könnten in solchen Fällen mit vergleichsweise geringem Laboraufwand rasch und spezifisch wirkend bereitgestellt werden. Diese Ansicht vertritt, ohne allerdings bisher Gehör gefunden zu haben, die deutsche Mikrobiologin Lorch (1999: 17).

Eine andere, ebenfalls noch wenig untersuchte und in ihrer Bedeutung noch nicht erhärtete Anwendung betrifft Infektionen, die auf langsam wachsende, persistente Keime zurückzuführen sind. Möglichst nahe an den Infektionsherd gebrachte Phagen wären hier womöglich aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften den Antibiotika überlegen, die bei unsicherer Wirkung in solchen Fällen häufig über Monate eingenommen werden müssen.

²⁹⁵ Vgl. "Drugs for neglected diseases initiative DNDI"; Internet-Link: <http://www.dndi.org> [Stand 2004-02-24].

7.3 Die wirtschaftliche Bedeutung

7.3.1 Der volkswirtschaftliche Nutzen

Eine ökonomische Bewertung der bisher in Osteuropa praktizierten Form der Phagentherapie als eventuelle Behandlungsoption zur Antibiotika-Therapie gibt es nicht. Angesichts des erheblichen logistischen Aufwandes, den eine optimale, das heisst auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Phagenbehandlung erfordert, muss man davon ausgehen, dass die Behandlung mit herkömmlichen Antibiotika zweckmässiger und damit wirtschaftlicher ist, denn individuelle Behandlungsansätze verteuern eine Behandlung erheblich.²⁹⁶

Andererseits ist zu bedenken, dass die Antibiotika-Resistenz zu hohen Folgekosten führt (Krankenhausaufenthalt, mehrwöchiger Erwerbsausfall, hoher Behandlungsaufwand, zusätzliche Komplikationen usw.). Folglich könnten durchaus volkswirtschaftliche Erwägungen für die Phagentherapie sprechen – immer unter der Voraussetzung, dass sich ihre medizinische Tauglichkeit mit Studien erhärten lässt. Dagegen ist einzuwenden, dass es schon heute Alternativen zur Entschärfung des Resistenzproblems gibt, die einfacher und preisgünstiger zu realisieren sind, z. B. ein konsequentes Resistenzmanagement sowie umfassende präventive Massnahmen.

Zu berücksichtigen ist in der Bewertung der Wirtschaftlichkeit auch der bereits mehrfach angesprochene praktische Aufwand.²⁹⁷ Bei der konventionellen Phagentherapie kommt als weitere Komplikation hinzu, dass eine patientenspezifische Zubereitung von Phagenprodukten unumgänglich ist, wenn standardisierte Phagenpräparate versagen. Dies erfordert neben Zeit und Erfahrung auch eine entsprechende medizinische Grundlage und überdies praktische Voraussetzungen, die im Westen nicht einmal ansatzweise vorhanden sind. Eine individuelle Phagentherapie wäre somit als ein kostspieliges Verfahren zu betrachten, das nur für kleine, spezifische Patientengruppen sinnvoll sein könnte.

Anders verhält es sich mit therapeutisch nutzbaren Enzymen, die insbesondere amerikanische Firmen aus Phagen gewinnen und entwickeln wollen. Falls solche Entwick-

²⁹⁶ Vgl. „Die Pharmaindustrie steht vor einem grundlegenden Wandel“, in: *Welt am Sonntag*, 22. Juni 2003.

²⁹⁷ Auch bei der Antibiotika-Therapie hat die Frage des Aufwandes eine kommerzielle Bedeutung: Ein intravenös zu verabreichendes Antibiotikum, das nur einmal pro Tag verabreicht werden muss, verfügt über einen erheblichen Wettbewerbsvorteil gegenüber einem unter Umständen überlegenen Konkurrenzprodukt, das vom Pflegepersonal mehrfach täglich verabreicht werden muss.

lungen jemals erfolgreich das Zulassungsprozedere bestehen und zudem ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, werden sie sich wie andere Arzneimittel in den Wettbewerb einfügen.

Die Wirtschaftlichkeit in Entwicklungsländern

In der Dritten Welt, wo Antibiotika (oder allfällige gentechnisch hergestellte Phagenpräparate) für grosse Teile der Bevölkerung unerschwinglich sind, könnte die konventionelle Phagentherapie und -prävention, sofern ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden kann, eine interessante Möglichkeit darstellen. Hier liesse sie sich als ein zwar personalaufwendiges, im Unterschied zu Hochlohnländern aber dennoch preiswertes Verfahren betrachten. Entsprechend hält Lorch die konventionelle Phagentherapie für eine möglicherweise geeignete Methode in der medizinischen Grundversorgung wenig entwickelter Gebiete:

In the case of serious burns, the biggest cause of death within the first two days is an infection of *Pseudomonas aeruginosa* [sic] [...] and bacteriophages might combat this. Especially for such external applications, bacteriophages might become an inexpensively and locally produced remedy, making them ideal candidates for basic medical care (Lorch 1999: 17).

Dennoch bleibt die Frage bestehen, wie sich hier eine Therapie rechtfertigen liesse, die in den westlichen Industrienationen bisher nie eine formelle Zulassung erhalten hat (vgl. Colbert 2002: 38).

7.3.2 Der Wert für die Industrie

„Kritische Masse“

Unternehmen benötigen eine sogenannte kritische Masse, um die Aufmerksamkeit der Investoren und Finanzanalysten zu finden; sie wird von quantitativen (Grösse, Einfluss) und qualitativen Faktoren beeinflusst. Die Qualität eines Biotechnologieunternehmens wird aufgrund seiner wissenschaftlichen Leistung bestimmt, die wiederum von unabhängigen Dritten bewertet wird. Dies setzt voraus, dass die Forschungsfelder, auf denen ein Unternehmen aktiv ist, von der Wissenschaft als relevant eingestuft werden und darüber hinaus dem Kapitalgeber einen Gewinn versprechen.

Die Phagentherapie hat diesen Status bis heute nicht erreicht: Ihre Wirkung reicht kaum über den kleinen Kreis jener Forscher hinaus, die in den frühen 1990er Jahren die Neubewertung eingeleitet haben. Die wenigen Firmen, die sich mit therapeutischen Phagen befassen, befinden sich nach eigenen, nicht zu überprüfenden Angaben mit ihren Projekten in der Planung oder in einer sehr frühen Phase der klinischen

Entwicklung. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sie ohne Partnerschaften mit grossen Unternehmen in der Lage sein werden, Phagenprodukte auf den Markt zu bringen. Die grossen Pharmaunternehmen aber bekunden bis heute kein Interesse an der Phagentherapie.²⁹⁸ Als noch wenig berechenbare biologische Heilmittel unterscheiden sich Phagenpräparate in ihren Eigenschaften und Handhabung zudem fundamental von den herkömmlichen chemischen Wirkstoffen, die längst zum Grundpfeiler der Arzneimitteltherapie geworden sind. Die Beseitigung bakterieller Krankheitsträger durch patientenspezifisch ausgewählte und sich an neue Gegebenheiten rasch anpassende Viren steht in einem Gegensatz zur rationalen Arzneimitteltherapie, die mit ihren standardisierten Fertigarzneien auf vorgezeichnetem Weg die Therapie grosser Patientengruppen erlaubt. In ihrer modernen, gentechnischen Ausprägung wären Phagenprodukte daher lediglich als teure ‚Waisen-Medikamente‘ mit hohen Entwicklungskosten für eine niedrige Patientenzahl zu betrachten.²⁹⁹

Kosten / Nutzen

Die Entwicklung eines Phagenpräparates ist mit der eines Antibiotikums zwar vergleichbar, doch erfordert die Planung, Koordinierung und Durchführung der auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Anwendung einen zusätzlichen Aufwand. Ein pharmazeutisches Unternehmen müsste daher in der Lage sein, für Phagenprodukte einen erheblichen Mehraufwand bei der Vermarktung und der wissenschaftlichen Beratung zu leisten und dafür eine eigene, neuartige Vertriebsstruktur einzurichten. Dies erhöht die Kosten der Produkte, für die – als weiterer Nachteil aus ökonomischer Sicht – eine relativ geringe Nachfrage besteht, da sie neben den Antibiotika lediglich als Mittel zweiter Wahl in Notfallsituationen gelten. Schliesslich kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass man bis heute in westlichen Ländern über keine praktische Erfahrung im Umgang mit therapeutischen Phagen verfügt.

Die Einschätzung der Phagentherapie durch das kanadischen Finanzierungsunternehmens *Biocapital* belegt auch aus einem anderen Blickwinkel die ungewissen Er-

²⁹⁸ Eine keineswegs repräsentative Ausnahme bildet die deutsche Firma *Hexal*, die ein erstes, allerdings lediglich exploratives Projekt in die Wege geleitet hat (vgl. Absch. 8.2).

²⁹⁹ Trotz dieser Schwierigkeiten versprechen sich die jungen Hochtechnologie-Unternehmen, die Phagenpräparate entwickeln wollen, von solchen Nischenprodukten einen Gewinn. Die amerikanische Phage-Biotech spricht etwa von einem Phagenprodukt zur Behandlung bakterieller Keratitis, einer mit Antibiotika nur schwer und mit viel Aufwand zu behandelnden Hornhauttrübung des Auges, von der in den USA jährlich 23.000 Patienten betroffen sein sollen (vgl. Internet-Link: <http://www.phage-biotech.com/profile.html> [Stand 2004-04-20]). Dieser Fallzahl müssen allerdings enorme Entwicklungskosten gegenüber gestellt werden, die bis zum Abschluss aller erforderlichen klinischen Studien und bis zur Zulassung als Heilmittel eine halbe Milliarde US\$ und mehr betragen können. Dabei ist es fraglich, ob die Krankenversicherer künftig in der Lage oder bereit sein werden, über die Behandlungskosten derart enorme Entwicklungskosten zu refinanzieren.

folgsaussichten der Phagentherapie. Biocapital bezeichnet die Befähigung therapeutischer Phagen zur exponentiellen Selbstvermehrung als wesentlichen Vorzug gegenüber den Antibiotika.³⁰⁰ Die kombinierte Anwendung der beiden antibiotischen Konzepte wird deshalb in diesem Bericht als vielversprechender Ansatz zur Begrenzung des Resistenzproblems bezeichnet. Allerdings müsste dazu, so Biocapital, der pharmakökonomische Nutzen erst noch nachgewiesen werden:

[A]n important concern that companies will face with their products used in co-therapy will be to demonstrate a clear pharmacoeconomic value for their bacteriophages. With the cost-containment environment, a company must demonstrate that the additional costs of administering the co-therapy will be balanced by clear benefits. Among others, examples of benefits are related to the number of life saved, shorter hospitalization periods and improved side-effects (ebd.).

Zudem ist die Phagentherapie nach Einschätzung dieses Finanzierungsinstitutes noch weit von einer Realisierung entfernt. Biocapital glaubt nicht, dass entsprechende Produkte vor 2010 den Markt erreichen werden, da sich die Forschung noch in einem frühen Stadium befindet und bisher kaum klinische Untersuchungen erfolgten.

Schutzrechte auf Phagen

Für gentechnisch modifizierte und isolierte Phagen können – im Unterschied zu den natürlichen, unverändert aus der Umwelt entnommenen Bakterienviren – grundsätzlich Erzeugnispatente erteilt werden. Hauptzweck solcher Patente ist der rechtzeitige Schutz künftiger Produkte eines Unternehmens.³⁰¹ Oft bilden die Patente aber auch die Basis für Lizenzabkommen mit Partnerunternehmen, die beispielsweise eine bestimmte Technologie für ihre eigenen Projekte benötigen. Auf diese Weise erzielen vorab kleinere Forschungsunternehmen Nebeneinkünfte und verringern so ihr bestehendes Unternehmensrisiko (vgl. Torres 1999). Für Krylov (2001: 726) macht selbst ein Patent auf gentechnisch veränderte Phagen wenig Sinn, denn auch diese müssten vermutlich wegen ihrer unveränderten Anpassungsfähigkeit immer wieder durch neue, vom Patent nicht geschützte Varianten ersetzt werden.³⁰²

Patente sind, wie bereits dargelegt (vgl. Absch. 6.3.4), aus kommerziellen Gründen bedeutsam, doch bieten sie keine Gewähr dafür, dass Präparate, die sich noch in einer

³⁰⁰ Vgl. Ricard: "The predator"; Internet-Link: http://www.biocapital.com/includes/commentsfiles/comments_May14th.pdf [2004-02-24].

³⁰¹ Dies lässt sich am Beispiel des Unternehmens *PhageGen* darstellen: "It is anticipated that patent claims [...] will create significant barriers to entry by future competitors" (vgl. Internet-Link: <http://www.phagegen.com/company/products.asp> [Stand 2004-04-20]).

³⁰² Die Patentierung modifizierter Phagen ist grundsätzlich auf einfache Weise möglich, da diese über eine einzigartige Genomstruktur verfügen, so dass die Bestimmung einzelner Restriktionsenzyme genügt.

sehr frühen Entwicklungsphase befinden, auf Interesse seitens der Industrie stossen.³⁰³ Derzeit besteht keine Nachfrage für therapeutische Phagen, denn die wissenschaftlichen, rechtlichen und kommerziellen Perspektiven sind zu unsicher.

Man könnte Phagen auch als Allgemeingut betrachten, das nicht zum Monopol eines Unternehmens oder eines einzelnen Patentinhabers werden darf und damit über zwanzig Jahre einer Zugangsbeschränkung unterliegt.³⁰⁴ Doch wie liesse sich die kostspielige Entwicklung von Phagenprodukten realisieren, wenn kommerzielle Anreize fehlen? Denkbar wäre die Übertragung an eine öffentliche Trägerschaft, die allerdings bislang kein diesbezügliches Interesse zeigt, da die Phagentherapie nicht als ein überzeugendes und zugleich dringlich zu realisierendes Verfahren betrachtet wird. Zudem ist nicht anzunehmen, dass die Befürworter der Phagenbehandlung ihre mit kommerziellen Interessen verbundenen Vorhaben zugunsten nicht-profitorientierter Initiativen zurückstellen würden. Geht man davon aus, dass Phagenprodukte als ‚Waisen-Medikamente‘ zu betrachten wären, so spräche – unter Annahme einer Wirksamkeit – jedoch einiges für die herkömmliche Phagentherapie: Ihre Hochtechnologievariante ist viel kostspieliger, ohne sich freilich an wesentlich grössere Patientengruppen zu richten.

7.4 Die gesellschaftliche Akzeptanz

Eine noch nicht untersuchte, aber zweifellos wesentliche Frage betrifft die prinzipielle Akzeptanz einer Behandlungsmethode, die – so die mögliche Wahrnehmung – ‚lebendige Organismen‘ verwendet. Sie dürfte von Patienten und den behandelnden Ärzten gleichermaßen gestellt werden. Die Verunsicherung im Zusammenhang mit gentechnisch modifizierten Viren nimmt auch in Fachkreisen zu; sie wird vor allem mit der (angeblich) grösser werdenden Bedrohung durch Biowaffen in Verbindung gebracht. Deshalb sind heute beispielsweise Experimente mit sogenannten *Killerviren* auch unter Experten umstritten. Dies zeigt die heftige Debatte, die amerikanische Forscher kürzlich auslösten, als sie – auf der Suche nach einem antiviralen Wirkstoff als Schutz vor

³⁰³ So versucht zurzeit Carl Merrill, auf den in dieser Arbeit mehrfach Bezug genommen wird, für einen in seinem Institut charakterisierten und inzwischen auch patentierten Phagentyp einen geeigneten Lizenznehmer zu finden. Da dieses Projekt von mehreren Transferstellen inzwischen auch im Internet angeboten wird, liegt die Vermutung nahe, dass bisher die Direktkontakte zur Industrie erfolglos verliefen. Vgl. Internet-Link: <http://pharmalicensing.com/licensing/displcopp/804> [Stand 2004-05-15],

³⁰⁴ Schutzrechte auf Arzneimittel sind dann marktrelevant, wenn sie eine Indikation betreffen, die hohe Erträge verspricht (vgl. Trouiller 2002). Bei seltenen Infektionskrankheiten oder nur selten auftretenden Resistenzsituationen trifft dies nicht zu.

solchen Waffen – ursprünglich harmlose Mäusepockenviren gentechnisch veränderten und hoch virulent machten.³⁰⁵ In einer Publikation zur Therapiesicherheit der Probiotika – also von lebenden Mikroorganismen zur Behandlung von Krankheiten – wurde explizit darauf hingewiesen, dass solche Arzneimittel keine Phagen enthalten dürfen (Hoffmann 2002).

Im nachfolgenden Kapitel werden einige der überwiegend kommerziellen, aktuellen Vorhaben besprochen, die eine Nutzenanwendung der Phagen zum Ziel haben. Die Initianten dieser Projekte sind überzeugt, dass sie die noch ungeklärten Fragen werden lösen können. Allerdings zeichnet sich ab, dass der Ausgang mancher dieser Forschungsprojekte höchst ungewiss ist und einige von ihnen kaum mehr zum klinisch-therapeutischen Bereich, der sich mit dem Begriff der Phagentherapie verbindet, gezählt werden können.

