Wuchsformen, Fruktifikation und Variation der Typhusbakterie.

Von

Prof. Ernst Almquist
in Stockholm.

(Hierzu Taf. I—V.)

In den letzten Jahren ist es mir gelungen, die exogenen Formen der Typhusbakterie in großer Zahl hervorzubringen. Was ich früher in spärlicher Anzahl sehen konnte, produziere ich jetzt massenhaft. Ich habe auch gelernt, die exogen gebildeten Kugeln in ihrer weiteren Entwicklung zu verfolgen. Früher gelang dieses nur dazwischen, jetzt mühelos und sicher. Dadurch wurde es mir möglich, Gewißheit in bezug auf die Keimung und die neuen Wuchsformen zu gewinnen. Ich konnte dieselben in großer Zahl für das Photographieren präparieren und dadurch in dieser Abhandlung ein objektives Beweismaterial bieten.

Bei 10° bilden viele Rassen der Typhusbakterie, gleich nachdem sie beim Krankenbett gewonnen worden sind, auf Agaragar exogene Bildungen. Ich habe mit dieser Methode eine recht große Statistik darüber erhalten. Es scheint in dieser Hinsicht kein bestimmter Unterschied zwischen Bakterien aus Milch, Trinkwasser, Austern oder von den Virus-trägern vorzuliegen. Jedoch in der Fähigkeit, bei 10° exogene Bildungen hervorzubringen, gibt es einen großen, relativen Unterschied zwischen den Stämmen. Ob es Typhusstämmen gibt, die in dieser Beziehung ganz unfähig sind, habe ich nicht untersucht.

Zu diesen Studien habe ich am meisten einige Stämme aus der Milchepidemie in Karlskrona 1910 benutzt, deren Virulenz in den letzten Jahren sich erhöht hat. Ich habe aber gleichzeitig auch mit anderen Stämmen gearbeitet.

1. Was die Photographien zeigen.

In den vier ersten Figuren sehen wir, wie sich die Typhusbakterie unter Wachstum auf trocknenden Medien bei 14° verändert. Nach wenigen Tagen finden wir exogene Bildungen, die fast gleich nach der Bildung keimen. Fig. 2, Taf. I, zeigt, wie aus mehreren Kugeln Zäpfchen oder Kügelchen hervorsprossen. Aus einer ganz nahe der Peripherie liegenden Kugel ist ein Stäbchen hervorgewachsen. Nach ein paar Wochen können sich, wie die Figg. 3 und 4, Taf. I, veranschaulichen, Kugeln, Stäbchen und Fäden, die in mehr oder weniger formlose Massen übergehen, gebildet haben.

Die auf trocknenden Medien gewachsenen Formen verändern schnell ihre Gestalt, wenn sie in Körpertemperatur übergeführt werden, besonders wenn sie in frische, gute Nährmedien kommen. Dieses sehen wir in den neun Figg. 5 bis 13, Taf. I—III. Fig. 5 zeigt sehr zahlreiche freie Kugeln und exogene Bildungen. In Figg. 6, 7 und 11B tritt der Inhalt der großen Kugeln deutlich zum Vorschein, nachdem die Schale bei der Keimung geborsten und nachher beseitigt worden ist. Diese Keimung habe ich auch direkt im Mikroskop verfolgen können, aber dann sind die winzig kleinen Bildungen schwer zu beobachten. Jedoch habe ich dabei aus der Kugel hervortretende Kügelchen und perlenschnurähnliche Ketten sowohl jetzt wie früher gesehen (8 S. 178). Serum scheint für diese Keimung besonders vorteilhaft zu sein. Nach Färbung treten die Bilder deutlicher hervor, und in der Photographie kommt noch manches zum Vorschein. In frischen Nährmedien verschwinden bald die exogenen Bildungen und Kugeln. In Figg. 8 und 9, Taf. II, sehen wir außer Typhusstäbchen nur noch Fäden von sehr verschiedener Breite, manchmal sind sie bandförmig. In Fig. 10, Taf. II, sind exogene Bildungen und krumme Stäbchen noch vorhanden.

Auf frischem Laktoseagar werden die Kugeln sehr groß. Fig. 12, Taf. III, zeigt derartige Kugeln und leere Kugelschalen mit ausgekeimten feinsten Bildungen. — Wie ähnliche Präparate in Tusche aussehen, veranschaulicht Fig. 13, Taf. III.

Die Figg. 14 bis 18, Taf. III u. IV, zeigen den filtrierbaren Organismus, den ich *Bacterium antityphosum* B genannt habe (9, S. 169). Die damals beschriebenen Individuen wuchsen auf Laktoseagar, ähnliche sind in Fig. 17, Taf. III, photographiert. Die Körnchen werden auf Laktose dicker. Auf Filterschlamm wachsen sie wie große Haufen, die in Fig. 18A und B, Taf. IV, veranschaulicht werden. Die Individuen zeigen sich dabei als feinste, perlenschnurähnliche Bildungen. Bei 3000facher Vergrößerung

sieht das Individuum ziemlich rund aus. Nicht einmal dieser kleinste Organismus verhält sich einfach. Werden die Haufen aus dem Filterschlamm auf Laktoseagar gebracht und einen Tag bei Körpertemperatur gehalten, so entwickelt sich eine Vegetation, die eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Myzel bietet (Fig. 14, Taf. III). Wie in fast allen Präparaten von *B. antityphosum* können auch hier einige Formen als exogene Bildungen gedeutet werden. Wenn der Organismus noch einen Tag auf demselben Medium verbleibt, fangen kleinere Bildungen an, überhand zu nehmen (Fig. 15, Taf. III). Bei 3000 facher Vergrößerung finden wir dann Ovale, von denen einige im Begriff sind, neue Ovale vorsprießen zu lassen (Fig. 16, Taf. III).