³⁰⁵ Vgl. „Experimente mit tödlichen Mäusepocken“, in: *Neue Zürcher Zeitung*, 5. November 2003.

8 Initiativen zur Kommerzialisierung

Einführung

Die Neubewertung der Phagentherapie hat zu Neugründungen von jungen Technologieunternehmen geführt, die sich zum Ziel gesetzt haben, die spezifischen Vorteile des wiederentdeckten Verfahrens wirtschaftlich zu nutzen. Solche *start-up*-Firmen werden in der Regel durch Geschäftskapital (= *venture capital*) finanziert, das unter Erwartung risikoadäquater Erträge zur Finanzierung risikobehafteter Projekte eingesetzt wird. Keine dieser auf Phagen spezialisierten Unternehmung hat bisher die Gewinnschwelle erreicht, was für junge Hightech-Unternehmen, bei denen Forschung und Entwicklung die Hauptkompetenzen sind, eine nicht geringe Belastung darstellt. Kritisch ist die Zeitspanne, die einem Unternehmen verbleibt (= *burn rate*), um mit dem verfügbaren Kapital diese Schwelle (= *break-even-point*) zu erreichen. Die Strategie wird von den Geldgebern mitbestimmt, die an einem möglichst raschen Börsengang interessiert sind, um den Wert ihrer Unternehmensanteile zu vervielfachen.

Viele Biotechnologiefirmen mussten seit 2001 deutliche Kapitalverluste hinnehmen; einige sehen sich nach Rückschlägen sogar dazu gezwungen, auf die teure Entwicklung eigener Produkte zu verzichten, und suchen deshalb nach neuen Möglichkeiten. Seit dem Ende des Börsenbooms der vergangenen Jahre ist in der Branche eine Konsolidierung zu beobachten, die sich auf Phagen konzentrierende Firmen noch mehr unter Druck setzen wird, da deren Forschungsausrichtung, die noch wenig bekannt und bezüglich ihrer Erfolgsaussichten umstritten ist, bisher weit ausserhalb der Hauptfelder der pharmazeutischen Forschung liegt, die als Schrittmacher der modernen Arzneimittelforschung zu betrachten ist (vgl. Absch. 6.3).

Plattform-Technologien

Investoren wollen in der Regel das von ihnen eingesetzte Kapital innerhalb von vier bis acht Jahren und mit einer möglichst hohen Rendite wieder zurückerhalten. Diese Zeitspanne ist für die Bestätigung und Lancierung der Phagentherapie, die im Westen über kein wissenschaftliches Fundament verfügt, sehr kurz bemessen. Ihren Schwerpunkt sehen manche dieser Technologiefirmen deshalb in der Entwicklung sogenannter Plattform-Technologien, mit deren Hilfe neue Produkte entwickelt werden können. Diese Geschäftsform ist im Vergleich zu jener von Unternehmen, die eigene Medikamente

herstellen wollen, risikoärmer. Lizenzen sind umso gewinnbringender, je später im Entwicklungsprozess ein Anbieter die entsprechenden Rechte an Dritte überträgt.³⁰⁶

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf den heutigen Stand der Dinge, so weit er sich überblicken lässt. Es ist davon auszugehen, dass sich die Lage aus den erwähnten wirtschaftlichen Gründen rasch und für manche der noch bestehenden Kleinunternehmen nachteilig verändern wird. Erfolg und Misserfolg liegen sehr nahe beieinander.

8.1 Unternehmen in Nordamerika

Exponential Biotherapies

Exponential Biotherapies wurde bereits 1993 mit dem Zweck der Kommerzialisierung der Phagentherapie gegründet. Das Unternehmen hofft, Phagenpräparate als Alternative zu Antibiotika etablieren zu können, und zwar über den Humanbereich hinaus auch in der Tierhaltung und der Lebensmittelindustrie. Das Unternehmen hebt vor allem die Möglichkeit einer kombinierten Anwendung hervor, denn: "Phages can also be used together with antibiotics, in which case resistance is far less likely to emerge, due to the different working mechanisms of phages and antibiotics".³⁰⁷

Mit dem Mitbegründer Carlton hat *Exponential Biotherapies* eine der Leitfiguren der gegenwärtigen Evaluation therapeutischer Phagen in der Unternehmensführung. Die Firma verfolgt eine intensive Patentstrategie und will sich insbesondere mit Verfahrenspatenten einen Wettbewerbsvorteil verschaffen. Im Vordergrund des medizinischen Interesses stehen Vancomycin-resistente Enterokokken. Ein erstes Produkt, ein gentechnologisch modifiziertes Lysin, soll die klinische Phase I (Verträglichkeitsstudien bei gesunden Probanden) erfolgreich bestanden haben und Recherchen von Häusler (2003: 230) zufolge an der Schwelle zu ersten klinischen Versuchen mit Patienten stehen.

Zudem beteiligt sich das Unternehmen an den strategischen Programmen der amerikanischen Regierung zur Bekämpfung des Milzbranderreger.³⁰⁸ Eine Verwirklichung

³⁰⁶ Gleichzeitig nehmen die unternehmerischen Risiken des Lizenzanbieters zu: Das späte Scheitern einer Entwicklung – bis zu diesem Zeitpunkt sind in der Regel dreistellige Millionenbeträge investiert worden (vgl. Abschn. 6.2.1) – kann eine noch wenig konsolidierte Unternehmung in den Ruin treiben.

³⁰⁷ Vgl. *Exponential Biotherapies*; Internet-Link: <http://www.expobio.com> [Stand 2004-02-25].

³⁰⁸ Ein amerikanischer Kongressabgeordneter aus New Jersey hat sich im Sommer 2003 für eine georgisch-amerikanische Kooperation ausgesprochen, in deren Rahmen nach therapeutischen Phagen gesucht werden soll, die im Falle einer böswilligen Salmonellenvergiftung rasch eingesetzt werden können.

und damit Kommerzialisierung dieser Projekte liegt noch in weiter Ferne. Aus diesem Grund werden zur Minimierung der geschäftlichen Risiken auch Vorhaben verfolgt, die einen rascheren Durchbruch versprechen. Dazu gehört die Entwicklung von Phagen zur Bekämpfung von *Listeria* auf der Käseoberfläche oder von *Campylobacter*³⁰⁹ bei Mastgeflügel. Bis 2001 hatte das Unternehmen über 12 Millionen US\$ in seine Forschungen investiert (vgl. Sivitz 2001); zurzeit ist eine weitere Aufstockung des Kapitals um 38 Millionen US\$ geplant.

Intralytix

Der aus Georgien stammende und in dieser Arbeit mehrfach erwähnte Alexander Sulakvelidze hat 1998 zusammen mit Partnern die Unternehmung *Intralytix* gegründet,³¹⁰ deren Geschäftsstrategie mit jener von Exponential Biotherapies vergleichbar ist. *Intralytix* beschäftigt nur wenig feste Mitarbeiter, kooperiert jedoch mit externen Wissenschaftlern und dem Phagenzentrum in Tiflis. 2002 erhielt *Intralytix* eine experimentelle Zulassungsgenehmigung für ein Phagenprodukt, das bei der Desinfektion von mit *Listeria* kontaminierten Anlagen in der Lebensmittelindustrie Verwendung finden soll. *Intralytix* hat sich zudem vorgenommen, eine neue Version von *PhageBioDerm* nach westlichen Standards (vgl. Absch. 3.6.2) zu entwickeln. Dieses biologisch abbaubare Polymer, das Phagen und andere therapeutische Komponenten enthält, ist in Georgien zur Behandlung von Wundinfektionen seit einiger Zeit auf dem Markt. Bis zu der noch ungewissen Zulassung im Westen werden allerdings noch Jahre vergehen.

MicroStealth

Als eine universitäre Neugründung (=spin-off) befasst sich *MicroStealth Technologies* ebenfalls mit der Nutzbarmachung von Phagen. Das Unternehmen wurde 2002 von der bereits erwähnten amerikanischen Mikrobiologin Diane Schaak vom Rowland-Institut der Harvard-Universität ins Leben gerufen. Von den vier Mitarbeitern arbeiten heute drei noch ohne Salär. Geplant ist die Entwicklung genmodifizierter Phagen, die als Trägereinheit ein spezifisches und antibakterielles Eiweissmolekül in die Wirtszelle transportieren sollen, ohne selbst aktiv zu werden. Ein patentiertes Molekül (*toxin-phage bacteriocide*) bildet die Basis dieser Entwicklungsarbeiten.

ten. Der Politiker verspricht sich von der Zusammenarbeit der Rutgers-Universität mit georgischen Wissenschaftlern eine wirkungsvolle Behandlung gegen eine grosse Gefahr: "[T]hat must be taken seriously in this post 9-11 world"; Internet-Link: http://www.house.gov/apps/list/press/nj06_pallone/pr.july10.rutgers.grant.html [Stand 2004-02-25].

³⁰⁹ Vgl. Wagenaar: "Phage therapy of *Campylobacter jejuni* colonisation in broilers"; Internet-Link: <http://www.rivm.nl/carma/verwantonderzoek/bergen.pdf> [Stand 2004-02-25].

³¹⁰ Vgl. *Intralytix*; Internet-Link: <http://www.intralytix.com> [Stand 2004-02-25].

Das Projekt befindet sich in der sehr frühen *proof-of-principle*-Phase, die das Ziel hat, zunächst die wissenschaftliche Grundidee experimentell zu bestätigen. Schaak hat kürzlich zu erkennen gegeben, dass sich die Finanzierung ihres Vorhabens als schwierig erweist.³¹¹ MicroStealth Technologies ist noch Jahre vom Erreichen einer Gewinnzone entfernt, obschon sich Schaak in einem Umsatzmarkt von 30 Milliarden US\$ zu bewegen glaubt.

Phage Therapeutics International

Wie schwierig es ist, sich in einem volatilen Geschäftsumfeld zu behaupten, zeigt auch der Fall der 1997 gegründeten Unternehmung *Phage Therapeutics International*, die wenig später den Schritt an die Börse wagte. Sie wurde von Richard Honour gegründet, von jenem Wissenschaftler, der zuvor gemeinsam mit dem amerikanischen Investor Harlington für kurze Zeit eine Kooperation mit dem Zentrum in Tiflis eingegangen war (vgl. Absch. 3.6.2). 1999 hatte Phage Therapeutics ein Phagenpräparat für eine nicht gesetzeskonforme Phagenbehandlung zur Verfügung gestellt (vgl. Absch. 3.6.3). Das Unternehmen, das über 8 Millionen US\$ in seine Arbeiten investiert hatte, geriet 2001 jedoch in grosse Liquiditätsengpässe und scheiterte beim Versuch, weitere 10 Millionen US\$³¹² zu generieren. Da es nicht gelungen war, den für das Jahr zuvor angekündigten Schritt in die klinische Entwicklung zu gehen, verloren die externen Geldgeber rasch ihr Vertrauen. 2002 konnten keine Gehälter mehr gezahlt werden (vgl. Häusler 2003: 216); inzwischen scheinen die Aktivitäten ganz eingestellt worden zu sein.

Phage Genomics / PhageGen

Honour³¹³ und Harlington sind heute gemeinsam in dem von Harlington gegründeten Unternehmen *PhageGen*³¹⁴ (*Phage Genomics*) in den USA, in Frankreich und in England aktiv. PhageGen will die Projekte nach Abschluss der klinischen Phase II an geeignete Lizenznehmer abtreten. Das Unternehmen verspricht sich einiges von einem Projekt zur Bekämpfung resistenter Tuberkulosekeime.

³¹¹ Vgl. Hendrickson: "Alternative to antibiotics not a passing phase"; in: *Mass High Tech: The Journal of New England Technology*; Internet-Link: http://www.masshightech.com/displayarticledetail.asp?art_ID=62498 [Stand 2004-02-25].

³¹² Vgl. "Phage Therapeutics closing \$850,000 bridge round"; Internet-Link: <http://seattle.bizjournals.com/seattle/stories/2002/03/18/newscolumn6.html> [Stand 2004-02-25].

³¹³ Richard Honour hat inzwischen neben seiner Tätigkeit für *PhageGen* eine Unternehmung für Aromatherapie (*Eulara*) gegründet, die behauptet, Herpesinfektionen mit pflanzlichen Ölen behandeln zu können.

³¹⁴ Vgl. *Phage Genomics*; Internet-Link: <http://www.regma.co.uk> [Stand 2004-02-25].

PhageTech

Die bereits 1997 gegründete kanadische Firma *PhageTech*³¹⁵ baut ebenfalls auf moderne Technologien, setzt aber auf eine etwas andere Strategie in der Kommerzialisierung von Phagen, indem sie die aus ihnen isolierten Proteine als Leitsubstanzen für neue Klassen von Antibiotika identifizieren will. Mit den Instrumenten der Genomforschung sollen Ziele auf der Oberfläche der Bakterienzelle bestimmt werden, die Phagen zu binden oder zu hemmen vermögen. In Testreihen (=screening-assays) soll routinemässig untersucht werden, ob synthetisch hergestellte Moleküle vergleichbare bakterienhemmende Eigenschaften aufweisen. Nach eigenen Angaben besitzt das Unternehmen die weltweit grösste Phagensammlung und verfügt derzeit über ein Betriebskapital von 15 Millionen US\$.

Biophage Pharma

Die 1996 ebenfalls in Kanada eingerichtete und auch an der Börse vertretene *Biophage Pharma* hat nach eigener Bekundung zwei Phagenpräparate zur Behandlung von Infektionen mit *Escherichia* und *Salmonella* bei Schweinen und Geflügel in fortgeschrittener Entwicklung. Seit kurzem ist das Unternehmen mit einem zweiten Geschäftszweig, der sich mit der Frage der Immunmodulation befasst, an einem staatlichen *Anthrax*-Programm beteiligt. Biophage Pharma hat die Gewinnzone ebenfalls noch nicht erreicht; in einer im Internet zugänglich gemachten Pressemitteilung wurde kürzlich mitgeteilt, dass erneut eine Finanzierungsrunde erforderlich sei, um das operative Geschäft weiterzuführen.³¹⁶

8.2 Ausseramerikanische Initiativen

Hexal-Gentech

Die deutsche *Hexal* lancierte über ihre Tochterunternehmung *Hexal-Gentech* ein Projekt, das Phagen als Transportsystem nutzt, um gentechnisch veränderte, bakterizide Plasmide in die Bakterienzelle einzuschleusen. Dieser Ansatz wird unter einer hochtrabenden Bezeichnung (=lethal-agent-delivery-system) derzeit experimentell am Tiermodell erforscht (vgl. Absch. 4.2.2).³¹⁷

³¹⁵ Vgl. *PhageTech*; Internet-Link: <http://www.phagetech.com> [Stand 2004-02-25].

³¹⁶ Vgl. "Biophage Pharma announces a \$ 190,000 financing"; Internet-Link: http://www.biophage.com/x7_media1_pr.htm [Stand 2004-02-25].

³¹⁷ Vgl. *Hexal-Gentech*; Internet-Link: <http://www.hexal-gentech.com/rd/molmed/phage/> [Stand 2004-02-25].

Phage Biotech / Immunopreparat

Die israelische Firma *Phage Biotech*³¹⁸ will mit *Pseudomonas*-Phagen besetzte Ohrtropfen zur Behandlung von Mittelohrentzündungen entwickeln und kommerzialisieren. Sie baut auf die Erfahrung des russischen Unternehmens *Immunopreparat* in Ufa, das auf eine lange Tradition in der Herstellung von Phagenpräparaten zurückblicken kann und die Lizenzrechte an *Phage Biotech* übertragen hat. Von dieser Kooperation, die die Tradition der Phagentherapie mit den Möglichkeiten moderner Molekularbiologie zu verbinden sucht, verspricht man sich auch weitere Anwendungen, darunter die bakterielle Desinfektion von Kontaktlinsen und Kathetern. Angesichts der beschränkten finanziellen Mittel konzentriert sich die Unternehmung auf die Entwicklung von Technologien, die nach Abschluss der präklinischen Arbeiten auf geeignete Lizenznehmer übertragen werden sollen.³¹⁹ Im Herbst 2003 gab der Geschäftsleiter des Unternehmens allerdings zu erkennen, dass die Finanzierung und damit die Fortsetzung des laufenden Geschäftes mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist.³²⁰

GangaGen

Bessere Zukunftsaussichten verspricht sich die indische *GangaGen*,³²¹ die zusammen mit einer Partnergesellschaft in Ottawa konkrete Anwendungslösungen realisieren will. Im Vordergrund steht die Dekontamination mit Phagen gegen *Escherichia coli* im Veterinär- und Lebensmittelbereich. Wie der Internetseite des Unternehmens zu entnehmen ist, plant *GangaGen* mittelfristig auch humantherapeutische Lösungen, darunter für die mit Antibiotika nur schwer zu behandelnde Tuberkulose.