Ich finde eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Figg. 14 und 19, Taf. III und IV, also zwischen den zuerst ausgewachsenen Formen von *B. antityphosum* und von *B. peripneumoniae*, so wie die letztgenannte Form von Bordet präpariert und beschrieben worden ist.¹ Eine weitere Ähnlichkeit liegt darin, daß die myzelähnlichen Bildungen so unbeständig sind. Nach wenigen Tagen sind sie verschwunden und von Körnchen ersetzt. Beide sind filtrierbar.

Die Figg. 20 und 21, Taf. IV, zeigen zwei Organismen, die ich mehrere Jahre kultiviert habe. Sie sind aus Typhuskulturen gewonnen und werden von Typhusserum 1:100 agglutiniert. Beide bringen unbeständige Stäbchen und rundliche Bildungen von verschiedener Größe hervor. Sie können weder als Stäbchen noch als Kokken bezeichnet werden.

In Fig. 22, Taf. IV, sehen wir einen Organismus, den ich vor 2 Jahren einer bei 60° erhitzten Cholerakultur entnommen habe. Er hat sich morphologisch gleich gehalten und agglutiniert in Choleraserum 1:100. Er ist unregelmäßig rundlich und vermehrt sich wenigstens zum Teil exogen. Kulturell weicht der Organismus von *Sp. cholera* bedeutend ab.

Fig. 23, Taf. IV, zeigt exogene Bildungen des giftarmen *B. dysenteriae*, die große Ähnlichkeit mit denjenigen der Typhusbakterie haben und unter denselben Verhältnissen erscheinen.

Die vier Figg. 24 bis 27, Taf. V, führen Entwicklungsformen von *Sp. cholerae* vor. Zuerst sehen wir, daß eine frische Cholerakultur in einem gewissen Milieu nach 4 Tagen exogene Bildungen hervorbringen kann. Danach wird in den Figg. 25 bis 27 veranschaulicht, wie schnell, nach Wachstum bei niedriger Temperatur, das Spirillum in Körperwärme exogene, unmittelbar keimende Kugeln entwickelt.

¹ *Annales de l'institut Pasteur*. 1910. T. XXIV. p. 161.

Die Diphtheriebakterie verhält sich zwar ganz anders als die schon behandelten, jedoch findet man auch bei ihr kleine exogene Bildungen. Das Präparat in Fig. 28, Taf. V, ist folgendermaßen hergestellt: Eine Laktatkultur mit winzig kleinen Formen wächst auf frischem Serum in kurzer Zeit zu normalen, langen Diphtheriestäbchen aus; nach 4 Tagen bei 35° finden wir die im Bilde abgezeichneten Formen. Die exogenen Formen sind zum Teil so klein, daß sie erst in der Photographie entdeckt wurden. Viele Stäbchen sehen wir in Oidien oder Arthrosporen zerfallen.

Zuletzt führe ich dieselben Wuchsformen von *B. coli* vor, die ich schon längst (4, S. 284) beschrieben habe. Bei 1° geht das Stäbchen in sehr kleine Ovale über (Fig. 29A, Taf. V). Dieselben wachsen in 2 Stunden zu Stäbchen wieder aus (Fig. 29C, Taf. V). Nach einer Stunde finden sich in Fig. 29B, Taf. V, Übergänge.

2. Übersicht über die Wuchsformen der Typhusbakterie.

Bei niedriger Temperatur kann die Typhusbakterie Wuchsformen hervorbringen, die bei gewöhnlicher, konventioneller Kultur nicht entstehen. Am meisten habe ich 10° oder 14° benutzt, Temperaturen, die ich in einem Panumsthermostaten erhalten habe.

Außer dem Wärmegrad hat auch der Wassergehalt des Nährmediums eine große Bedeutung. Bei 10° ist dieser nicht so wichtig, bei 14° dagegen maßgebend.

Schließlich ist die Nahrung von Bedeutung. Die Kugelbildung kommt nicht zustande, wo die Nahrungsverhältnisse ungenügend sind. In der Erde allein oder auf Agaragar ohne Pepton oder in peptonfreiem Wasser bilden sie sich nicht, obgleich die Temperatur die passende ist. Jedoch kann in gewissen solchen Medien die Fähigkeit, in guter Nahrung Kugeln zu bilden, erworben werden.

Auf Peptonagar entwickeln sich bei 10° in wenigen Wochen eine Menge größere und kleinere Kugeln, die im selben Milieu sogleich keimen und weiterwachsen. Bei 14° beobachtete ich diese Wuchsformen niemals auf dem Agaragar, wenn dieses nicht trocken war. Wenn das Gewicht der Agarmasse durch Wasserverdunstung zur Hälfte gesunken ist, tritt bei 14° die Erscheinung sehr schnell und nach 2—4 Wochen reichlich und hübsch hervor.

Am allerschönsten habe ich die Erscheinung auf sterilisierten, trocknenden Kartoffelstückchen bei 14° studiert. Dabei kommt es deutlich zum Vorschein, daß das exogen hervortretende Protoplasma ziemlich formlos oder ohne sichtbare Membrane weiterwachsen kann. Es bilden

sich Kugeln, unregelmäßige, eckige Massen, dicke, ungleichförmige, verzweigte oder spindelförmige Fäden. Hier ebenso wie auf dem Agaragar sieht man oft, daß kleine Kügelchen direkt zu Stäbchen auswachsen.

Eine Ruheform habe ich bei der Typhusbakterie nie gefunden. Die angetroffene Fruktifikation hat mit den endogenen Sporen von *B. anthracis* und *B. subtilis* nichts Gemeinsames, sie bildet sich exogen, etwa wie bei den Pilzen und einigen Myxomyzeten. Die exogenen Bildungen sind meistens kugelförmig, sie können in wenigen Tagen erscheinen, in größter Zahl trifft man sie nach 2 bis 4 Wochen. Sie keimen nach der Bildung sogleich weiter, und zwar die großen Kugeln zu kleinsten Formen verschiedener Gestalt, die kleinen Kugeln oftmals zu Typhusstäbchen. Die Keimung geschieht bei niedriger Temperatur, viel schneller aber bei Körpertemperatur.

Nachdem eine Typhuskultur sich mehr als einen Monat bei niedriger Temperatur entwickelt hat, nimmt die Fähigkeit, exogene Bildungen hervorzubringen, mehr und mehr ab. Die Kultur besteht danach aus Stäbchen, Fäden oder kleinsten Formen, oftmals in kümmerlichem Zustande.

Nach Plattengießen kann man die verschiedene Beschaffenheit der Individuen einer Kultur vorteilhaft im hängenden Tropfen, wo die Kugelbildung besonders leicht zustande kommt, studieren.

Wenn die Formen aus der niedrigen Temperatur in Körpertemperatur übergeführt werden, fängt, wie schon gesagt, sogleich ein schnelles Wachstum an. Auch bei der Keimung ist die vorhandene Nahrung von hervorragender Bedeutung. In Bouillon im hängenden Tropfen sieht man wohl einen Ansatz zur Keimung der Kugeln, aber die Fortsetzung habe ich in diesem Milieu kaum beobachten können. Eine große Schwierigkeit bereitet überdies die Kleinheit der ausgesprossenen Formen. Auf frischem Agaragar oder Schweineserum vollzieht sich die Keimung bei 35° in wenigen Stunden. In derselben Zeit treten, wie auch in Bouillon, neue exogene Kugeln aus den Seiten oder Spitzen der Fäden und Stäbchen hervor. Nach einem Tage kann die Erscheinung völlig vorüber sein, und man sieht dann nur gewöhnliche Typhusstäbchen.

Schon im Jahre 1908 haben Wange und ich durch kontinuierliche, fast durch Tag und Nacht fortgesetzte Beobachtungen im hängenden Tropfen die Details bei der Keimung der Kugeln feststellen können. Als Nahrung hatten wir Bouillon, mit etwas Menschenblut gemischt. Die dabei ausgesprossenen Bildungen waren jedoch so klein, daß wir sie nur mit Schwierigkeit beschreiben konnten.

In der letzten Zeit verfare ich folgendermaßen: Die bei 14° oder 10°

gebildeten Wuchsformen werden auf erstarrtes Schweineserum übertragen und während 1 bis 3 Stunden bei Körpertemperatur gehalten. Nach dieser Zeit beobachte ich die Formen im Mikroskop und sehe die Keimung der großen Kugeln deutlich. Die Kugelschale, die oft dick ist, hat sich geöffnet, und eine kleinere Kugel tritt hervor oder ein Zäpfchen, oder es kommen beide diese Bildungen zugleich aus derselben Kugel. Sehr oft sah ich die Kugelschale leer, nebenbei liegen winzig kleine, perlenschnurähnliche Bildungen und ein oder ein paar Kügelchen, die alle aus der großen Kugel ausgetreten sind.

Bei Fuchsfärbung nehmen Kugeln und Kügelchen die Farbe leicht auf. Dasselbe gilt auch für die leeren Schalen. Dagegen färben sich die fast unsichtbaren perlenschnurähnlichen Bildungen schwieriger. Hier habe ich von der Photographie gute Hilfe bekommen. Was sich im Mikroskop undeutlich präsentierte, wurde manchmal in dem Bilde deutlich, ja Thulin und ich konnten sogar darin Formen entdecken, die wir im Mikroskop nicht gesehen hatten. Bei Beschreibung der Bilder werden derartige Beispiele angeführt. Soviel ich weiß, ist dieses in der Bakteriologie noch nicht verwertet worden, obgleich die Tatsache in der Histologie bekannt ist. Dr. Ivar Thulin hat meinen Studien durch sein Talent und seine große Erfahrung in der Photographie sehr großen Nutzen geleistet.

Bei Keimung der großen Kugeln können formlose, eckige Massen, Kugeln und Fäden ohne regelmäßige Gestalt, manchmal in dünne Fäden ausgezogen, entstehen (Figg. 7 bis 9, Taf. II). In diesen Bildungen scheint eine protoplasmatische Masse ohne feste Membran vorherrschend zu sein. Die Massen kommen z. T. direkt aus den keimenden Kugeln und weisen dann eine Analogie mit der aus der Myxomyzetenspore ausgekeimten Masse auf. Ich nenne die protoplasmatischen Massen der Typhusbakterie Bakterienplasmodien. Mit diesem Namen will ich jedoch nicht eine bestimmte, nähere Übereinstimmung mit den Plasmodien anderer Organismen behaupten.

Die exogenen Bildungen der Typhusbakterie, die großen und die kleinen Kugeln, zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Konidien der Pilze und gewisser Myxomyzeten. Einige Jahre später als ich hat Ellis ähnliche exogene Bildungen bei einigen Eisenbakterien beschrieben.¹ Die Keimung dieser ist, soviel ich weiß, nicht näher studiert worden. Ich habe die von mir gefundenen exogenen Bildungen Bakterienkonidien genannt.

Die kleinen Kügelchen habe ich nur zu Typhusstäbchen oder zu neuen Kügelchen auskeimen sehen. Bei der Keimung der großen Kugeln

¹ *Proceed. Roy. Soc. of Edinburg.* 1907. Vol. XXVII. T. I. p. 21.

kommen, soviel ich beobachtet habe, immer mehrere Zellen aus derselben Kugel. Nach der Keimung kann das Präparat von kleinen Formen ganz überschwemmt werden.

Die Größe der exogenen Bildungen ist verschieden. Bei guter Nahrung oder Gegenwart von Zucker findet man große Kugeln von etwa 2μ im Diameter, die entweder von der Spitze oder von den Seiten der Stäbchen und Fäden ausgehen. Manchmal treten längs der Fäden oder Stäbchen kleinere Kugeln in großer Zahl hervor. Seltener sah ich von der Seite eines Stäbchens ein kleines Nadelchen exogen gebildet.