Novolytics

Novolytics,³²² ein 2002 gegründetes Unternehmen der britischen Universität Warwick, will sich in erster Linie mit Resistenzen von *Staphylococcus aureus* befassen. Auch diese *spin-off*-Unternehmung sucht zurzeit nach Geldgebern und industriellen Partnerschaften. Ein erstes Produkt soll sich in einer fortgeschrittenen Entwicklungsphase befinden.

³¹⁸ Vgl. *Phage Biotech*; Internet-Link: <http://www.phage-biotech.com> [Stand 2004-02-25].

³¹⁹ Ebd.

³²⁰ Vgl. Globes Israel's business arena; Internet-Link: <http://www.globes.co.il/DocsEn/did=728217.htm> [Stand 2004-04-04].

³²¹ Vgl. *GangaGen*; Internet-Link: <http://www.gangagen.com> [Stand 2004-02-25].

³²² Vgl. *Novolytics*; Internet-Link: <http://www.novolytics.co.uk> [Stand 2004-02-25].

Biocontrol Ltd.

Die britische *Biocontrol*³²³ wiederum konzentriert sich vorerst auf den Veterinärbereich und will zu einem späteren Zeitpunkt ihre Aktivitäten über Kooperationsabkommen auf den Humanbereich ausdehnen. Die ersten klinischen Versuche mit einem antibakteriellen Phagenpräparat für die Verwendung bei Hunden sollen inzwischen nach einer Darstellung auf der Internetseite des Unternehmens erfolgreich abgeschlossen worden sein (vgl. Absch. 5.2).

Cellabs / Special Phage Services

Kürzlich orientierte die australische Biotechnologie-Unternehmung *Cellabs*,³²⁴ die sich mit diagnostischen Verfahren befasst, über ihre Kooperation mit dem georgischen Phagenzentrum. *Cellabs*, das für dieses Projekt staatliche Förderbeiträge erhält, will einen Teil der Entwicklungsarbeiten in Tiflis durchführen. Unklar ist, inwiefern dabei die konventionelle Form der Nutzung therapeutischer Phagen noch von Bedeutung sein wird.

Ludwik Hirszfeld-Institut

Heute leitet Beata Weber-Dabrowska die vor allem von Slopek geprägte Phagenforschung in Wroclaw (vgl. Weber-Dabrowska 2000 und 2003). Im Austausch mit westlichen Forschern sind die polnischen Forscher zurückhaltend, was möglicherweise mit eigenen kommerziellen Vorhaben in Zusammenhang zu bringen ist. In Wroclaw werden bis heute auf herkömmliche Weise Phagenpräparate hergestellt. Die Phagen werden im Labor zunächst auf ihre Wirtsspezifität hin überprüft, um danach die virulenten Stämme für verschiedene therapeutische Darreichungsformen aufzubereiten. Es steht eine zweckmässige Laborinfrastruktur mit einem erfahrenen Team zur Verfügung, das innerhalb weniger Tage patientenspezifische Phagenpräparate herstellen kann. Inzwischen offeriert das Labor seine Dienste auch über Internet und verweist dabei auf über 300 Phagenstämme mit Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* und *Pseudomonas*.³²⁵ Industriell hergestellte Phagenmischungen werden in Polen kaum verwendet, da ihr therapeutisches Spektrum gering ist. In der überwiegenden Zahl der Fälle kommen Frischzubereitungen zum Einsatz, die der Krankheitssituation des einzelnen Patienten Rechnung tragen. Es ist nicht bekannt, ob es den polnischen Forschern inzwischen gelungen ist, Geldgeber für die mittlerweile teilweise ebenfalls kommerziell ausgerichteten Projekte zu finden (vgl. Häusler 2003: 213). Be-

³²³ Vgl. *Biocontrol*; Internet-Link: <http://www.biocontrol.co.uk> [Stand 2004-04-07].

³²⁴ Vgl. *Cellabs*; Internet-Link: <http://www.cellabs.com.au/cellabs.html> [Stand 2004-04-25]. Zum Geschäftskonzept vgl. Internet-Link: http://www.business.nsw.gov.au/news_story.as [Stand 2004-04-25].

³²⁵ Vgl. Internet-Link: <http://surfer.iitd.pan.wroc.pl/phages/phages.html> [Stand 2004-04-14].

reits 2000 hatte der Vorsteher des Ludwik Hirszfeld-Instituts in Wroclaw klinische Doppelblindstudien angekündigt.³²⁶

Die Phagenindustrie in Russland

Noch heute werden in Russland Phagenpräparate industriell hergestellt und über Apotheken vertrieben. Dies illustriert das Beispiel der Firma *Imbio*³²⁷ in Nishni Novgorod, dem früheren Gorki, wo bereits in den 1940er Jahren Phagenprodukte gefertigt worden sind. Das Sortiment umfasst Phagenmischungen zur oralen, lokalen, intradermalen und intramuskulären Verabreichung und für verschiedene bakterielle Infektsituationen wie Salmonellosen, bakterielle Ruhr oder eine Vielzahl von Hautinfektionen. Alleine in den letzten drei Jahren wurden zehn neue Produkte auf den Markt gebracht. Das Unternehmen verweist zudem auf die Möglichkeit, im Bedarfsfall Präparate durch weitere Phagen anzureichern, und trägt damit den epidemiologischen Besonderheiten und regionalen Unterschieden bakterieller Erkrankungen Rechnung. Im Internet sind – inzwischen auch in englischer Sprache – die Verwendungszwecke und Richtlinien zum Gebrauch der einzelnen Produkte einsehbar.

Phagenklinik in Georgien

Im Hinblick auf eine mögliche Nachfrage aus dem Westen haben sich, offensichtlich mit Unterstützung von Elizabeth Kutter, georgische Ärzte in einer Phagenklinik zusammengeschlossen.³²⁸ Ihr Angebot richtet sich explizit an westliche Patienten und umfasst bakteriologische Tests, eine individuelle Therapieplanung und die Durchführung der Behandlung. Dabei wird besonders der Vorteil von individuellen Zubereitungen mit spezifischen Phagenpräparaten betont und eine im Vergleich zur Antibiotika-Therapie kaum vorstellbare Wirksamkeit von bis zu 98 % in Aussicht gestellt. Besonders hervorgehoben werden die Indikationen Osteomyelitis, bakterielle Komplikationen bei Diabetes (diabetischer Fuss) und Wundinfektionen.

Die Neugründung dieser explizit auf die Situation im Westen ausgerichteten osteuropäischen Klinik ist nur im Zusammenhang mit der besonderen Situation der Anerkennung der Phagentherapie zu verstehen, da sich die in Georgien und Polen praktizierte Form der Phagentherapie ausserhalb dieser Länder nicht durchsetzen können. Westlichen Patienten steht es jedoch frei, nicht anerkannte medizinische Leistungen auf eigenes Risiko zu beziehen. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Kranken-

³²⁶ E-Mail von A. Górski an den Verf.; 12. Juni 2000.

³²⁷ Vgl. *Imbio*; Internet-Link: http://www.imbio.ru/view_en.php?inform [Stand 2004-02-25].

³²⁸ Vgl. *Phage-Therapy*; Internet-Link: <http://www.phage-therapy.com/service.htm> [Stand 03-11-23]. Die momentane Situation ist unklar, die Internetseite wurde (vorübergehend?) vom Netz genommen [Stand 2004-03-29].

kassen, die nur Therapien mit nachgewiesener Wirkung akzeptieren, die Kosten für solche Behandlungen nicht übernehmen werden.

Die Aussichten für diese Klinik sind ungewiss, denn Georgien gilt als ein politisch instabiles Land mit einer wenig entwickelten medizinischen Infrastruktur. Es erstaunt deshalb nicht, dass im Moment unklar ist, ob die Klinik ihren Betrieb tatsächlich aufnehmen wird. Die Aussichten für eine solche Institution wären womöglich im stabileren Polen günstiger, doch hier stellt sich wiederum die grundlegende Frage der Zukunft der Phagentherapie nach dem Beitritt Polens in die Europäische Union.

Weitere Initiativen

Kooperationen osteuropäischer Phagenzentren mit den der Hochtechnik verpflichteten Unternehmen des Westens haben bisher – von einem intensiven Erfahrungsaustausch und einseitigem Wissenstransfer abgesehen – noch wenig konkrete Ergebnisse erbracht. Zu den nicht-kommerziellen Initiativen auf diesem Feld gehört ein von der amerikanischen *PhageBiotics Foundation* (vgl. Absch. 3.6.1) initiiertes Projekt, das vom *International Science and Technology Center* (ISTC) – einer Einrichtung, die den Austausch mit osteuropäischen Wissenschaftlern fördert – begleitet wird. Im Rahmen dieses georgisch-französischen Projektes sollen verschiedene virulente Phagen aus der Sammlung in Tiflis mit Hilfe moderner Techniken bestimmt und genetisch charakterisiert werden.³²⁹

³²⁹ Vgl. ISTC Project G-510: "Bacteriophages against infectious diseases"; Internet-Link: <http://www.tech-db.ru/istc/db/projects.nsf/all-projects/G-510> [Stand 2004-02-25].

Schluss

In einer abschliessenden Betrachtung soll der Blick noch einmal und im Sinne einer Zusammenfassung auf die Hauptfragen gerichtet werden, die der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegen. Ihre Beantwortung wird dabei weitgehend von der grundsätzlichen Position bestimmt, die bei der Bewertung der Möglichkeiten medizinischer Phagen eingenommen wird.

9 Standpunkte

Zu den möglichen Positionen

Der Einsatz therapeutischer Phagen erfährt seine wissenschaftliche Neubewertung seit den frühen 1990er Jahren. In den Veröffentlichungen, die während dieser Zeit in der Fach- und vor allem Laienpresse erschienen sind, wird die virale Therapie als ein wirkungsvolles und sicheres Verfahren in ein überwiegend günstiges Licht gerückt. Die Berichte beziehen sich fast immer auf die Aktivitäten der kleinen, betriebsamen amerikanischen Allianz von Forschern und Geschäftsleuten, die nach wie vor fest davon überzeugt sind, dass sich Phagen neben oder in Ergänzung der Antibiotika als Heilmittel durchsetzen werden. Viel Hoffnung verbindet sich mit den Fortschritten in der Bio- und Gentechnik, doch die in Aussicht gestellten modernen Phagenprodukte sind noch weit von ihrer Verwirklichung entfernt.

In diesem Abschnitt werden in einer vereinfachten Übersicht die denkbaren Standpunkte bei der Einschätzung der Aussichten der Phagentherapie zusammengefasst (vgl. Tabelle 7). Es soll damit jedoch nicht der Eindruck vermittelt werden, dass zurzeit die Besprechung des Verfahrens in der Bakteriologie von hohem Stellenwert ist.

Tabelle 7: Positionen zur Phagentherapie

Position	Charakteristika	Bedeutung
Kategorisch	<ul style="list-style-type: none"> – Die Phagentherapie ist grundsätzlich von der Arzneimitteltherapie verschieden – Eine Vermischung der Behandlungsformen ist zu vermeiden – Das Verfahren ist das Mittel der Wahl für bestimmte Notfallsituationen – Es könnte sich um eine besonders wirtschaftliche Lösung für Entwicklungsländer handeln 	<ul style="list-style-type: none"> – Die kategorische Sicht will die Phagentherapie als eigenständiges Verfahren erhalten – Sie fordert spezifische Richtlinien und Massnahmen sowie Sonderregelungen zu ihrer Verwirklichung – Sie hält die noch vorhandenen Probleme für lösbar
Pragmatisch	<ul style="list-style-type: none"> – Die Phagentherapie wird Anwendung finden, sofern sie sich gegen andere Verfahren durchzusetzen vermag – Es besteht keine Präferenz bzgl. natürlicher oder gentechnisch veränderter Phagen – Eine Zulassung osteuropäischer Zentren ist denkbar, sofern diese die Standards erfüllen 	<ul style="list-style-type: none"> – Die pragmatische Sicht hat opportunistische Züge: Sie beobachtet die laufende Neubewertung ohne Engagement – Sie betrachtet das Verfahren als eines von zahlreichen und unterschiedlichen Möglichkeiten auf dem Feld der Infektionsbehandlung
Technisch	<ul style="list-style-type: none"> – Die konventionelle Phagentherapie wird sich nicht durchsetzen – Westliche Standards sind als Leitkriterien unabdingbar 	<ul style="list-style-type: none"> – Die technische Sicht setzt auf die Möglichkeiten der modernen Gen - und Biotechnologie – Sie lehnt die Therapie mit natürlichen Phagen aus Sicherheitsgründen ab
Skeptisch	<ul style="list-style-type: none"> – Die Rückbesinnung auf die Phagentherapie zeigt bisher keine konkreten Ergebnisse – Es liegt kein Wirksamkeitsnachweis vor – Das Sicherheitsrisiko ist unabwägbar – Ihr Platz in der westlichen Gesundheitsversorgung ist fraglich 	<ul style="list-style-type: none"> – Die skeptische Position glaubt nicht an eine Zukunft der Phagenbehandlung – Für sie ist die laufende Rückbesinnung ein vorübergehendes Phänomen – Von einer Rückkehr der Phagentherapie kann bisher nicht gesprochen werden

Kategorische Position

Wer sich für eine *kategorische Position* entschliesst, spricht sich für die konventionelle, heute weitgehend aufgegebene Form der Phagentherapie aus und glaubt, dass diese unter Verwendung moderner Labortechniken in besonderen, wenn auch seltenen Krankheitsfällen oder epidemiologischen Situationen noch immer eine sichere, wirksame und rasch verfügbare Lösung darstellen könnte. Diese Sichtweise wurde noch vor kurzem von den Wissenschaftlern in Polen und Georgien vertreten; heute plädieren auch sie in der Mehrheit, möglicherweise auch aus opportunistischen Gründen und in Abhängigkeit kommerzieller Geschäftsvorhaben, für einen gentechnologischen

Ansatz.³³⁰ Aus empirischer Sicht spricht noch immer einiges für die in Osteuropa bis in die Gegenwart ausgeübte Umsetzung der Methode, auch wenn der Wirkungs- und Sicherheitsnachweis nach den geltenden Kriterien für Heilmittel noch nicht erbracht ist. Manche gehen jedoch davon aus, dass entsprechende Studien ohne grösseren Aufwand möglich wären und ihre Ergebnisse zugunsten des Verfahrens sprechen würden. Natürliche Phagen sind rasch verfügbar und können verwendet werden, wenn keine bessere oder vergleichbare Wahlmöglichkeit besteht. Nicht umsonst, so könnte von diesem Standpunkt aus argumentiert werden, hat sich die Phagentherapie in Osteuropa über Jahrzehnte behaupten können. Phagen sind natürlich vorkommende, für den menschlichen Organismus weitgehend unschädliche biologische Einheiten, die spezifisch und weitgehend sicher pathogene Erreger aus dem menschlichen Organismus entfernen. Müsste sich das bewährte, einfach gehandhabte Behandlungsverfahren allerdings künftig nach den Regeln der westlichen Arzneimitteltherapie orientieren, würde es wesentliche Vorzüge preisgeben.

Natürliche Phagen sind mit geringem Aufwand zu finden, zu lagern, auf ihre Wirkung hin zu bestimmen und in die individuelle Therapie einzubringen. Wirkt ein bereits vorhandenes Phagenpräparat nicht, wird der Infektionserreger isoliert und gegen ein Set vorhandener oder aus dem Umfeld des Patienten gewonnener Phagen getestet. Innerhalb von zwei bis drei Tagen steht auf diesem Weg in der Regel, wie die polnische und georgische Praxis zeigt, ein therapeutisch geeigneter Phage zur Verfügung. Der wichtigste Vorzug der Phagen ist ihre Besonderheit der Selbstvermehrung, da sie so lange und auch nur so lange wirken, bis alle schädlichen Bakterien verschwunden sind. Nach Ansicht der osteuropäischen Experten könnte mit modernen Labormethoden und -techniken die Qualität, Sicherheit und Wirkung natürlicher Phagen weiter verbessert werden. Präparate mit Phagen, deren Erbgut künstlich verändert wird, wären demnach unnötig, möglicherweise weniger sicher und in der Herstellung viel teurer und zeitaufwendiger als individuelle Zubereitungen mit natürlichen Phagen. Die Vertreter dieses Standpunktes sprechen sich deshalb dafür aus, dass das Verfahren unter Sonderregelungen auch im Westen zumindest für jene lebensbedrohlichen oder chronischen Fälle von bakteriellen Infektionskrankheiten geprüft und zugelassen werden sollte, bei denen therapeutische Alternativen fehlen, versagen, nicht ausreichend vor-

³³⁰ Diese Entwicklung zeichnet sich erst in jüngerer Zeit ab: noch Ende der 1990er Jahre glaubte die Mikrobiologin Lorch an eine Zukunft der konventionellen Phagentherapie, ging aber gleichzeitig auf Distanz zu übertriebenen Erwartungen: "Phages will not be the panacea of medicine, but phage therapy research will gain momentum because traditional antibiotic research has come to stop. Appropriately selected phages can easily be used to help prevent bacterial diseases in humans or animals, with potential for alternative applications and special interest for developing countries" (Lorch 1999: 79).

handen sind oder aus anderen Gründen nicht in Frage kommen. Vor jeder Behandlung wäre die schriftliche Zustimmung der Patienten einzuholen.