Immer sieht man eine kleine Distanz, wie einen unsichtbaren Hals, zwischen der exogenen Kugel und dem Faden oder Stäbchen. Daß die unsichtbare Verbindung wirklich existiert, ist sicher. Bei Strömung der Flüssigkeit behalten nämlich Kugel und Stäbchen ihre gegenseitige Lage bei. Dagegen findet man bei Keimung einer Kugel nicht denselben unsichtbaren Hals zwischen Kugel und Keimling.

In sterilisiertem Algenschlamm von Sandfiltern vermehrt sich die Typhusbakterie stark (11 u. 12). Bei 14° sah ich jedoch niemals Kugeln sich bilden. Wenn aber die Stäbchen nach 3 Wochen aus dieser Kultur in Fleischbrühe übertragen werden, so bilden sich im hängenden Tropfen reichliche Mengen von Kugeln. Im Algenschlamm hat also die Typhusbakterie die Fähigkeit bekommen, exogene Bildungen hervorzubringen.

Ungefähr gleich verhalten sich die Typhusbakterien in menschlichen Fäkalien. In sterilisierten Fäkalien, denen etwas Ochsen-galle zugesetzt ist, wachsen die Stäbchen gut. Nach einigen Wochen sind sie imstande, auf Serum oder in Bouillon im hängenden Tropfen reichliche Mengen von Kugeln zu produzieren.

Auch verunreinigte Erde und Dünger können dieselbe Fähigkeit verleihen (7, S. 492).

Außer den exogenen und den daraus entstandenen Formen hat das bewegliche Typhusstäbchen noch recht viele Wuchsformen. Bei niedrigem Wärmegrad bilden sich unbewegliche Stäbchen und Fäden. Diese unbeweglichen Formen können eine gewisse Konstanz beim Weiterwachsen auch bei Körpertemperatur beibehalten. Es sind im allgemeinen die unbeweglichen, groben Formen, die exogene Bildungen hervorbringen. Manchmal sieht man auch ein Stäbchen mit einem Kügelchen an der Seite herumswimmen. Bei niedriger Temperatur bildet sich oft ein Wirrsal von groben, unverzweigten Fäden, die ich mit dem Namen Myzeloid belegt habe.

Die Typhusbakterie bringt auch sehr kleine Stäbchen hervor, die feinen, 1 bis 2μ messenden Nadelchen gleichen. Sie entstehen ohne vorhergehende Kugelbildung und sind in den meisten Kulturen häufig. Oft sind dieselben lebhaft beweglich. Es scheint, daß sie bei gewöhnlicher Art zu kultivieren ohne Grenzen in das Typhusstäbchen übergehen. Bei Kultur in verunreinigter, sterilisierter Erde habe ich ähnliche Bildungen getroffen, die eine gewisse Konstanz beibehielten (4, S. 286).

Wie oben gesagt, habe ich an den Seiten der Stäbchen kleine, exogene Nadelchen gesehen, deren Länge der Breite des Stäbchens entspricht. Diese Nadelchen sind vielleicht von derselben Natur wie diejenigen kleinen Bildungen, die aus den großen Kügelchen herauskeimen.

Die größte Schwierigkeit bei meinen vorliegenden Untersuchungen lag darin, daß keine Analogien zu finden waren, die mir eine Arbeitshypothese geben konnten. In meiner hygienischen Praxis fand ich schon bei Studien der ersten Typhusepidemien Details, die ich mit der landläufigen Auffassung von Typhus nicht erklären konnte. Es schien mir am wahrscheinlichsten zu sein, daß die Erklärung in biologischen Vorgängen der Typhusbakterie während eines saprophytischen Wachstums zu suchen sei (2).

Wie aber sollte ich diese finden? Vergebens suchte ich nach Analogien, um neue Wuchsformen oder eine andere Umwandlung zu konstatieren. Ich mußte auf eigene Hand herumtasten. Dazu kam die Unsicherheit, ob überhaupt etwas anzutreffen war. Die meisten Verfasser haben sich mit der schon längst festgestellten Biologie der Typhusbakterie begnügt, erklären damit die Entstehung der Krankheitsfälle — und lassen die unerklärlichen Tatsachen, zum Beispiel das Verhältnis zwischen Typhus und Jahreszeit, in ihrer Darstellung am liebsten aus.

Meine Arbeitshypothese war, wie gesagt, von Anfang an, daß ein saprophytisches Wachstum die vermißte Erklärung geben sollte. Als Milieu dachte ich dabei an verunreinigte Erde und Außentemperatur. In der Erde war es jedoch schwer, dem Wachstum der Bakterie zu folgen. Die Oberfläche des Agaragars war vorteilhafter. Zuerst streute ich Erde darüber, danach erreichte ich ohne Erde gutes Resultat bei 10° , und, wenn das Agaragar recht trocken war, auch bei 14° . Mit diesen Methoden entdeckte ich eine sehr eigentümliche Umbildung der Typhusbakterie.

Die Umbildung geschieht, soviel ich erfahren habe, nur bei niedriger Temperatur. Nach der Umbildung können die exogenen Formen bei derselben Temperatur entstehen und weiterwachsen. Bei Körpertemperatur kommt dieses Wachstum jedoch viel schneller zustande. Die Fähigkeit,

bei Körpertemperatur exogene Bildungen hervorzubringen, habe ich nie bei Typhusstäbchen getroffen, die direkt von einem Kranken stammen. Dieses wäre jedoch möglich. Wenn nämlich die Fähigkeit einmal bei niedriger Temperatur erworben ist, bleibt sie eine gewisse Zeit wirksam.

3. Die Variation der Typhusbakterie.

Die Typhusbakterie hat ein großes Anpassungsvermögen und verändert sich bei der Anpassung auch morphologisch. Bei niedriger Temperatur wird sie unbeweglich und bildet lange Fäden. Die so gewonnene Unbeweglichkeit verschwindet nicht gleich bei erhöhter Temperatur. Bei knapper Nahrung wird das Stäbchen sehr klein, schmal und bis etwa $1\ \mu$ lang. Auch solche Formen können eine gewisse Konstanz zeigen. Koraen fand, daß die Typhusbakterie im Gegensatz zu *B. coli*, *B. dysenteriae*, *B. paratyphi* u. a. sich schwerlich in Düngerextrakt vermehrt. Jedoch nach einer gewissen Zeit paßt sie sich an und vermehrt sich üppig, wie die erwähnten typhusähnlichen Bakterien sogleich vermochten (10, S. 14). Die verschiedene Virulenz eines Stammes kann sich auch jahrelang bei der Züchtung erhalten. Der von mir viel benutzte Karlskronastamm hat in den letzten Jahren die Virulenz nicht unbedeutend erhöht. Ähnliches wird auch von Kisskalt berichtet. Koraen konnte durch Kultur bei 14° mehreren Typhusstämmen das Agglutinationsvermögen rauben; einige Stämme wurden dabei auch gegenüber den bakteriziden Kräften des Blutserums resistent (10, S. 48, 59). Olsson ließ das Choleraspirillum eine zyklische Entwicklung durchlaufen und fand danach seine Virulenz erhöht (13, S. 36).

Alle die angeführten Beispiele von Variation gehören zu der zufälligen Variation, und man kann dabei nicht von einer Mutation sprechen. Ich habe aber konstante Variationen der Typhusbakterie angetroffen, bei denen man an eine Mutation denken muß. Ich kultivierte in vielen Generationen in Bouillon bei 45° einen Stamm, der sich darunter veränderte und danach die neuen Eigenschaften 2 Jahre beibehalten hat. Der neue Stamm wurde ganz avirulent, wuchs als eine dünne, durchsichtige Schicht auf Agaragar, zeigte auch morphologische Veränderungen, wurde aber von Typhusserum stark agglutiniert.

In der Fig. 20, Taf. IV, habe ich einen Organismus abgebildet, den ich vor 3 Jahren durch Erhitzung einer Typhuskultur bei 60° gewonnen habe. Der neue Stamm hat mit Typhus wenig Ähnlichkeit, agglutiniert jedoch mit Typhusserum 1:100. Ich vermute, daß hier ein Typhusmutant vorliegt. Der Organismus in Fig. 21, Taf. IV, zeigt eine gewisse Überein-

stimmung mit dem eben besprochenen Stamm und wird auch von Typhusserum 1:100 agglutiniert. Der Ursprung aus der Typhusbakterie ist aber nicht so sicher, weil der neue Stamm in einem Kieselgurfiltrat gefunden wurde.

Die Fig. 22, Taf. IV, zeigt Kugeln, etwa wie in einer alten Cholera-kultur. Der Stamm wurde aus Choleraspirillen durch Erhitzung bei 60° vor 2½ Jahren gewonnen und hat sich konstant gezeigt. Er wird von Choleraserum 1:100 agglutiniert. Alle in den Figg. 20, 21, 22, Taf. IV, abgebildeten Varietäten wachsen und erhalten sich lange in Algenschlamm.

In meinen Studien über die in Typhuskulturen gefundenen filtrierbaren Formen habe ich die großen Schwierigkeiten hervorgehoben, den Ursprung dieser Formen sicher zu beurteilen (9, S. 168). Da ich durch Filtrierung von Typhuskulturen mehrere Stämme gewonnen habe, die von Typhusserum agglutiniert wurden und selbst ein Typhusserum produzieren konnten, sowie auch im Pfeifferschen Versuche gewissermaßen Schutz gegen Typhusbakterien verliehen, so habe ich vermutet, daß diese Stämme aus der bei niedriger Temperatur gewachsenen Typhusbakterie durch Mutation entstanden sind.

Die eben besprochenen kleinen Mutanten wachsen sehr gut auf Algenschlamm von den Wasserwerken. Da halten sie sich jahrelang am Leben, auch wenn die Kultur trocknet. Fig. 18, Taf. IV, zeigt so eine Kultur in Filterschlamm. In den verflossenen 5 Jahren sind sie sehr lebenskräftig geblieben und haben sich an die Verhältnisse angepaßt. Sie wachsen nunmehr bei 35° und auch auf Agaragar und in Bouillon, gedeihen aber fortwährend gut auf Laktose- und Laktatmedien. Typhusserum agglutiniert sie nicht mehr. Wenn die winzig kleinen Körnchen vom Algenschlamm z. B. auf Laktatagar übertragen werden, wachsen sie schnell zu einer myzelähnlichen Bildung aus, die bald wieder in Kokken zerfällt.

4. Bedeutung der neuen Formen für Biologie und Systematik.

„Die vegetierenden Bakterienzellen, wenn sie eine jeweils bestimmte Größe erreicht haben, teilen sich und vermehren sich durch sukzessive Teilung in je zwei Tochterzellen.“ So beschreibt De Bary das Wachstum der Stäbchen, Kokken und Spirillen, und so wird die Sache noch in den bakteriologischen Handbüchern mit vollem Recht dargestellt. Von anerkannten Wuchsformen kommen nur noch dazu die Endosporen gewisser Stäbchen und Spirillen.

Indessen haben viele Forscher auch andere Formen gesehen. Diese sind aber für gewöhnlich als Involutions- oder Degenerationsformen er-

klärt worden. Absterbende Formen sind gewiß häufig. Ich erinnere nur an die in alten Cholerakulturen häufigen Kugeln, die nicht zum Weiterwachsen zu bringen sind. Keiner hat jedoch das Recht, wenig studierte neue Wuchsformen als degenerierte zu erklären. Es gelingt nicht, die Natur zu vereinfachen.

Schon längst hat E. Chr. Hansen bei den Essigbakterien Formen beschrieben, die aus breiten langen, mit Anschwellungen versehenen Fäden bestehen. Er fand bei ihnen volle Lebenskraft und konnte sie nicht für degeneriert halten. Recht ähnlich diesen habe ich gewisse Wuchsformen der Typhusbakterie gesehen. Ich habe sie Bakterienplasmodien genannt. Besonders sind die exogenen Bildungen und ihre Keimlinge bedeutungsvoll.