Pragmatische Position

Die *pragmatische Position* könnte man auch als opportunistisch bezeichnen: Sie nimmt nicht Stellung zugunsten einer bestimmten Konzeption der modernen Phagentherapie, sondern wartet ab, ob sich eine ihrer Varianten durchsetzen wird. Manche Bakteriologen, aber auch Kreise aus der Industrie, die durch Veröffentlichungen in den Medien von dem Verfahren erfahren haben, vertreten diese Haltung. Sie ist für die Neubewertung des Verfahrens weder förderlich noch hinderlich. Sie entspricht der Zuversicht, wonach die bio- und gentechnische Forschung für die Medizin eine Vielzahl neuer, erfolgversprechender Perspektiven eröffnen wird. Die erneut ins Spiel gebrachte Phagentherapie wird folglich als ein allerdings noch unbedeutender Teil dieser Bestrebungen betrachtet.

Technische Position

Eine *technische Position* nehmen jene Forscher ein, die sich heute im Westen für die Phagentherapie engagieren (vgl. Abschn. 3.6.1). Ihre Motive sind nicht immer eindeutig, da neben wissenschaftlichen auch kommerzielle Interessen, die sich mit den Hochtechnologie-Ansätzen und dem dadurch möglichen Reputationsgewinn verknüpfen, diese Sichtweise mitbestimmen können. Manche dieser Wissenschaftler, etwa Sulakvelidze oder Alisky, die auch mit der herkömmlichen Phagenbehandlung vertraut sind, nehmen in ihren Veröffentlichungen nicht immer klar Stellung zu der Frage, ob nicht auch die herkömmliche Variante des Verfahrens in Notfallsituationen noch immer eine Daseinsberechtigung haben könnte und entsprechend auf ihre Tauglichkeit hin überprüft werden sollte.

Die Befürworter einer modernen Phagenbehandlung sind überzeugt, dass die konventionelle Phagentherapie an ihr Ende gekommen ist, da natürliche Phagen in der therapeutischen Praxis unsicher und unzuverlässig sind. Für die Vertreter dieser Richtung ist die Grundidee der Phagentherapie attraktiv. Die Möglichkeiten der modernen bio- und gentechnischen Forschung eröffnen nach ihrer Auffassung neue Wege, die auch einen ausreichenden Ertrag versprechen, um die substantiellen Investitionen in die Erforschung und Entwicklung therapeutischer Phagen zu rechtfertigen. Die Genome der Phagen sollen so verändert werden, dass sie die Mängel natürlicher Phagen ausgleichen. Die biologische Konstruktion spezifischer, sicherer und im Organismus lang wirkender Phagen erscheint auf dieser Grundlage möglich. Modifizierte Phagen vermehren sich wie natürliche Phagen und entsprechen damit der Vorstellung von einem dynamischen Arzneimittel. Dem Problem der Übertragung unerwünschter Ge-

nabschnitte durch Phagen kann, so glaubt man, mit gezielten genetischen Eingriffen begegnet werden. Für modifizierte Phagen können wirtschaftlich bedeutsame Schutzrechte erteilt werden. Ihre Entwicklung, Herstellung und Zulassung würde sich an den bestehenden gesetzlichen Bestimmungen orientieren. Aus Phagen können überdies spezifische Wirkstoffe gewonnen werden, die pathogene Bakterien hemmen oder zerstören. Sie werden als Kandidaten für neue Wirkstoffe betrachtet.

Skeptische Position

Die *skeptische Position*, die in der vorliegenden Arbeit vorherrscht, schliesst nicht aus, dass Phagen gelegentlich eine therapeutisch relevante Wirkung zeigen können, bezweifelt aber, dass sich das damit verbundene Verfahren jemals wird durchsetzen können. Die wissenschaftliche Neubewertung der Phagentherapie erstreckt sich inzwischen über fünfzehn Jahre. Sie ist während dieser Zeit auf geringe Resonanz gestossen; ausserdem wurden während dieser Zeit keine nennenswert neuen Erkenntnisse gewonnen. Bis heute ist die Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Phagen nicht ausreichend belegt, eine Anerkennung der Phagentherapie liegt in weiter Ferne.

Zudem wird das Problem der Antibiotika-Resistenz von Fachleuten unterschiedlich beurteilt. Es hat sich zwar in seiner Tragweite verschärft, doch die Zahl der nicht behandelbaren Fälle ist nach wie vor gering. Der sorgfältige Umgang mit Antibiotika und ein konsequentes Resistenzmanagement wird die Problematik deshalb entschärfen. Zudem stehen im Vordergrund des Forschungsinteresses der Industrie andere, hochtechnische Lösungsansätze. Für die Phagentherapie besteht daher – von Einzelfällen abgesehen – keine für ihre Verwirklichung ausreichende medizinische Notwendigkeit und damit auch kein Interesse seitens der Industrie.

Die moderne Phagentherapie erscheint auf den ersten Blick mehr Erfolg zu versprechen: Mit gentechnisch modifizierten Phagen verbindet sich die Hoffnung auf ein besseres Wirkungs- und Sicherheitsprofil. Doch manche der Grundprobleme der Phagentherapie sind auch mit konstruierten Phagen nicht gelöst: Auch sie können durch das Immunsystem inaktiviert werden oder durch die Übertragung von Genabschnitten zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Die prinzipielle Zulassung von Heilmitteln, die Viren enthalten, bleibt ungewiss, denn die Unbedenklichkeit der sich selbst vermehrenden Phagen ist bis heute nicht ausreichend belegt. Als eine Variante der Phagentherapie ist die Erforschung der Nützlichkeit von Enzymen zu betrachten, die aus Phagen gewonnen werden. Auf dem Feld moderner Arzneimittelentwicklung stehen diese Wirkstoffe jedoch in einem harten Verdrängungswettbewerb mit anderen Formen und Konzepten der Wirkstoffsuche. Zudem hat

dieser Ansatz nichts mehr mit der ursprünglichen Idee der Phagenbehandlung zu tun, die mit Absicht biologisch aktive und sich fortlaufend vermehrende Phagen verwendet.

Den Unternehmen, die heute auf dem Gebiet der Phagentherapie tätig sind, fehlen die finanziellen Mittel, um die Entwicklung auch nur annähernd bis zur Marktreife voranzutreiben. Hinzu kommt, dass zunächst die regulatorischen Voraussetzungen für eine Zulassung geschaffen werden müssen, was eine zusätzliche Investition erheblicher finanzieller Mittel bedeutet, so dass diese Firmen auf Partnerschaften und Lizenzabkommen angewiesen sind. Die meisten Projekte befinden sich jedoch in einer für die Grossindustrie wenig interessanten präklinischen Frühphase. Für die biotechnologisch ausgerichtete pharmazeutische Industrie ist dieser Forschungszweig ohne Bedeutung, denn sie verfolgt eigene, aus ihrer Sicht erfolgsversprechendere Konzepte auf dem Feld der modernen Arzneimittelentwicklung. Vielzahl von Überlegungen, dass sich das Verfahren jemals wird durchsetzen können.

Selbst für ernstzunehmende, unabhängige Befürworter wie Levin und Bull steht heute fest, dass sich die Phagentherapie bestenfalls in bescheidenem Rahmen verwirklichen lässt: “[P]hage therapy and prophylaxis will almost certainly remain a modest enterprise, both in size and pace“ (Levin: 2004: 172). In einem Artikel des *New Scientist* stellt mit Carl Merrill der wohl erfahrenste Kenner der Potentiale der Phagentherapie die noch entscheidendere Frage: „Wir können sie heute wissenschaftlich bewerkstelligen, doch die entscheidende Frage ist, ob wir es wollen und dazu die Mittel aufwenden können“ (zitiert nach MacGregor 2003).

10 Thesen

Zu Beginn dieser Arbeit wurde dahingehend argumentiert, dass die Neubewertung der Phagentherapie in den Kontext ihrer historischen Entwicklung zu stellen sei, um die noch offene Frage ihrer künftigen Durchsetzung besser beantworten zu können. Nachdem der Rahmen ausführlich nachgezeichnet worden ist, soll dieser Faden mit der zusammenfassenden Besprechung der Hauptthesen nun noch einmal aufgenommen werden. Die Überlegungen des letzten Kapitels lassen erahnen, dass die Antwort auf die zentrale Frage dieser Untersuchung nicht eindeutig sein wird. Lässt man die zum Teil vollmundigen Versprechen beiseite, mit denen manche Verfechter einer kommerziell ausgerichteten Phagenbehandlung auf ihre Vorhaben aufmerksam machen, bleiben kaum ernst zu nehmende Indizien übrig, die auf eine rasche Verwirklichung des Verfahrens schliessen lassen. Die laufenden Untersuchungen sind noch experimenteller Natur; nur wenige haben die klinische Erforschung therapeutischer Phagen zum Ziel. Die humantherapeutisch ausgerichteten Projekte befinden sich zudem in einer sehr frühen, noch immer exploratorischen Phase. Über achtzig Jahre nach d'Herelles Anfängen fehlen noch immer ausreichende, statistisch signifikante Wirksamkeitsbeurteilungen und Wirkungsnachweise.

Die Zuversicht der Befürworter stützt sich in erster Linie auf die teilweise bereits weit zurückliegenden osteuropäischen Erfahrungen, die sich in ihrer Mehrheit auf empirische Wirksamkeitsbewertungen an Einzelpatienten beziehen. Dagegen ist nichts einzuwenden, solange man akzeptiert, dass sich die Phagentherapie ausserhalb des methodischen Rahmens der randomisierten Studie entwickelt hat. Von dieser Warte aus könnte sie grundsätzlich – wie beispielweise die Phytotherapie oder Homöopathie – vom Gesetzgeber als eine besondere Therapierichtung verstanden werden. Dabei ginge man von der Tatsache aus, dass auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie heute mehrere Therapierichtungen nebeneinander bestehen, die von unterschiedlichen theoretischen Denkansätzen und wissenschaftlichen Methoden ausgehen.

Doch selbst bei dieser Zuordnung bestünde eine differenzierende Nachweispflicht für die Sicherheit und Unbedenklichkeit medizinischer Phagen, der man – so die Meinung der modernen Phagenforscher – mit den konventionellen Phagenpräparaten nicht nachkommen könnte. Die bestechend einfache Idee der herkömmlichen Phagenbehandlung wird aus diesem Grund im Westen nicht weiter verfolgt. Die Hoffnung beruht heute auf der Modifikation der Phagen Genome oder auf den biotechnologisch aus Phagen gewonnenen enzymatischen Wirkstoffen. Das Auseinanderklaffen zwischen der modernen und klassischen Konzeption wird immer deutlicher, und es stellt sich die

prinzipielle Frage, inwiefern sich die modernen Ausrichtungen, die auf wichtige Charakteristika der herkömmlichen Methode (Selbstvermehrung und hohe Adaptationsfähigkeit der Phagen) verzichten, noch mit der Idee einer Phagentherapie in Einklang zu bringen sind. Gemeinsam ist diesen Bestrebungen nur noch die Basisausrichtung, die Phagen (oder ihre Stoffwechselprodukte) als ein klinisch-therapeutisch vielversprechendes Agens betrachtet.

Im ersten Teil dieser Untersuchung wurde die historische Entwicklung mit ihren Schwerpunkten, Kontroversen und Unsicherheiten besprochen. Danach kann kein Zweifel mehr daran bestehen, dass die Kernfrage der Verwirklichung der Phagentherapie nicht nur die Gegenwart betrifft. Zu keinem Zeitpunkt – auch nicht in der optimistischen Periode der 1920er Jahre – gab es für die erfolgreiche Durchsetzung des Verfahrens einen ausreichend fruchtbaren und gesicherten Boden. In unerschütterlicher Überzeugungsarbeit waren ihre Befürworter stets darum bemüht, ihr Anerkennung zu verschaffen, doch das Beweismaterial für den Nutzen reichte nicht aus. Die Mehrzahl der Bakteriologen und Immunologen nahm deshalb die Methode nicht zur Kenntnis oder lehnte sie mit unterschiedlichen Begründungen ab. Positive Befunde waren häufig zufällige Ergebnisse, die sich in der Wiederholung nicht bestätigen bzw. nicht kausal mit den Phagen verknüpfen liessen. Immer grösser wurde mit der Zeit die Kluft zwischen den Verheissungen der ursprünglichen Idee und der tatsächlich nachgewiesenen therapeutischen Nützlichkeit.

Bis heute sagen diese Einzelfallbeobachtungen nichts darüber aus, wie oft im Therapiealltag mit Erfolgen zu rechnen ist. Die Zusammenarbeit unter jenen Forschern, die bereit waren, das von d'Herelle begründete Verfahren voranzutreiben, wuchs deshalb nie zu einer inspirierten, richtungsweisenden Symbiose heran. D'Herelle selbst war zweifellos der vielseitigste und unermüdlichste Verfechter seines Anliegens, doch sein Einfluss blieb begrenzt und wurde mit der sehr weitgehenden Ablehnung seiner Person schliesslich ganz gebrochen.

10.1 Das Problem der Virusnatur

An dieser Stelle soll die in der Einleitung formulierte erste These wieder aufgegriffen werden. Für d'Herelle handelte es sich beim Bakteriophagen um ein festumrissenes, exogenes Agens, mit dem sich *in vitro* und *in vivo* elementare biologische Vorstellungen von Ursache und Wirkung verknüpfen liessen (vgl. Absch. 2.3.1). Auf dieser Grundlage liess sich mit dem Bakteriophagen – einem von aussen eindringenden oder im Falle der Therapie absichtlich in den Organismus gebrachten Agens – auch eine konkrete Nützlichkeit verbinden.

Die grosse Mehrheit der Bakteriologen betrachtete Bakteriophagen jedoch als eine komplexe Manifestation verschiedener bakterieller Prozesse und immunologischer Vorgänge, von denen man nicht annehmen konnte, dass sie sich, einem stofflichen Agens gleich, zu einer gezielten und reproduzierbaren therapeutischen Wirkung verbinden liessen. Selbst die Autoren des für die Reputation der Phagentherapie besonders abträglichen zweiten amerikanischen Gutachtens betrachteten noch in den 1940er Jahren das mit den Phagen, die sie für ein hochmolekulares Stoffwechselprodukt hielten, verbundene Phänomen der Bakteriolyse als das Ergebnis einer Vielzahl von Faktoren (vgl. Absch. 3.2.4). Mehrheitlich ging man in der damaligen Bakteriologie davon aus, dass es sich bei der durch Phagen mit beeinflussten bakteriellen Lyse um ein zufälliges und seltenes Phänomen handelte, das von besonderen und lokalen Gegebenheiten im Gewebe des infizierten Organismus bestimmt und ausgelöst wurde (Krueger 1941: 2164).

Die Gruppe, die wie d'Herelle eine klare, jedoch nur unvollständig belegbare Vorstellung von einem autonomen Virus hatte, war klein, nicht formiert und ohne Einfluss. Den überzeugenden Beweis für ihren Standpunkt mussten ihre Vertreter zunächst schuldig bleiben; er wurde – von der Molekularbiologie, die sich ihrerseits nicht für den therapeutischen Ansatz interessierte – erst erbracht, als die Phagentherapie bereits weitgehend in Vergessenheit geraten war. Im Rückblick wird deutlich – ohne andere, methodologische und technische Gründe für das Scheitern in Abrede zu stellen –, dass an eine Durchsetzung der Phagentherapie nicht zu denken war, solange die Mehrheit der Wissenschaftler das dem Verfahren zugrundeliegende Wirkprinzip als ein diffuses System weitgehend ungeklärter und zufälliger biologischer Geschehnisse betrachtete.

10.2 Der Einfluss der Antibiotika

Im Zuge der Bestätigung der viralen Natur der Phagen hätte an sich die Idee ihrer therapeutischen Nützlichkeit erneut und mit breiterer Zustimmung aufgegriffen werden können. In den 1940er und 1950er Jahren gab es noch den einen oder anderen Schritt in diese Richtung, doch inzwischen hatten sich, nach zögerlichen Anfängen, die ersten und überzeugend wirksamen Antibiotika erfolgreich etabliert und jenes brachliegende Feld erobert, dessen Besetzung zuvor der Phagentherapie nicht gelungen war. Ihr Ende wurde dadurch lediglich besiegelt, nicht aber verursacht.