Nachdem die Typhusbakterie bei niedriger Temperatur saprophytisch gelebt hat und in gute Nahrung bei Körpertemperatur übertragen wird, befreit sie sich durch exogene Bildungen von der dicken Haut der Fäden und Stäbchen. Sie wächst dann weiter als kleinste, wahrscheinlich filtrierbare Formen oder als Bakterienplasmodien. Dieselben Formen entstehen auch direkt beim saprophytischen Wachsen.

Als ich im Jahre 1881 am Krankenbett Tag für Tag das Blut typhuskranker Personen vor der Koagulation im hängenden Tropfen mikroskopierte, fand ich manchmal einen Tag plötzlich eine Unmasse von beweglichen Stäbchen. Die schlängelnden Bewegungen, Länge und Breite vor und nach der Färbung stimmten mit der Typhusbakterie überein. Gewöhnlich sah ich aber im Typhusblute nur spärliche kleine, feine, $1\frac{1}{2}\mu$ messende Bildungen ohne Eigenbewegung (1, S. 16). Ich kenne keinen anderen Versuch, die Formen der Typhusbakterie im lebenden Typhusblute zu ermitteln. Im typhuskranken Menschen muß man kleinste Formen, Bakterienplasmodien, nebst den Stäbchen antreffen können. Kugeln und kleinste Formen haben ohne Zweifel eine große Bedeutung für die Pathogenese.

Alle die neuen Formen sind für die Systematik nötig. Die Bakteriologie braucht für ihre Einteilungen viel mehr als die Endosporen und die Stäbchen-, Kokken- und Schraubenformen. Die Zilien genügen auch nicht. Es ist möglich, daß der bewegliche Erreger von Darmtyphus und die unbeweglichen der Dysenterie einander sehr nahe stehen. Die Typhus- und die Cholerabakterien haben sowohl bewegliche wie unbewegliche Formen, die eine gewisse Konstanz beibehalten. Beide genannten Arten können, wie es scheint, unbewegliche Mutanten hervorbringen.

Die Entdeckung von exogenen Bildungen von Kugeln und anderen Wuchsformen führt die Bakterien den Sproßpilzen näher. Die Erreger von Typhus, Cholera und Dysenterie, sowie die Rassen von *B. antitypho-*

sum u. a. zeigen nach dieser Richtung. Die Bakterienplasmodien deuten einen Zusammenhang mit den Myxomyzeten an.

Die landläufige Vorstellung, daß *B. coli* und *B. typhi* einander nahe stehen, ist nie ernsthaft begründet worden. *B. coli* bildet beim Abschluß einer Vegetation ovale Formen. Dasselbe tut wohl niemals *B. typhi*. Jetzt kommen die Kugeln und exogenen Bildungen als Unterschied hinzu. Es ist mir nämlich nie geglückt, bei *B. coli* derartige hervorzubringen.

Es scheint mir möglich, daß die saprophytische Entwicklung der *B. typhi* und *Sp. cholerae* ein gutes Material zum Studium des Mechanismus der Mutation abgeben wird. Aus diesen Organismen habe ich nämlich auf mehreren Wegen Mutanten hervorbringen können. Es ist sogar möglich, daß Mutanten im Zusammenhang mit den exogenen Bildungen entstehen.

Die Mutanten sind natürlicherweise mit ihren Mutterorganismen nahe verwandt. Für eine bestehende Systematik der Bakterien müssen wir die Entstehung neuer Arten und konstanter Varietäten kennen lernen. Wir müssen auch die wichtigen Wuchsformen der Arten erforschen, bevor wir ein natürliches System gründen können. Eigentlich sollte vordem auch der Ursprung der Art festgestellt, und ihre Mutanten studiert werden. Unsere Zeit kann noch nicht diesen Forderungen entsprechen, sie kann aber die Fragen aufnehmen und gewisse vorbereitende Arbeiten ausführen.

5. Kochs Arbeitshypothese muß erweitert werden.

Die Tatsache, daß eine Typhusbakterie bei saprophytischem Wachstum das Vermögen bekommt, große Mengen kleinster Formen hervorzubringen, und auch ihre Virulenz steigern kann, hat selbstverständlich Bedeutung sowohl für die Pathogenese wie auch für Entstehen und Verlauf der Epidemien.

Robert Kochs Auffassung, daß das Typhusvirus, praktisch genommen, nur im Menschen produziert wird, ist, soweit ich beurteilen kann, von den Bakteriologen im allgemeinen gehuldigt worden. Seine Auffassung war ja auch eine sinnige Arbeitshypothese, die zu großen Entdeckungen und zu gutem Erfolg bei der Bekämpfung geführt hat.

Die sog. Kontakttheorie bedeutet, daß das Virus im Menschen produziert und nachher unverändert auf neue Individuen übertragen wird. Außerhalb des menschlichen Körpers hat nur die mechanische Überführung eine Bedeutung. Dieselben Bakterienindividuen, die von einem Menschen ausgehen, infizieren einen anderen Menschen. Ob nun die Überführung mehr oder weniger direkt geschieht, ob durch Berührung des

Produzenten, durch Vermittlung von Gegenständen, oder nachdem die Bakterien in Milch oder Wasser geraten sind, gibt wohl einen wichtigen Unterschied in praktischer Hinsicht, ist aber im Grunde einerlei. Es sind ja die unveränderten Bakterien des Produzenten, die nur auf verschiedenem Wege weitergeführt werden. Ich habe deshalb den Standpunkt der Kontakttheorie „mechanisch“ genannt.

Diese Arbeitshypothese von Koch enthält nachweislich sehr viel Wahres und entspricht in vielen Fällen unzweifelhaft der Wirklichkeit. Jedoch hat sie das Verhältnis der Jahreszeiten nicht erklärt, ebensowenig wie den Verlauf, die Kurve der Trinkwasserepidemien. Da das Wasser im Anfang sehr wenig verunreinigt war, entstanden plötzlich zahlreiche Fälle, später, wenn das Wasser viel mehr verdächtig sein mußte, hörte die Epidemie auf, ohne daß an eine Immunisierung der meisten Menschen zu denken war. Ich schlug deshalb beim internationalen medizinischen Kongreß zu Berlin 1890 vor, die mechanische Hypothese durch eine biologische zu ergänzen. Es ist ja a priori kaum denkbar, daß ein einziges Moment, das mechanische, die verschiedensten Epidemien in der Hauptsache erklären könnte (3, S. 78).

Ich habe gefunden, daß in den menschlichen Fäkalien, also z. B. auf beschmutzter Wäsche, die Typhusbakterie die Fähigkeit bekommt, Kugeln, Plasmodien und kleinste Formen zu entwickeln. Wenn jemand durch die Wäsche infiziert wird, so spricht man sogleich von Kontaktinfektion. Jedoch ist es nicht sicher, daß bei solcher Infektion dieselben vom Kranken produzierten, unveränderten Bakterienindividuen wirklich die neue Infektion vollbracht haben. Es ist wohl möglich, daß sie vorher in der Wäsche eine wichtige Entwicklung durchgemacht haben. Nicht einmal die Infektion durch die Wäsche braucht so einfach vor sich zu gehen, wie man sich vorgestellt hat.

Ebenso ist es möglich, daß die Ausleerungen eines Kranken am Rande des Brunnens wichtige Veränderungen durchmachen, ehe sie in den Brunnen geraten und mittels des Trinkwassers neue Infektion hervorrufen. Im Algenschlamm in einem See oder Flusse oder sogar in einem Filter kann die Typhusbakterie die beträchtliche Menge und die neuen Eigenschaften erwerben, die für das Entstehen einer Epidemie wichtig sind. Es ist einleuchtend, daß dabei Jahreszeit und Witterung eine Rolle spielen müssen. Die Kurven der Trinkwasserepidemien werden durch die Entwicklung der saprophytischen Vegetation auch der Erklärung zugänglich. Wenn diese Entwicklung beginnt, fängt nach Ablauf der Inkubationszeit die Epidemie an; wenn dieselbe endet, hört auch die Epidemie auf.

Die Erklärung der Typhusepidemien und der einzeln entstandenen

Fälle muß mit zwei Möglichkeiten rechnen: die Fälle können durch unveränderte, von einem Menschen produzierte Bakterien, oder aber durch dieselben Bakterien, nachdem sie durch saprophytisches Wachstum verändert worden sind, entstanden sein.

Es ist eine beachtenswerte Tatsache, daß die Typhusbakterie für Tiere völlig avirulente Varietäten hervorbringen kann. Es ist wahrscheinlich, daß dieselben auch Menschen gegenüber giftlos sind. Ich kultiviere avirulente Rassen, die die meisten Eigenschaften der Typhusbakterie beibehalten haben, und auch einige, die derselben fern zu stehen scheinen; jedoch der Ursprung und gewisse spezifische Reaktionen weisen mit Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß sie Typhusmutanten sind.

Man kann nicht verneinen, daß diese Varietäten eine Bedeutung mit Bezug auf Krankheitsfälle und Epidemien haben können. Es ist sogar möglich, daß ich im lebenden Blute typhuskranker Menschen schon dergleichen angetroffen habe. Ich verweise auf meine Abhandlung 1, S. 28 und Fig. 3. Es handelte sich um eine Blutprobe, die im hängenden Tropfen nach 3 Tagen Bildungen zeigte, die an vorliegende Figg. 14 u. f. erinnern.

Die von mir studierten Mutanten der Typhusbakterie wachsen gut im Algenschlamm und halten sich darin zäh am Leben. Wenn die Typhusbakterie schon längst aus dem Wasser verschwunden ist, können diese fortleben und mit dem Trinkwasser fortwährend verbreitet werden. In anderen Medien kann es ebenso gehen. Es ist wohl denkbar, daß eine Bevölkerung durch diese Varietäten eine Immunität erwirbt, die z. T. eine relative Ortsimmunität gegenüber Typhus erklären kann.

Hier öffnet sich auch eine Aussicht, mit den Mutanten eine völlig ungefährliche Vakzination gegen Darmtyphus auszuführen.

6. Schlußfolgerungen.

1. Auf trockenem Agaragar bildet die Typhusbakterie bei 14° in wenigen Tagen exogene Bildungen, die gleich nach der Bildung weiterwachsen. Nach ein paar Wochen ist die Erscheinung am schönsten. Nach einem Monat verschwindet sie allmählich.

2. Auf trocknenden Kartoffelscheibchen ist dieselbe Erscheinung bei 14° sehr deutlich. Außer Kugeln und rundlichen Bildungen findet man breite Fäden von sehr ungleicher Dicke. Diese sehen oft wie unförmige, protoplasmatische Massen aus, weshalb ich sie Bakterienplasmodien nenne.

3. In Algenschlamm in Wasser sowie in menschlichen Fäkalien habe ich keine Entwicklung von exogenen Bildungen bei 14° gefunden. Jedoch erwerben die darin wachsenden Stäbchen die Fähigkeit, in passendem Milieu exogen weiter zu wachsen.

4. Die kleinen Kugeln keimen schon bei 14° wieder zu Stäbchen aus. Die großen Kugeln keimen bei guter Nahrung in Körpertemperatur, am besten auf Serum zu kleinen Kugeln, winzig kleinen, perlenschnurähnlichen Bildungen oder zu Bakterienplasmodien aus. Aus den großen Kugeln sah ich immer mehrere Zellen auskeimen. Die Kugeln nenne ich Bakterienkonidien. Für die Pathogenese muß die große Anzahl kleinster Formen wirkliche Bedeutung haben.