Zu Beginn der 1940er Jahre, als Phagenprodukte teilweise noch zur militärärztlichen Grundversorgung gehörten und Antibiotika nur in geringen Mengen verfügbar waren, glaubten einige Forscher aufgrund ihrer Untersuchungen und Erfahrungen an eine mögliche Koexistenz der beiden Therapierichtungen. Doch der in den 1920er Jahren aufschimmernde Glanz der Phagenbehandlung war längst verblasst, und später gab es neben den wirtschaftlichen und zweckmässigen Antibiotika auch keinen fruchtbaren Boden mehr für ein Verfahren, dessen Praxis sich an der individuellen Krankheitssituation ausrichtete und entsprechend aufwendig umzusetzen war. Es wäre interessant zu wissen, was aus d'Herelles Idee der Phagenbehandlung geworden wäre, wenn die Phagen ihre Natur einige Jahre früher unwiderlegbar offenbart hätten, als es noch keine therapeutische Alternative gab. Doch darüber zu spekulieren ist hier nicht der richtige Ort; gleichwohl ist denkbar, dass sich einflussreichere Allianzen manifestiert und gemeinsam wirkende Kräfte neue Anstösse gegeben hätten.

Schritte zur Wiedererwägung

Um die Mitte des 20. Jahrhunderts war die Phagentherapie im Westen aus der Wissenschaft verschwunden, auch wenn hin und wieder an sie erinnert wurde. Gelegentliche Bestrebungen für eine Wiedererwägung, wie etwa jene von Vieu, Nicolle und Raiga-Clemenceau in Frankreich, blieben ohne Wirkung. Die Renaissance der Idee in der zweiten Hälfte der 1980er Jahre fällt, was kein Zufall ist, mit dem Ende der Sowjetunion zusammen: Nun drangen immer mehr Berichte in den Westen, und mit Erstaunen nahm man nun zur Kenntnis, dass die Phagenbehandlung im Ostblock über Jahrzehnte überlebt hatte und mit vermeintlich spektakulären Therapieerfolgen aufwarten konnte. Die Anziehungskraft ihrer Ergebnisse hätte allerdings alleine wohl kaum ausgereicht, das ungewöhnliche Verfahren wieder in das Blickfeld westlicher Forscher zu rücken, zumal man insgesamt wenig von den Ideen und Leistungen der sowjetischen Medizin angezogen war. Der Vorschlag einer Neubewertung liess sich jedoch am gravierenden Problem der Resistenzen verankern: Immer mehr Bakterienstämme

wurden um jene Zeit gegen wichtige Antibiotika resistent. Eine neue Forschergeneration, die vor allem von den Ideen und Leistungen der polnischen und georgischen Phagenforscher angezogen war, ergriff diese Gelegenheit und begründete auf diese Weise den Neubeginn der Erforschung der Phagentherapie im Westen.

10.3 Die fehlende Anerkennung

Häufig wird der Eindruck vermittelt, es handle sich bei der gegenwärtigen Rückbesinnung um die Wiederkehr eines zuvor in der Medizin schon einmal fest verankerten Verfahrens. Diese Vorstellung, die vor allem auf Laien eine besondere Anziehungskraft auszuüben scheint, ist falsch, denn die Phagentherapie gelangte nie über das unsichere, von heftigen Kontroversen begleitete Stadium der klinischen Evaluation hinaus. Dies belegen nicht zuletzt die Gutachten der amerikanischen Ärztevereinigung, die zu prüfen hatten, ob die damals verbreiteten und mit grossen Versprechen propagierten Phagenprodukte die Voraussetzungen für eine formelle Anerkennung und Zulassung erfüllten. Das Urteil der Experten fiel ernüchternd aus und beschleunigte das Ende der Phagenbehandlung, das danach von den Antibiotika vollends besiegelt wurde. Die Durchsetzung eines neuen Behandlungsverfahrens setzt eine Reihe von Vorkehrungen voraus, die sich an wissenschaftlichen und medizinischen Anweisungen, Empfehlungen und Richtlinien orientieren. Diese wiederum bedingen, dass man während der experimentellen und klinischen Erforschung der Nachweispflicht bezüglich Sicherheit und Wirkung nachgekommen ist. Die Wirksamkeitsbeurteilung der Phagen war zwar an Einzelfällen gelungen, konnte aber von den amerikanischen Gutachtern und anderen Forschern nicht ausreichend kausal mit den Bakteriophagen verknüpft werden. Mit dem blossen Vorher-Nachher-Vergleich war nicht auszuschliessen, dass eine Genesung von einer bakteriellen Infektionskrankheit andere Ursachen hatte oder nur indirekt mit der von Phagen bewirkten Lyse in Verbindung stand. Aus diesem Grund wurde immer entschiedener der Nachweis der Wirksamkeit durch Wiederholen und später auch durch kontrollierte Studien gefordert.

Im vorliegenden Fall fehlen auch noch andere charakteristische Merkmale einer wissenschaftlichen Anerkennung: So gibt es keine Hinweise, dass die Phagenbehandlung im Westen jemals an medizinischen Hochschulen gelehrt oder nach einheitlichen und erprobten Kriterien in Kliniken angewandt wurde. Man mag hier einwenden, dass zumindest in Osteuropa die Situation grundlegend anders war. Diese ist zwar noch längst nicht abschliessend erforscht, doch es gilt als sicher, dass sich gerade dort die Pha-

gentherapie vorwiegend auf die Empirie stützte und wenig unternommen wurde, mit klaren und profunden Studien den Tauglichkeitsnachweis des Verfahrens zu erbringen. In diese Richtung weisen auch die glaubhaften Kommentare osteuropäischer Wissenschaftler, die betonen, dass die Phagentherapie selbst in diesen Ländern kein allgemein anerkanntes und verbreitetes Behandlungskonzept gewesen war. Folglich handelt es sich bei der gegenwärtigen Rückbesinnung um die Wiederkehr einer über Jahrzehnte in Vergessenheit geratenen Idee, deren Verwirklichung jedoch noch immer ansteht.

Zwischenbilanz

Man darf sich fragen, was die Überprüfung der Phagentherapie bisher zutage gebracht hat. Ihre Verfechter ergreifen jede sich bietende Gelegenheit, um die Vorzüge und Potentiale therapeutischer Phagen hervorzuheben, doch wurde dieser Behandlungsform bis heute nicht einmal der Rang eines besonderen Heilverfahrens zuerkannt, obwohl ihre Wirkungsweise plausibler ist als die mancher anderer Methoden, die dieser Kategorie zugeordnet werden. Einige Parallelen zur Frühzeit sind augenfällig: damals wie heute sind es nur wenige Wissenschaftler mit unterschiedlichem Hintergrund, die sich ernsthaft mit der klinischen Verwendung der Phagen befassen und entschlossen sind, die erforderlichen Voraussetzungen für ihre Anerkennung zu liefern. Und wie in den 1920er und 1930er Jahren ist es heute wiederum die Virusnatur der Phagen, die sich – allerdings aus anderen wissenschaftlichen Erwägungen, die sich dabei auf neue Forschungsergebnisse stützen – einer Durchsetzung in den Weg zu stellen scheint. Zu gross erscheinen die gesundheitlichen, insbesondere epidemiologischen Risiken, die sich aus der besonderen Biologie der Viren und ihrer Wirtsbeziehung ergeben.

Werden Phagen und Antibiotika nebeneinander bestehen? Die Forscher, die diese Hypothese heute formulieren, werden sie erst in ein paar Jahren verfechten müssen: Ihr Augenmerk gilt gentechnisch modifizierten Phagen, die für die Überprüfung ihrer klinischen Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht reif sind. Bis auf weiteres wird die Mehrzahl der Wissenschaftler die Phagentherapie nicht zur Kenntnis nehmen, denn sie wird nicht an ihre Potentiale glauben, solange kein Beweis ihrer medizinischen Nützlichkeit vorliegt. Ein solcher Leistungsnachweis könnte durchaus auch mit natürlichen, unveränderten Phagen und auf konventionellem Weg erbracht werden, zumal gesundheitliche Risiken bei umsichtiger Studienkonzeption und -durchführung weitgehend ausgeschlossen werden können. Der Weg in diese Richtung wurde vor allem von den polnischen Studien vorgezeichnet. Allerdings ist es wenig wahrscheinlich, dass in diesem Bereich jemand handeln wird, da die therapeutisch ausgerichtete Erforschung naturbelassener Phagen auch aus kommerziellen Erwägungen aufgegeben wurde.

Ebenfalls unwahrscheinlich sind staatliche oder andere nicht-gewinnorientierte Initiativen, da die entsprechenden Entscheidungsträger keinen zwingenden Bedarf für eine Behandlung mit Phagen erkennen und sich ausserdem dabei nicht einmal auf einen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis stützen können.

10.4 Die Zweifel an der Durchsetzung

Die vierte These, die eine späte Anerkennung und Etablierung der Phagenbehandlung bezweifelt, kann nicht ohne weiteres verfochten werden, da der Evaluationsprozess noch im Gange ist. Zudem scheinen die Darstellung des Verfahrens in den Medien und die sich mehrenden wissenschaftlichen Veröffentlichungen gegen eine skeptische Sicht zu sprechen. Levin (2004: 172) und Bull, die zu den von kommerziellen Verpflichtungen unabhängigen Befürwortern der Phagentherapie zählen, sind überzeugt, dass heute die Voraussetzungen gegeben sind, um therapeutische Phagen – zumindest für Nischenindikationen – in der Prävention und Therapie bakterieller Infektionskrankheiten zu entwickeln und einzusetzen.

Dennoch sind Zweifel angebracht, denn zu zahlreich sind die noch ungelösten Fragen bezüglich Nützlichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit dieser zwar spezifisch wirkenden, jedoch hochvirulenten Viren. Selbst wenn es gelingen sollte, den Nutzen und die Verträglichkeit therapeutischer Phagen klinisch überzeugend zu bestätigen, bliebe noch immer das ungeklärte Problem der Wirtschaftlichkeit und Zweckmässigkeit der Phagenbehandlung im Vergleich zu anderen Massnahmen. Zudem ist in hohem Masse ungewiss, ob für das Verfahren ein ausreichender medizinischer Bedarf besteht, denn bisher sind es nur seltene Einzelfälle, für deren Behandlung sich Phagen eignen könnten und die auf anderem Weg (womöglich) nicht mehr therapierbar sind.

In praktischer Hinsicht scheint es nur drei Entwicklungen zu geben, die diese These widerlegen könnten:

1. Die konventionelle Phagentherapie gerät in neue Bewegung, indem es einer energischen Persönlichkeit oder Organisation gelingt, die Vorzüge des empirisch über Jahrzehnte erprobten Verfahrens auf überzeugende Weise herauszustellen und ein System aufzubauen, das es erlaubt, für bestimmte (Notfall-) Situationen natürliche und spezifisch virulente Phagen rasch, ausreichend sicher und in genügender Menge bereitzustellen und in die Prävention und Therapie bakterieller Infektionen einzubringen. Eine solche Initiative, die ein Höchstmass an Energie und Überzeugungskraft erfordert, könnte

gegebenenfalls von einflussreichen humanitären Hilfsorganisationen ergriffen und im Verbund mit anderen Institutionen vorangetrieben werden. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise darauf, dass eine solche Allianz im Begriff ist, sich zu manifestieren.

2. Das Resistenzproblem verschärft sich und erfasst immer weitere Bevölkerungskreise in lebensbedrohender Weise. Die bisherigen Massnahmen reichen nicht mehr aus und neue Medikamente oder andere Lösungen sind nicht verfügbar: In einem solchen ausserordentlichen Fall könnte die Gesetzgebung die strengen Auflagen für Phagenpräparate (vorübergehend) lockern und empirische Feldversuche mit Phagen zulassen. Gegen diese Möglichkeit spricht, dass man schon vor einigen Jahren dazu übergegangen ist, Antibiotika mit mehr Umsicht und Zurückhaltung einzusetzen und dadurch bereits erste Fortschritte erzielt werden konnten.
3. Es gelingt, ein erstes Phagenprodukt nach modernen Kriterien zu konzipieren und zu registrieren, das auf dem Markt allen anderen Alternativen derart überlegen ist, dass die Pharmaindustrie dieses Forschungsgebiet als nachhaltig gewinnversprechend betrachtet und ihre Aktivitäten auf dieses Feld ausdehnt. Gegen diese Möglichkeit spricht die äusserst geringe Zahl der von einer Antibiotika-Resistenz betroffenen und unbehandelbaren Fälle. Gleichwohl ist denkbar, dass vereinzelte hochtechnische Lösungen für Nischenanwendungen, etwa bei der Prävention des Milzbrandes im Falle einer terroristischen Bedrohung, realisiert werden könnten, die in einem weit hergeholten Sinne mit der Idee der Phagenbehandlung in Einklang zu bringen wären. Von einer Verwirklichung von d'Herelles ursprünglichem Vorhaben könnte in einem solchen Fall jedoch nicht die Rede sein.

Die drei Möglichkeiten verdienen, was die Praxis ihrer Realisierung betrifft, eingehendere Diskussion und Betrachtung, die jedoch über den Rahmen dieser Arbeit hinausreichen. Die grösste Schwierigkeit verbindet sich inzwischen erneut mit der rätselhaften Natur der Viruspartikel: Mit der Entdeckung virusähnlicher Formen wie den Prionen und Viroiden verknüpfen sich neue Fragen der biologischen Wirkungsweise, die eine Anerkennung von Phagen als klinisches Agens in grosse Ferne rücken.

10.5 Die vergebliche Suche nach dem Allheilmittel

Unter den Erkenntnissen, die sich aus der Besprechung der Phagentherapie ergeben, sticht eine hervor, die wenig beleuchtet wurde: Sie betrifft den in dieser Arbeit nicht weiter untersuchten Aspekt der romantisierenden Verklärung, denn damals wie heute ranken Mythen und Legenden um das Verfahren. Viele liegen in der besonderen, lange Zeit rätselhaften Natur des unsichtbaren Agens begründet, während sich andere auf besondere Umstände, spektakuläre Begebenheiten oder eigenwillige Forscherpersönlichkeiten beziehen. Überdies strahlt die Phagenbehandlung einen sonderbaren Nimbus aus: Sie verspricht, ein Problem (die Resistenz) auf berückend einfache, naturnahe und sanfte Weise zu lösen. Ihre Befürworter betonen ‚schulmedizinisch‘ die Sachbezogenheit und Klarheit des Verfahrens und verbinden mit ihm nicht selten ‚populärwissenschaftlich‘ die Eigenschaften eines Wundermittels. Die Wiederbelebung von d’Herelles Idee hat in der Unzufriedenheit mit der hochtechnischen Medizin einen guten Nährboden gefunden, ist aber vor allem auch als eine Reaktion gegen den jahrelangen eklatanten Missbrauch von Antibiotika zu verstehen. In ihrer Einfachheit und empirisch belegbaren Verträglichkeit scheint die Phagentherapie auf den ersten Blick wichtige, geradezu universelle Anforderungen an eine den biologischen Ausgleich suchende Medizin zu erfüllen. Zugleich ist sie aber ein Verfahren, das auf solider Grundlage zu stehen verspricht (obschon überzeugende Beweise für die Wirksamkeit noch ausstehen) und deshalb von den Skeptikern nicht als eine anti-wissenschaftliche Behandlungsmethode abgetan werden kann.

Mit der Anerkennung und dem Anspruch ihrer Wissenschaftlichkeit verliert die Phagenbehandlung jedoch zugleich viel von ihrem Glanz: Sie muss sich, um ernstgenommen zu werden, unter anderem den Regeln der heute gültigen Heilmittelordnung und damit einem strengen Zulassungsprozedere unterordnen und dabei manche ihrer Vorzüge preisgeben. Die Hochtechnik, die dazu erforderlich ist, wird die Phagen domestizieren, und künftige Phagenprodukte – sollte es sie dereinst geben – werden in unserer Ökonomie zirkulieren wie alle anderen Waren der allgemeinen Gesundheitsversorgung. In der westlichen Medizin – mit ihrer fortlaufenden Verwirtschafterlichung und Vereinheitlichung – hat die Praxis einer individuellen Therapie, die das eigentliche Wesen der Phagenbehandlung ausmacht, keine guten Aussichten auf Verwirklichung: Die Umsetzung der Idee d’Herelles bleibt mit hoher Wahrscheinlichkeit Fiktion, auch wenn sich ihre (begrenzte) Tauglichkeit zu manifestieren beginnt, ohne dass deswegen zum Begriff des Wundermittels gegriffen werden muss.

Literaturverzeichnis

- Abad, X.F., Pinto, R.M. und Bosch, A. (1997): *Disinfection of human enteric viruses on fomites*. FEMS Microbiology Letters, 156, 107-111.
- Abedon, S.T. (2000): *The murky origin of snow white and her T-even dwarfs*. Genetics, 155, 481-486.
- Abedon, S.T. und Goodridge, L. (2003): *Bacteriophage biocontrol and bioprocessing: Application of phage therapy to industry*. Society for Industrial Microbiology News, 53, 254-262.
- Abraham, J. (1995): *Science, politics, and the pharmaceutical industry: controversy and bias in drug regulation*. New York: St. Martin's Press.
- Abul-Hassan, H.S. et al. (1990): *Bacteriophage therapy of Pseudomonas burn wound sepsis*. Annals of the Burns and Fire Disasters (MBC), 3, 262-265.
- Ackermann, H. et al. (1982): *Felix d'Hérelle: his life and work and the foundation of a bacteriophage reference center*. ASM (American Society For Microbiology) News, 48, 346-348.
- Ackermann, H. (1987): *Bacteriophage taxonomy in 1987*. Microbiological Sciences, 4, 214-218.
- Ackermann, H. (1997): *Félix d'Hérelle - découvreur des bactériophages*. Les sélections de médecine/sciences, Québec.
- Agarwal, S. et al. (2001): *Unlocking the value in big pharma*. The McKinsey Quarterly, 2.
- Ahmad, S.I. und Iranzo, O.G. (2002): *Treatment of post-burns bacterial infections by bacteriophages, specifically ubiquitous Pseudomonas spp. notoriously resistant to antibiotics*. Medical Hypotheses, 58, 327-331.
- Alisky, J.M. et al. (1998): *Bacteriophages show promise as antimicrobial agents*. Journal of Infection, 36, 5-15.
- Anonymous (1983): *Phage therapy*. Lancet, 2, 1287-1288.
- Avery, O.T. et al. (1944): *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types*. Journal of Experimental Medicine, 79, 137-158.
- Bail, O. (1921): *Bakteriophage Wirkungen gegen Flexner- und Koli-Bakterien*. Wiener klinische Wochenschrift, 34, 447-449.
- Barrow, P.A. und Soothill, J.S. (1997): *Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential*. Trends in Microbiology, 5, 268-271.
- Behring, E.A.v. und Kitasato, S. (1890): *Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 16, 1113-1114.
- Beijerinck, M.W. (1898): *Über ein contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter*. Verhandelingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, 65, 3-21.

- Bertschinger, J. (1957): *Le Bactériophage*. Schweizerische Apotheker-Zeitung, 479-487.
- Bogner, W.C. und Howard, T. (1996): *Drugs to market. Creating value and advantage in the pharmaceutical industry*. Oxford: Pergamon Press, Elsevier.
- Bohr, N. (1933): Licht und Leben. *Die Naturwissenschaften*, 21, 246-250.
- Bordet, J. und Ciuca, M. (1920): *Le bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 83, 1296-1298.
- Bordet, J. und Ciuca, M. (1921): *Remarques sur l'histoire des recherches, concernant la lyse microbienne transmissible*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 745-747.
- Brock, T.D. (1961): *Milestones in microbiology*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- Brock, T.D. (1990): *The emergence of bacterial genetics*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Broxmeyer, L. et al. (2002): *Killing of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent mycobacterium: a model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens*. Journal of Infectious Diseases, 186, 1155-1160.
- Bruynoghe, R. und Maisin, J. (1921): *Essais de thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 85, 1120-1121.
- Bull, J.J., Levin, B.R. et al. (2002): *Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections*. BioMedCentral Microbiology, 2, 35.
- Burnet, F.M. (1934): *The bacteriophages*. Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society, 9, 332-350.
- Cairns, J. et al. (1966): *Phage and the origins of molecular biology*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology.
- Campbell, N.A. (2000): *Biologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Carlton, R.M. (1999): *Phage therapy: past history and future prospects*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 47, 267-271.
- Carlton, R.M., Merril, C.R. et. al. (2002): *Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of Vancomycin-resistant Enterococcus faecium*. Infection and Immunity, 70, 204-210.
- Cervený, K.E. et al. (2002): *Phage therapy of local and systemic disease caused by Vibrio vulnificus in iron-dextran-treated mice*. Infection and Immunity, 70, 6251-6262.
- Hershey Alfred D. und Chase, M.C. (1952): *Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage*. Journal of General Physiology, 36, 39-56.
- Chopra, I. (2002): *New developments in tetracycline antibiotics: glycylicyclines and tetracycline efflux pump inhibitors*. Drug Resistance Updates, 5, 119-125.

- Cislo, M. et al. (1987): *Bacteriophage treatment of suppurative skin infections*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 35, 175-183.
- Clajus, W. (1959): *Die therapeutische Anwendung von Bakteriophagen unter besonderer Berücksichtigung des Typhus und Paratyphus B.*; Berlin; Diss.
- Colbert, M. und Guilmette, M. (2002): *Est-ce que les bactériophages pourraient être une thérapie antimicrobienne efficace pour résoudre le problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques?* Québec: Sherbrooke University; Diplomarbeit.
- De Kruif, P. und Grover, H.G. (1939): *Microbe hunters*. New York, Chicago: Harcourt, Brace and Company.
- Delbrück, M. und Ellis, E.L. (1939): *The growth of bacteriophage*. Journal of General Physiology, 22, 365-384.
- Dimmock, N.J. et al. (2001): *Introduction to modern virology*. Malden, MA: Blackwell Science.
- Dixon, B. (1987): *Scientifically speaking*. British Medical Journal, 294, 1168.
- Doerr, R. (1922): *Die Bakteriophagen (Phänomen von Twort und d'Herelle): Teil I und II*. Klinische Wochenschrift, 1, 1489-1495, 1537-1541.
- Doerr, R. (1936): *Allgemeine Merkmale der Virusarten*. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 118, 738-747.
- Domagk, G. (1935): *Ein Beitrag zur Chemotherapie bakterieller Infektionen*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 61, 250-253.
- Drews, J. (1996): *Innovation deficit in the pharmaceutical industry*. Drug Information Journal, 30, 91-107.
- Drews, J. (1998): *Die verspielte Zukunft: wohin geht die Arzneimittelforschung?* Basel: Birkhäuser.
- Duckworth, D.H. (1976): *Who discovered bacteriophage?* Bacteriological Reviews, 40, 793-802.
- Duckworth, D.H. und Gulig, P.A. (2002): *Bacteriophages: potential treatment for bacterial infections*. BioDrugs, 16, 57-62.
- Eaton, M.D. und Bayne-Jones, S. (1934): *Bacteriophage Therapy*. Journal of the American Medical Association JAMA, 103, 1769-76; 1847-1853; 1934-1939.
- Eckart, W.U. (2001): *Geschichte der Medizin*. 4. Aufl., Berlin: Springer.
- Edmunds, R.C. et al. (2001): *Splicing a cost squeeze into the genomics revolution*. McKinsey Quarterly, 2.
- Ehrlich, P. (1878): *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*. Leipzig: Universität Leipzig; Diss.
- Ehrlich, P. (1908): *Über moderne Chemotherapie*. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, 167-202.
- Epstein, S. (1996): *Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge*. Berkeley: University of California Press.
- Field, M.G. (1967): *Soviet socialized medicine: an introduction*. New York: The Free Press.

- Fischer, D. und Breitenbach, J. (2003): *Die Pharmaindustrie: Einblick - Durchblick - Perspektiven*. Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Fischetti, V.A. et al. (2001a): *Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme*. Proceedings of the National Academy of Sciences PNAS, 98, 4107-4112.
- Fischetti, V.A. et al. (2001b): *Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase*. Science, 294, 2170-2172.
- Fischetti, V.A. et al. (2002): *A bacteriolytic agent that detects and kills Bacillus anthracis*. Nature, 418, 884-889.
- Fischetti, V.A. und Broudy, T.B. (2003) : *In vivo lysogenic conversion of tox- Streptococcus pyogenes to tox+ with lysogenic Streptococci or free phage*. Infection and Immunity, 71, 3782-3786.
- Flaherty, J.E. et al. (2000): *Control of bacterial spot on tomato in the greenhouse and field with h-mutant bacteriophage*. HortScience, 35, 882-884.
- Fleischmann, W. und Grassberger, M. (2002): *Erfolgreiche Wundheilung durch Maden-Therapie: Biochirurgie: die wieder entdeckte Behandlungsmethode bei diabetischem Fuß und anderen schlecht heilenden Wunden*. Stuttgart: Trias.
- Fleming, A. (1922): *On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions*. Proceedings of the Royal Society, 93, 306-317.
- Flu, P.C. (1946): *Bacteriophages; historical and critical survey of 25 years research*. Acta Leidensia scholae medicinae tropicae, 17, 201.
- Gachechiladze, K.K. et al. (1991): *Host-controlled modification and restriction as a criterion if evaluating the therapeutical potential of Pseudomonas phage*. Journal of Basic Microbiology, 31, 101-106.
- Gao, C. et al. (2002): *A method for the generation of combinatorial antibody libraries using pIX phage display*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99, 12612-12616.
- Gildemeister, E. (1921): *Über das d'Hérelle'sche Phänomen*. Berliner Klinische Wochenschrift, 1355-1358.
- Gildemeister E. (1922): *Weitere Untersuchungen über das d'Hérellesche Phänomen*. Zentralblatt für Bakteriologie, 89, 181.
- Górski, A. et al. (2003): *New insights into the possible role of bacteriophages in host disease and defense*. Internet-Link: <http://www.medimmunol.com/content/2/1/2> (Stand 2004-03-11).
- Grafe, A. (1988): *Die sogenannten Kochschen Postulate*. Gesnerus, 42, 411-418.
- Graham, L.R. (1993): *Science in Russia and the Soviet Union: a short history*. Cambridge, New York: Cambridge University Press.
- Gratia, A. (1921a): *De la signification des 'colonies de bactériophage' de d'Hérelle*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 84, 753-754.

- Gratia, A. und Jaumain, D. (1921b): *Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Hérelle*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 85, 880-881.
- Gratia, J. (2000): *Anecdotal, historical and critical commentaries on genetics*. Genetics, 471-476.
- Greer, G.G. und Dilts, B.D. (1990): *Inability of a bacteriophage pool to control beef spoilage*. International Journal of Food Microbiology, 10, 331-342.
- Greer, G.G. und Dilts, B.D. (2002): *Control of Brochothrix thermosphacta spoilage of pork adipose tissue using bacteriophages*. Journal of Food Protection, 65, 861-863.
- Griffith, F. (1928): *The significance of pneumococcal types*. Journal of Hygiene, 27, 113-159.
- Häusler, T. (2003): *Gesund durch Viren. Ein Ausweg aus der Antibiotika-Krise*. München, Zürich: Piper.
- Hagner, M. (2001): *Ansichten der Wissenschaftsgeschichte*. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch Verlag.
- Hahn, H. et al. (2001): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin: Springer.
- Hankin, E.H. (1896): *L'action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange sur le microbe du choléra*. Annales de l'Institute Pasteur, 10, 511-523.
- Hara, T. (2003): *Innovation in the pharmaceutical industry: the process of drug discovery and development*. Cheltenham, Northampton, MA: E. Elgar.
- Harris, D.L. und Lee, N. (2000): *The effect of bacteriophage treatment to reduce the rapid dissemination of Salmonella typhimurium in pigs*. Internet-Link: <http://www.extension.iastate.edu/ipic/reports/00swinereports/asl-692.pdf> (Stand 2004-03-12).
- Harris, D.L. (2001): *The effect of bacteriophage treatment as a preharvest intervention strategy to reduce the rapid dissemination of Salmonella typhimurium in pigs*. American Association of swine veterinarians, Proceedings, 555-557.
- Harrison, P.F. und Lederberg, J. (1998): *Antimicrobial resistance: issues and options: workshop report*. Washington D.C.: National Academy Press.
- Hauduroy, P. et al. (1926): *Le traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage de d'Hérelle*. La Presse Médicale, 1195-1196.
- Helms, R.B. (1996): *Competitive strategies in the Pharmaceutical Industry*. Washington D.C.: AEI Press.
- Helvoort, T.v. (1992): *The controversy between John H. Northrop and Max Delbruck on the formation of bacteriophage: bacterial synthesis or autonomous multiplication?* Annals of Science, 49, 545-75.
- Helvoort, T.v. (1993): *Research styles in virus studies in the twentieth century. Controversies and the formation of consensus*. Limburg: Universität Limburg; Diss.

- Helvoort, T.v. (1994): *The construction of bacteriophage as bacterial virus: linking endogenous and exogenous thought styles*. Journal of the History of Biology, 27, 91-139.
- Henle, J. (1840): *Pathologische Untersuchungen von den Miasmen und Contagien*: August Hirschwald Verlag.
- Henschler, D. et al. (1998): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte Tierärzte und Apotheker*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum.
- Herelle, F.d. (1917): *Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques*. Comptes rendus des séances de l'academie des sciences, 373-375.
- Herelle, F.d. (1918): *Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (Bacteriophagum intestinale)*: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 81, 1060-1162.
- Herelle, F.d. (1919a): *Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde*. Comptes rendus des séances de l'academie des sciences, 168, 631-634.
- Herelle, F.d. (1919b): *Sur une épizootie de typhose aviaire*. Comptes rendus des séances de l'academie des sciences, 169, 817-819.
- Herelle, F.d. (1921): *Le bactériophage; son rôle dans l'immunité*. Paris: Masson et Cie.
- Herelle, F.d. (1923): *Les défenses de l'organisme*. Paris: E. Flammarion.
- Herelle, F.d. (1926): *Le bactériophage et son comportement*. Paris: Masson et Cie.
- Herelle, F.d. und Smith, G.H. (1930): *The bacteriophage and its clinical applications*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas.
- Herelle F. d. (1935): *Bakteriofag i immynitet*. Tiflis National University Publications.
- Herelle, F.d. (1938): *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses*. Paris: Masson et Cie.
- Herelle, F.d. (1946): *Les Périgrinations (sic):d'un Microbiologiste*. Unveröffentlichtes Manuskript (vgl. Summers 1999).
- Himmelweit, F. (1945): *Combined action of Penicillin and bacteriophage on Staphylococci*. Lancet, 2, 104-105.
- Hoffmann, R.M. und Kruis, W. (2002): *Probiotika und Präbiotika - eine Renaissance?* Internist, 43, 1400-1406.
- Holton, G. (2000): *Wissenschaft und Anti-Wissenschaft*. Wien New York: Springer.
- Honnefelder, L. (Hg.) und Propping, P. (2001): *Was wissen wir, wenn wir das menschliche Genom kennen?* Köln: Dumont.
- Huff, W.E. et al. (2002): *Prevention of Escherichia coli infection in broiler chickens with a bacteriophage aerosol spray*. Poultry Science, 81, 1486-1491.
- Hunter, P.A. (Hg.) et al. (1995): *Fifty years of antimicrobials: past perspectives and future trends*. Cambridge (England), New York: Cambridge University Press.
- Inchley, C.J. (1969): *The activity of mouse Kupffer cells following intravenous injection of T4 bacteriophage*. Clinical and Experimental Immunology, 5, 173-187.

- Iqbal, S.S. et al. (2000): *A review of molecular recognition technologies for detection of biological threat agents*. Biosensors and Bioelectronics, 15, 549-578.
- Iwanowski, D. (1892): *Über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze*. Bulletin Scientifique, Academie Impériale des Sciences; St. Petersburg, 3, 65-70.
- Jaehde, U. et al. (1998): *Lehrbuch der klinischen Pharmazie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Johannsen, W. (1909): *Elemente der exakten Erblchkeitslehre*. Jena: G. Fischer.
- Kabeshima, T. (1919): *Recherches expérimentale sur la vaccination préventive contre le bacille dysentérique de Shiga*. Comptes rendus des séances de l'academie des sciences, 169, 1061-1064.
- Kabeshima, T. (1920): *Sur un ferment d'immunité bactériolysant, du mécanisme d'immunité infectieuse intestinale, de la nature du dit 'microbe filtrant bacteriophage' de d'Hérelle*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 219-221.
- Kasman, L.M. et al. (2002): *Overcoming the phage replication threshold: a mathematical model with implications for phage therapy*. Journal of Virology, 76, 5557-5564.
- Kellenberger, E. (1995): *History of phage research as viewed by a European*. FEMS Microbiology Reviews, 7-24.
- Kiene, H. (2001): *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung: cognition based medicine*. Berlin: Springer.
- Knouf, E.G. et al. (1947): *Behandlung des Typhus mit typenspezifischen Bakteriophagen*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 71, 334.
- Koch, R. (1884): *Die Aetiologie der Tuberkulose*. Berlin, Hirschwald.
- Koelsch, A. (1949): *Spielwerk des Lebens*. Rüslikon-Zürich: Albert Müller.
- Krueger, A.P. und Northrop, J.H. (1931): *The kinetics of the bacterium-bacteriophage reaction*. Journal of general physiology, 14, 223-254.
- Krueger, A.P. und Scribner, E.J. (1941): *The Bacteriophage, its nature and its therapeutic use*. Journal of the American Medical Association JAMA, 2160-2167, 2269-2277.
- Krylov, V.N. (2001): *Phage therapy in terms of bacteriophage genetics: hopes, perspectives, safety, limitations*. Russian Journal of Genetics, 37, 715-730.
- Krylov, V.N. (2002): *Phagotherapy: myths and reality*. Russian Academy of Sciences Presidium - Science in Russia, 2, 40-46.
- Krylov, V.N. (2003): *The role of horizontal gene transfer by bacteriophages in the origin of pathogenic bacteria*. Russian Journal of Genetics, 39, 483-504.
- Kühne, W.F. (1876): *Ueber das Verhalten verschiedener organisirter (sic):und sog. ungeformter Fermente*. Verhandlungen des naturhistorisch-medicinischen Vereins zu Heidelberg, 1, 194-198.
- Kutter, E. et al. (2003): *Phage therapy: From a historic perspective to the potential eradication of E. coli 0157 in livestock*. IFT Annual Meeting Chicago.

- Kutter, E. und Sulakvelidze, A. (2004, in preparation): *Bacteriophage as antibiotics: molecular biology and applications*. Boca Raton USA: CRC Press LLC.
- Landthaler, M. und Shub, D.A. (1999): *Unexpected abundance of self-splicing introns in the genome of bacteriophage Twort: Introns in multiple genes, a single gene with three introns, and exon skipping by group I ribozymes*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96, 7005-7010.
- Lang, G. et al. (1979): *Bacteriophage therapy of septic complications of orthopaedic surgery*. Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'appareil moteur, 65, 33-37.
- Lederberg, J. (1996): *Smaller fleas...ad infinitum: therapeutic bacteriophage redux*. Proceedings of the National Academy of Science USA, 93, 3167-3168.
- Levin, B.R. und Bull, J. J. (1996): *Phage therapy revisited: the population biology of a bacterial infection and its treatment with bacteriophage and antibiotics*. American Naturalist, 147, 881-889.
- Levin, B.R. und Bull, J.J. (2004): *Population and evolutionary dynamics of phage therapy*. Nature Reviews Microbiology, 2, 166-173.
- Lewis, S. (1925): *Arrowsmith*. New York: Harcourt.
- Lewis, S. (1929): *Dr. med. Arrowsmith*. München: Transmare.
- Loeffler, F. und Frosch, P. (1898): *Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul - und Klauenseuche bei dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin*. Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, 23, 371-391.
- Loessner, M.J. und Scherer, S. (1997): *Renaissance der Bakteriophagen: Molekulare Werkzeuge zur Detektion und Bekämpfung pathogener Bakterien in Lebensmitteln*. Biospektrum, 3, 32-35.
- Loessner, M. (2000): *Therapeutische Bakteriophagen: Eine Alternative zu Antibiotika?* Biospektrum, 6, 452-455.
- Lorch, A. (1999): *Bacteriophages: an alternative to antibiotics?* Biotechnology and Development Monitor, 14-17.
- Lüdtke, K. (1999): *Zur Geschichte der frühen Virusforschung*. Berlin: Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Preprint 125.
- Lüdtke, K. (2000): *Theoriebildung und interdisziplinärer Diskurs - dargestellt am Beispiel der früheren Geschichte der Virusforschung*. Berlin: Gesellschaft für Wissenschaftsforschung, Sonderdruck.
- Luria, S.E. und Delbrück, M. (1943): *Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance*. Genetics, 28, 491-511.
- Lwoff, A. und Gutmann, A. (1950): *Recherches sur un Bacillus megatherium lysogène*. Annales de l'Institute Pasteur, 78, 711-739.
- Lwoff, A. (1965): *Interaction among virus, cell and organism*. Nobelpreisrede; Internet-Link: <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1965/lwoff-lecture.html> (Stand 2004-02-24).

- Lysenko, T.D. (1948): *Soviet Biology*. London: Birch Books Ltd.
- MacGregor, J. (2003): *Set a bug to catch a bug*. New Scientist, 178, 36.
- Marks, H.M. (1997): *The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States, 1900-1990*. Cambridge (England), New York: Cambridge University Press.
- Martin, R. (2003): *How ravenous Soviet viruses will save the world*. Wired Magazine, 3.
- Matsuzaki, S. et al. (2003): *Experimental protection of mice against lethal Staphylococcus aureus infection by novel bacteriophage phi MR11*. Journal of Infectious Diseases, 187, 613-624.
- Mayer, A. (1886): *Über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze*. Die Landwirtschaftlichen Versuchs-Stationen, 451-467.
- Mazáček, M. et al. (1969): *Die Bakteriophagie in der Therapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten*. Zentralblatt für Bakteriologie, 211, 385-394.
- McGowan John E. (2001): *Economic impact of antimicrobial resistance*. Emerging infectious diseases, 7, 286-292.
- McKelvey, M.D. (1996): *Evolutionary innovations: the business of biotechnology*. New York: Oxford University Press.
- Meitert, E. et al. (1987): *Investigations on the therapeutical efficiency of some adapted bacteriophages in experimental infection with Pseudomonas aeruginosa*. Archives Roumaines de Pathologie Experimentale et de Microbiologie, 46, 17-27.
- Merril, C.R. et al. (1971): *Bacterial virus gene expression in human cells*. Nature, 233, 398-400.
- Merril, C.R. et al. (1973): *Fate of bacteriophage lambda in non-immune germ-free mice*. Nature, 246, 221-223.
- Merril, C.R. et al. (1996): *Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents*. Proceedings of the National Academy of Science USA, 93, 3188-3192.
- Merril, C.R. et al. (2003): *The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine*. Nature Reviews Drug Discovery, 2, 489-497.
- Moellering, R.C.J. (1999) :*A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria*. Annals of Internal Medicine, 130, 155-157.
- Moellering, R.C.J. (2003): *New approaches to developing antimicrobials for resistant bacteria*. Journal of Infection and Chemotherapy, 9, 8-11.
- Moldave, K. und Rhodes, L. (2003): *Bacteriophage emerging as tool in animal health and food safety*. Animal Pharm, 14-16.
- Morton, H.E. und Engley, F.B. (1945): *Dysentery Bacteriophage. Review of the literature on its prophylactic and therapeutic uses in man and in experimental infections in animals*. Journal of the American Medical Association JAMA, 127, 584-591.
- Müller, R. (1944): *Medizinische Mikrobiologie: Parasiten, Bakterien, Immunität*. München, Berlin: J. F. Lehmanns.

- Mulczyk, M. und Slopek, S. (1974): *Use of a new phage preparation in prophylaxis and treatment of shigellosis*. Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae, 21, 115-119.
- Muller, J.H. (1922): *Variation due to change in the individual genes*. American Naturalist, 56, 32-50.
- Muller, J.H. (1927): *Artificial transmutation of the gene*. Science, 46, 84-87.
- Otto R. und Munter, H. (1921): *Zum d'Hérelleschen Phänomen*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 156-158.
- Nakai, T. et al. (1999): *Protective effects of bacteriophage on experimental Lactococcus garvieae infection in yellowtail*. Diseases of Aquatic Organisms, 37, 33-41.
- Neal, M.J. und Stahlmann, R. (1995): *Pharmakologie*. Oxford, Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Neter, E. und Clark, P. (1944): *The effects of penicillin on staphylococcus bacteriophage*. Journal of Bacteriology, 48, 261.
- Nicolle, P. und Vieu, J. (1966): *Recherches sur le bactériophage. II. - Les bactériophages marqueurs de bactéries*. Concours Médical, 88, 821-824.
- Nicolle, P. (1967): *Cinquantième anniversaire d'une grande découverte anglo-franco-canadienne en biologie: le Bactériophage*. Bulletin de l'académie nationale de médecine, 151, 404-409.
- Northrop, J.H. (1937a): *Chemical nature and mode of formation of pepsin, trypsin and bacteriophage*. Science, 86, 479-483.
- Northrop, J.H. (1938): *Concentration and purification of bacteriophage*. Journal of General Physiology, 21, 335-366.
- Ochs, H.D. et al. (1992): *Antibody responses to bacteriophage phi X174 in patients with adenosine deaminase deficiency*. Blood, 80, 1163-71.
- Park, S.C. und Nakai, T. (2003): *Bacteriophage control of Pseudomonas plecoglossicida infection in ayu Plecoglossus altivelis*. Diseases of Aquatic Organisms, 53, 33-39.
- Pasteur, L. (1857): *Mémoire sur la fermentation appelée lactique*. Comptes rendus de l'académie des sciences, 45, 913-916.
- Paulsen, F. (1934): *Die Entdeckung der Krankheitserreger*. Ciba Zeitschrift, 20.
- Payne, R.J.H. und Jansen, V.A. (2000): *Phage therapy: the peculiar kinetics of self-replicating pharmaceuticals*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 68, 225-230.
- Payne, R.J.H. und Jansen, V.A. (2003): *Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy*. Clinical Pharmacokinetics, 42, 315-325.
- Peitzman, S.J. (1969): *Felix d'Herelle and bacteriophage therapy*. Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia, 37, 115-123.
- Perepanova, T.S. et al. (1995): *The efficacy of bacteriophage preparations in treating inflammatory urologic diseases*. Urologiia i nefrologiia (Mosk), 14-17.
- Petrenko, V.A. und Smith, G.P. (2000): *Phages from landscape libraries as substitute antibodies*. Protein Engineering, 13, 589-592.

- Pirisi, A. (2000): *Phage therapy - advantages over antibiotics?* Lancet, 356, 1418.
- Platt, R. (2000): *Bacteriophage therapy: A novel method of lytic phage delivery*. Ames, Iowa: Iowa State University; Diss.
- Platt, R. et al. (2003): *Development of a novel method of lytic phage delivery by use of a bacteriophage P22 site-specific recombination system*. FEMS Microbiology Letters, 223, 259-265.
- Portmann, A. (1943): *Grenzen des Lebens. Eine biologische Umschau*. Basel: Friedrich Reinhardt.
- Potoski, B.A. et al. (2002): *Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratory*. Emerging Infectious Diseases, 8, 1519-1520.
- Procházka, D. (1967): *Erfolgreiche Anwendung eines Bakteriophagen bei einer Ruhrepidemie in einem Kinderheim*. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, 202, 369-373.
- Proux, C. et al. (2002): *The dilemma of phage taxonomy illustrated by comparative genomics of Sfi21-like Siphoviridae in lactic acid bacteria*. Journal of Bacteriology, 184, 6026-6036.
- Radetsky, P. (1996): *The good virus. The use of bacteriophages to fight antibiotic-resistant bacterial diseases*. Discover Magazine, 17, 50-58.
- Raettig, H. (1958a): *Bakteriophagie 1917-1956: Zugleich ein Vorschlag zur Dokumentation wissenschaftlicher Literatur* (Sachregister). Stuttgart: G. Fischer.
- Raettig, H. (1958b): *Bakteriophagie 1917-1956: Zugleich ein Vorschlag zur Dokumentation wissenschaftlicher Literatur* (Autorenregister). Stuttgart: G. Fischer.
- Raettig, H. (1967): *Bakteriophagie 1957-1965*. Stuttgart: Fischer.
- Raiga-Clemenceau, A. (1941): *Traitement des plaies de guerre par le bactériophage de d'Hérelle*. Paris: Legrand&Bertrand.
- Raiga-Clemenceau, A. (1974): *Le bactériophage de d'Hérelle et son pouvoir thérapeutique*. Semaine des hôpitaux thérapeutique, 50, 229-231.
- Resch, G. und Meyer, J. (2002): *Les bactériophages, nouvelle perspective dans le traitement des maladies infectieuses?* Schweizer Monatschrift für Zahnmedizin, 112, 643-645.
- Rheinberger, H. (1995): *Kurze Geschichte der Molekularbiologie*. Berlin: Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Preprint 24.
- Ruska, H. (1940): *Die Sichtbarmachung der bakteriophagen Lyse im Übermikroskop*. Naturwissenschaften, 28, 45-46.
- Sarasin, P. (2004): *„Anthrax“. Bioterror als Phantasma*. Frankfurt a. M.: Suhrkamp-Verlag.
- Schlegel, H.G. (1999): *Geschichte der Mikrobiologie*. Heidelberg: Acta historica Leopoldina.
- Schlesinger, M. (1932): *Die Bestimmung von Teilchengröße und spezifischem Gewicht des Bakteriophagen durch Zentrifugerversuche*. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 114, 161-176.

- Schlesinger, M. (1933): *Beobachtung und Zählung von Bakteriophagepartikeln im Dunkelfeld. Die Form der Teilchen*. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 115, 774-780.
- Schlesinger, M. (1934): *Zur Frage der chemischen Zusammensetzung der Bakteriophagen*. Biochemische Zeitschrift, 306-311.
- Schmid, R.D. (2002): *Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Schneeweiss, U. (1999): *Penicillin: eine medizinhistorische Perspektive*. Köln: Echo.
- Schrödinger, E. (2001): *Was ist Leben?* Zürich: Piper (Erstauflage 1944; Cambridge University Press).
- Schuurman, C. (1927): *Der Bakteriophage. Eine Ultramikrobe. Das d'Herellesche Phänomen*. Bonn: Paul Rohrmoser.
- Schweitzer, S.O. (1997): *Pharmaceutical Economics and Policy*. New York: Oxford University Press.
- Senn, S.J. und Rosati, N. (2002): *Project Selection, Decision Analysis and Profitability in the Pharmaceutical Industry*. Business Briefing, Pharma Tech, 18-21.
- Sheehan, H. (1993): *Marxism and the philosophy of science: a critical history*. Atlantic Highlands, N.J: Humanities Press Intl.
- Shnayerson, M. und Plotkin, M.J. (2003): *The killers within: the deadly rise of drug-resistant bacteria*. London: Time Warner Books.
- Sigerist, H.E. (1937): *Socialised medicine in the Soviet Union*. London: Victor Gollancz.
- Sigerist, H.E. (1947): *Medicine and health in the Soviet Union*. New York: The Citadel Press.
- Sivitz, L. (2001): *After years of research, phage therapy inches closer to market*. Washington Post (WashTech online), Internet-Link: <http://www.intralytix.com/Techway2.htm> (Stand 2004-03-13)
- Slopek, S. et al. (1981): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. Detailed evaluation of the results*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 31, 293-327.
- Slopek, S. et al. (1983a): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 31, 267-291.
- Slopek, S. et al. (1983b): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. II. Detailed evaluation of the results*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 31, 293-327.
- Slopek, S. et al. (1984): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. III. Detailed evaluation of the results obtained in further 150 cases*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 32, 317-335.

- Slopek, S. et al. (1985a): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. IV. Evaluation of the results obtained in 370 cases.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 33, 219-240.
- Slopek, S. et al. (1985b): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. V. Evaluation of the results obtained in children.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 33, 241-259.
- Slopek, S. et al. (1985c): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. VI. Analysis of treatment of suppurative staphylococcal infections.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 33, 261-273.
- Slopek, S. und Kucharewicz-Krukowska, A. (1987a): *Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 35, 553-561.
- Slopek, S. et al. (1987b): *Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 35, 569-583.
- Smith, H.W. und Huggins, M.B. (1982): *Successful treatment of experimental Escherichia coli infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics.* Journal of General Microbiology, 128, 307-318.
- Smith, H.W. und Huggins, R.B. (1983): *Effectiveness of phages in treating experimental E. coli diarrhoea in calves, piglets and lambs.* Journal of General Microbiology, 2659-2675.
- Smith, H. und Huggins, R.B. (1987): *The control of experimental E. coli in calves by means of bacteriophage.* Journal of General Microbiology, 1111-1126.
- Soothill, J.S. (1992): *Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages.* Journal of Medical Microbiology, 37, 258-261.
- Spaethe, T.U. (2001): *Die Pharmaindustrie und die Biotechnologie: Analyse der Veränderungen in der Industriestruktur.* Regensburg: Universität Regensburg; Diss.
- Spilker, B. (1994): *Multinational pharmaceutical companies.* Principles and practises. New York: Raven press.
- Stanley, W.M. (1935): *Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco mosaic virus.* Science, 81, 644-645.
- Steinmann, J. (1946): *Le Bactériophage. Sa nature et son emploi thérapeutique.* Revue Suisse de pathologie et de bactériologie, 9, 1-79.
- Straub, M.E. und Applebaum, M. (1933): *Studies on commercial bacteriophage products.* Journal of the American Medical Association; Jama, 100, 110-113.
- Sulakvelidze, A. et al. (2001a): *Bacteriophage therapy.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45, 649-659.
- Sulakvelidze, A. und Morris, J.G.J. (2001b): *Bacteriophages as therapeutic agents.* Annals of Medicine, 33, 507-509.

- Summers, W.C. (1991): *On the Origins of the Science in Arrowsmith: Paul de Kruif, Felix d'Herelle, and Phage*. Journal of the History of Medicine and allied Sciences, 46, 315-332.
- Summers, W.C. (1999): *Félix d'Herelle and the origins of molecular biology*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Summers, W.C. (2000): *History of Microbiology*. Yale University: Academic press.
- Summers, W.C. (2001): *Bacteriophage therapy*. Annual Review of Microbiology, 55, 437-451.
- Swan, N. et al. (2000): *Phage/Phage Medicine (Radio National Health Report)*: Internet-Link: <http://www.abc.net.au/rn/talks/8.30/helthrpt/stories/s117698.htm> (Stand 2004-03-14).
- Taber, G.M. (1995): *Remaking an Industry*. Time Magazine, 146.
- Torres, A. (1999): *Unlocking the value of intellectual assets*. The McKinsey Quarterly, 4.
- Troillet, N. et al. (2001): *Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen als Indikator medizinischer Qualität*. Swiss-Noso; Nosokomiale Infektionen und Spitalhygiene, 8.
- Trouiller, P. et al. (2002): *Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure*. Lancet, 359, 2188-2194.
- Twort, F.W. (1915): *An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses*. Lancet, 1241-1243.
- Twort, A. (1993): *In focus, out of step: a biography of Frederick William Twort F.R.S., 1877-1950*. Phoenix Mill, UK: Alan Sutton.
- Vieu, J. et al. (1979): *Données actuelles sur les applications thérapeutiques des bacteriophages*. Bulletin de l'Academie Nationale de Médecine, 163, 61-66.
- Wahl, R. (1942): *Therapeutische Möglichkeiten und Wege im Sinne der Bakteriophagen- und Antivirusapplikation*. Wiener klinische Wochenschrift, 55, 952-954.
- Waldor, M.K. und Mekalanos, J.J. (1996): *Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin*. Science, 272, 1910-1914.
- Weatherall, M. (1990): *In search of a cure: a history of pharmaceutical discovery*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Weber-Dabrowska, B., Dabrowski, M. and Slopek, S. (1987): *Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 35, 563-568.
- Weber-Dabrowska, B., Mulczyk, M. and Górski, A. (2000): *Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience*. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 48, 547-551.
- Weber-Dabrowska, B., Mulczyk, M. and Górski, A. (2003): *Bacteriophages as an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man*. Transplantation Proceedings, 35, 1385-1386.

- Wiggins, B.A. und Alexander, M. (1985): *Minimum bacterial density for bacteriophage replication: implications for significance of bacteriophages in natural ecosystems*. Applied and Environmental Microbiology, 49, 19-23.
- Wollman, E. (1921): *Sur le phénomène de d'Herelle*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 84, 3-5.
- Wollman, E. und Wollman, E. (1936): *Régénération des bactériophages chez le B. megatherium lysogène*. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie, 122, 190.
- Zaitlin, M. (1998): *The discovery of the causal agent of the tobacco mosaic virus disease*. In: Kung, S. und Yang, S. (Hg.); Hong Kong: World Scientific Publishing Co. Ltd.
- Zaytseff-Jern, H. und Meleney, F.L. (1941): *Studies in bacteriophage. 6. The effect of sulfapyridine and sulfanilamide on staphylococci and B. coli and their respective bacteriophages*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 26, 1756.
- Zdansky, E. (1925): *Versuche einer Bakteriophagentherapie bei Coliinfektionen der abführenden Harnwege*. Wiener Archiv für Innere Medizin, 11, 533.
- Zhou, B. et al. (2002): *Human antibodies against spores of the genus Bacillus: A model study for detection of and protection against anthrax and the bioterrorist threat*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99, 5241-5246.
- Zinder, N.D. und Lederberg, J. (1952): *Genetic exchange in Salmonella*. Journal of Bacteriology, 64, 679-699

Index

- Ackermann, Hans-W. 5, 15, 80, 154, 158
- Adaptation 25, 28
- Akne 185
- Alexandria (Ägypten) 80, 86
- American Society for Microbiology, ASM 151
- Anthrax 145, 189, 191, 239
- Antibiotika: Behandlung mit 179 f.; neue Klassen 199; Resistenz 195
- Applebaum, Martha 94
- Äquivalenz, Arzneimittel 211
- Arrowsmith (Roman) 56, 100
- Arzneimittelforschung: Entwicklungsphasen 203; Innovation und Wirtschaftlichkeit 206; Strategien der 205
- Assimilation 23, 28
- Attenuierung (Abschwächung) 174
- Avery, Oswald T. 73
- Bail, Oscar 46
- Bakteriophagen *siehe* Phagen
- Barbone-Krankheit 80
- Barrow, Paul A. 90, 167, 169, 176
- Bayne-Jones, Stanhope 94
- BBC, Filmbericht der 143
- Behringwerke 114
- Beijerinck, Martinus W. 9
- Bertschinger, Jean-Pierre 111
- Biofilm 190
- Biologika 159
- Biophage Pharma 239
- Bioverfügbarkeit 142, 160 f., 175
- Bogner, William C. 118, 207
- Bohr, Niels 62
- Bordet, Jules 18, 24, 37 f., 43, 51, 55, 59, 69, 157, 161
- Breslau *siehe* Wroclaw
- Brock, Thomas D. 18, 37, 62, 72, 121, 126, 151, 156 f.
- Bruynoghe, Richard 82
- Bundesamt für Gesundheit, BAG 224
- Burnet, Frank M. 65, 157
- Campylobacter* 237
- Carlton, Richard M. 122, 141, 166 ff., 175, 184 f.
- Cholera 9, 80, 86 f., 123
- Ciucu, Mihai 37
- Clajus, Wolfgang 82, 85, 87, 105, 110 ff.
- contagium vivum fluidum 9
- Costa Cruz, J. da 47, 82
- Council on Pharmacy and Chemistry 93, 191
- D'Herelle: Einfluss und Bedeutung 124; Entdeckung der Bakteriophagie 15; Kontroverse um die Phagennatur 31; Neubeginn in Osteuropa 96; Überzeugungs-

- tung 51; Widerstand gegen den
Prioritätsanspruch 55
- Delbrück, Max 53 f., 61 ff., 74, 102,
157
- Desinfektion (mit Phagen) 194, 219,
237, 240
- Dixon, Bernard 139
- Doerr, Richard 10, 14, 31 f., 39,
41 ff., 161
- Domagk, Gerhard. 119
- Drews, Jürgen 118, 205 f., 210, 227
- Duckworth, Donna 21, 51, 57, 120,
193
- Eaton, Monroe D. 87, 93 f., 107
- Eckart, Wolfgang U. 94
- Ehrlich, Paul 38, 77, 118
- Elektronenmikroskopie 67, 70
- Elementarkörperchen 25
- Eli Lilly 94, 118
- Eliava, Georgiy 27, 96 ff., 129
- Ellis, Emory L. 54, 60, 67, 74 f.
- Endotoxin 89
- Engley, Frank B. 105, 128
- Enterokokken 94, 178, 184, 196, 198
- Enterofagos, Enterophagos 90, 107
- Enzybiotika 188
- Escherichia coli* 23, 67, 70, 73, 135,
137, 155, 166, 169, 171, 174, 178,
183, 187, 192, 239 ff.
- Evergreen State College 140
- Exponential Biotherapies 236 f.
- Fermentation 15, 160
- Fibroblast 173
- Field, Mark G. 97
- Fischetti, Vincent A 170, 173, 188 ff.
- Fleming, Alexander 119, 123, 126,
188
- Flu, Paul C. 48 ff., 57
- Frischzubereitung 226, 241
- Fuss, diabetischer 146
- Geflügeltyphus 78
- Georgien *siehe* Tiflis
- Gildemeister, Eugen 38 ff.
- Good Manufacturing Practices, GMP
176, 221
- Górski, Andrzej 175, 242
- Gratia, André 39 f., 43, 55 f., 161
- Hankin, Ernest H. 11, 13, 20
- Hara, Takuji 203 f.
- Harlington, Caisey 143, 238
- Harnwegsinfektion 85, 129, 133, 177
- Hauduroy, Paul 85
- Häusler, Thomas 114, 121, 123, 129
f., 135, 143, 146 f., 164, 185
- Helvoort, Ton van 9, 17, 35, 38, 57,
58, 66, 69
- Hexal, Hexal-Gentech 163, 231, 239
- Himmelweit, F. 110
- Hirszfeld-Institut 136, 241 f.
- Honour, Richard 238
- Imbio 242
- Immunopreparat 240
- Infektion, nosokomiale 197 f., 200

- International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV 158
- International Science and Technology Center, ISTC 243
- Intralytix 144, 237
- Kabeshima, Tamezo 34 ff., 43
- Kasman, Laura M. 162 f.
- Katalysator 13, 35, 43
- Kellenberger, Eduard 66, 70 f., 74 f.
- Klebsiella* 178, 187, 241
- Koch, Robert 8 f.
- Kochsche Postulate 8 f.
- Koelsch, Adolf 33, 73, 101
- Konformität 176 f.
- Krueger, Albert P. 101 ff.
- Kruif, Paul de 100
- Krylov, Victor 128, 137, 163 ff., 170 ff., 178
- Kutter, Elizabeth 140 ff., 242
- Lederberg, Joshua 121, 156
- Levin, Bruce R. 122, 135 f., 162 f. 169, 183 f.
- Lewis, Sinclair 56, 100
- Leyden 26, 52, 57, 80, 86
- Listeria* 178, 193, 237
- Loessner, Martin 5, 121, 156, 160, 166 ff., 170, 172 ff., 191, 193
- Luciferase 170
- Lüdtke, Karlheinz 7 ff., 13, 25, 40, 47, 49 f., 59 ff., 120
- Luria, Salvador E. 70, 88
- Lwoff, André 59, 157, 174
- Lymphozyten 165
- Lysenko, Trofim 97 f.
- Lysin 29, 36
- Lysogenie, Entdeckung der 39 f.
- Lysozym 188 ff.
- Maisin, Joseph 82, 110
- Makrophagen 190
- Mazáček, M. 83, 130 f.
- McGowan, John E. 200 f.
- McKelvey, Maureen 215
- Mehltau 193
- Merril, Carl R. 121, 142, 144, 160 ff., 184, 233, 250
- Moellering, Robert C. 199, 202
- Molekularbiologe, Anfänge der 60
- Molineux, Ian 144
- Morton, Harry E. 105, 128
- MRSA, multiresistente *S. aureus* 198, 202
- Muller, Hermann J. 57 f., 61
- Müller, Reiner 122
- Multiresistenz 141, 146, 197
- Munter, H. 36
- Mykobakterien 190
- Neisserien 153
- Neter, E. 109
- Neue Zürcher Zeitung 16, 107, 145, 163, 196, 198, 215, 217, 234
- Nicolle, Charles 15, 22, 252
- Northrop, John H. 50 f., 69, 101 f.
- Novolytics 240 f.

- orphan drugs*, Waisen-Medikamente
206 f., 231, 233
- Otto, Richard 36, 43
- Passage, serielle 166
- Pathogenitätsinseln 173
- Payen, Anselme 26
- Payne, Robert J. H. 161
- Peitzman, Steven J. 82 ff., 127
- Pest 80, 86
- Phage Therapeutics 146, 238
- Phagen: biologische Grundlagen
151 ff.
- Phagen, frühe Konzepte: Mikroben-
these 32; Modellsysteme 64; Mor-
phologie 61; Nähe zum Gen 57
- Phagen, moderne Konzepte: Tier-
mast und Lebensmittelindustrie
192
- Phagen, therapeutische: Darrei-
chung 177; Gentechnische Kon-
zepte 186 f.; Phagen-Enzyme
188 ff.; Pharmakokinetik und Bio-
verfügbarkeit 160 f.; Praxis 104,
181, 219, 225, 257; Resistenz
168 ff.; Sicherheit 172 ff.; spezifi-
sche Immunologie 166; unspezifi-
sche Immunologie 165;
Wirksamkeitsnachweis 183;
Wirtsspezifität und Selektion 169;
zur Behandlung 104, 181, 219,
225, 257
- Phagen-Präparate 175 f.
- Phagentherapie, Frühzeit: Beginn
77; Frankreich 133; Osteuropa
(bis 1980) 128; Therapieversagen
87
- Phagentherapie, moderne: Einzel-
behandlungen im Westen 146;
Popularisierung 142 f.; Projekte in
den USA und Kanada 236; Regist-
rierung 220; Sondergenehmigun-
gen 223, 247; Voraussetzungen
221; Wiederentdeckung 134
- Phagentherapie, Perspektiven 245
- Phagentherapie, Wiederentdeckung:
England 135; Polen 136
- Phagozytose 165
- Pharmakodynamik (Antibiotika) 180
- Pharmakokinetik (Phagen) 160 ff.,
166
- Pharmazeutische Industrie: Hoch-
technologie 215; Innovation 216;
Schutzrechte 217
- Plaques, Plaque-Test 19, 24, 29,
52 ff., 66 f., 83, 154, 176, 185
- Plasmid, Plasmide 152, 158, 163 f.,
169, 187, 239
- Platt, Ratre 171
- Plazebo 89, 130, 141
- Polyfagin 114
- Portmann, Adolf 101
- Probiotika 223 f., 234
- Procházka, D. 130 f.
- Prokaryonten 151
- Prontosil 119
- Pseudomonas* 134, 136 f., 174, 178,
186 f., 192 f., 241
- Radetsky, Peter 143

- Raettig, Hansjürgen 24, 29, 40, 45,
49 ff., 86, 95, 113 ff., 127, 157
- Raiga-Clemenceau, André 15, 26,
107, 133 f.
- Replikation 72, 74, 103, 151, 155 f.,
161 f., 174
- Resistenzmanagement 201 f., 247
- Retikuloendothelialsystem, RES 166
- Rezepturarzneimittel 226
- Rheinberger, Hans-Jörg 71 f.
- Ruhr, bakterielle 17, 21, 35, 77 ff.,
82, 104, 114, 121 f., 128 ff.
- Ruska, Helmut 10, 69
- Salmonellen 17, 137, 156, 178, 192
- Salvarsan 92, 118
- Saphal, Maison 111
- Sarasin, Philipp 189
- Schaak, Diane 173, 190 f., 237
- Schädlingsbekämpfung, bakterielle
(d'Herelle) 15 f., 22
- Schlegel, Hans G. 7 ff., 122
- Schlesinger, Max (Martin) 53, 65 f.,
74
- Schneeweiss, Ulrich 122
- Schrödinger, Erwin 62 f.
- Schuurman, C. J. 26, 40, 46 ff.,
81 ff., 94 f.
- Schweizerisches Heilmittelinstitut,
Swissmedic 210, 224
- Scribner, Jane E. 68, 101
- Seattle Times 144
- Selektionsdruck 155, 164, 168, 171,
177, 197, 227
- Serratia* 187
- Serumtherapie 16, 77, 94, 108, 119
- Sheehan, Helena 98
- Shigella* 34, 105, 130 f., 137, 178
- Shnayerson, Michael 143, 146
- Sigerist, Henry E. 96, 99
- Slopek, Stefan 134, 136 ff., 204
- Smith, Herbert W. 135 f., 139
- Sonnenschein, Curt A. 88
- Soothill, James S. 136, 167, 187
- Sowjetunion 18, 64, 96 ff., 170
- Squibb 94
- Stanley, Wendell M. 66
- Staphylokokken 12, 27, 56, 82, 85,
94, 103, 110 f., 136 f., 146, 178,
185, 196, 198, 240 f.
- Steinmann, J. 107 ff.
- Stent, Gunther S. 65 f., 73, 120
- Straub, Margaret E. 94
- Streptokokken 94, 119, 178, 188,
199
- Streptomycin 119, 135, 183
- Sulakvelidze, Alexander 106, 129 f.,
135 ff., 142 ff., 172 f., 183, 237
- Sulfonamide 94, 119, 130 f.
- Summers, William. C. 7 f., 15 ff., 22,
24, 34, 36 f., 57, 64, 80 f., 86,
96 ff., 106, 120 ff., 127
- Sverdlovsk 129
- Tabakmosaikvirus 66
- Taxonomie 88, 158

- Tiflis; Georgien 80, 96 ff., 110,
129 f., 140 ff., 158, 170, 238
- Timofejéeff-Ressovsky, Nikolaj 63
- Transduktion 156, 158, 172 f., 188,
190, 220
- Tuberkulose 80, 197, 199, 240
- Twort, Frederick W. 12 ff., 22, 30,
42, 193
- Typhus 22, 80, 87 f., 112, 129, 228
- Ufa 129, 240
- Upjohn 118
- Vancomycin 180, 184, 198 f.
- Vibrio vulnificus* 193
- Vieu, Jean-François 15, 127, 133 f.
- Wahl, R. 107
- Weatherall, Miles 117
- Weber-Dabrowska, Beata 136 ff.,
175, 177, 220, 241
- Wired Magazine 2, 145
- Wollman, Eugène u. Elisabeth 59,
157
- Wroclaw/Breslau 138, 241 f.
- Wundinfektion 99, 107, 111, 127 f.,
133, 137, 144, 178, 185, 237, 242
- Yale Universität 7, 80, 87, 93
- Yersin, Alexandre 79
- Zajtseff-Jern, H. 109
- Zdansky, Erich 85
- Zimmer, Karl G. 63