5. Das Typhusstäbchen hat großes Vermögen, sich dem Milieu anzupassen, bildet dabei größere oder kleinere Formen, Stäbchen, Fäden, Nadelchen, wird unbeweglich, kann allmählich neue Nahrung verwerten usw. Saprophytisch wachsend, kann sie auch die Virulenz erhöhen. Alle diese Variationen können eine gewisse Konstanz haben, besitzen jedoch keine volle Beständigkeit.

6. Durch Wachstum bei 45° und durch Erhitzung auf 60° habe ich, wie es scheint, avirulente Mutanten erhalten können, die manchmal von der Mutterart bedeutend abweichen.

7. Die filtrierbare Form, die ich *B. antityphosum* genannt habe, wächst und hält sich im Algenschlamm zäh am Leben. Bei 35° wachsen diese Körnchen zu feinsten Fäden aus, die bald wieder Körnchen bilden.

8. Die entdeckten exogenen Bildungen und die daraus entstandenen Formen müssen auf die Systematik der Bakterien einen Einfluß üben. Die jetzigen Gattungen müssen vermehrt und besser abgegrenzt werden.

9. Es gibt eine Möglichkeit, die Bakterien mit den Sproßpilzen und den Myxomyzeten zu verbinden. An die Sproßpilze erinnert die vegetative Vermehrung von recht vielen von mir untersuchten Formen, besonders von *B. antityphosum* und den oben beschriebenen Mutanten. Mit den Myxomyzeten haben die Bakterienplasmodien Ähnlichkeit.

10. Die Weiterentwicklung der Kugeln von *B. typhi* und *B. cholerae* scheint ein gutes Material zu Studien des Mechanismus der Mutation abzugeben.

11. Kochs Arbeitshypothese zur Erklärung und Bekämpfung des Typhus muß erweitert werden. Man muß auch damit rechnen, daß die Typhusbakterie sich saprophytisch vermehrt und dabei wichtige Eigenschaften erwirbt.

12. Die avirulenten Varietäten der Typhusbakterie können vielleicht eine große Bedeutung für die Immunisierung von Individuen und Ort-

schaften besitzen. Nach der Epidemie können sie möglicherweise fortleben, mit Trinkwasser usw. verschleppt werden und dabei eine Immunität der Bewohner bewirken. Der Versuch liegt auch nahe, diese avirulenten Varietäten oder Mutanten zur Vakzination zu verwerten.

Vorhergehende Arbeiten aus meinem Laboratorium über die Typhusbakterie.

1. E. Almquist, Tyfoidfeberns bakterie. I. *Nord. Med. Arkiv.* Stockholm 1882.
 2. Derselbe, Försök att betrakta tyfoidfeberns uppträdande och utbredningssätt från botanisk synpunkt. *Hygiea* 1884. p. 375. Stockholm.
 3. Derselbe, Referat über das vermehrte Auftreten des Darmtyphus an einer Anzahl von mehr oder minder typhusfreien Orten nach jahrelangen Zwischenräumen. *Verhandlungen des internationalen medizinischen Kongresses zu Berlin* 1890. Bd. III. S. 75.
 4. Derselbe, Zur Biologie der Typhusbakterie und der Escherichschen Bakterie. *Diese Zeitschrift.* Bd. XV. S. 283.
 5. Derselbe, Neue Entwicklungsformen des Choleraspirills und der Typhusbakterie. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* I. 1904. Bd. XXXVII. S. 18.
 6. Derselbe, Kultur von pathogenen Bakterien in Düngerstoffen. *Diese Zeitschrift.* 1905. Bd. LV. S. 179.
 7. Derselbe, Neue Tatsachen zur Biologie der Typhusbakterie. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* I. 1907. Bd. XLV. S. 491.
 8. Derselbe, Studien über das Verhalten einiger pathogenen Mikroorganismen bei niedriger Temperatur. *Ebenda.* 1908. Bd. XLVIII. S. 175.
 9. Derselbe, Studien über filtrierbare Formen in Typhuskulturen. *Ebenda.* 1911. Bd. LX. S. 167.
 10. G. Koraen, Zur Biologie des Erregers des Darmtyphus. *Nord. Med. Arkiv.* 1907. Stockholm.
 11. G. Troili-Petersson, Studien über das Wachstum des *Bacterium typhosum* und des *Vibrio cholerae* in sterilisierten und nichtsterilen Abfallstoffen und Abwässern. *Centralblatt f. Bakteriologie usw.* I. 1907. Bd. XLV. S. 5.
 12. Derselbe, Fortgesetzte Studien über das Wachstum einiger pathogener Bakterien in sterilisierten und nichtsterilen Abfallstoffen. *Ebenda.* 1908. Bd. XLVIII. S. 129.
 13. P. G. Olsson, Zur Variation des Choleravirus. *Ebenda.* 1915. Bd. LXXVI. S. 23.
-

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—V.)

Wo nichts anderes gesagt, sind alle Figuren 1000mal vergrößert. Die technische Ausführung habe ich Dr. Ivar Thulin zu verdanken. Fig. 13 ist mit Tusche präpariert, meine übrigen mit Fuchsin gefärbt.

Fig. 1. *B. typhi*, 4 Tage bei 14° auf trockenem Agaragar gewachsen: recht viel exogene Bildungen und freie Kugeln.

Fig. 2. *B. typhi*, 6 Tage im besagten Milieu: mehrere Kugeln keimen.

Fig. 3. *B. typhi*, 20 Tage auf trocknender Kartoffel bei 14°: Stäbchen mit exogenen Bildungen; unförmige Massen.

Fig. 4. *B. typhi* wie 3.

Fig. 5. *B. typhi*, 21 Tage bei 14°, zuletzt 1 Tag auf demselben trockenen Agaragar bei 34°: Stäbchen mit exogenen Bildungen, z. T. keimend; freie Kugeln, auch keimend; leere Kugelschalen; kleinste, wenig gefärbte Bildungen. 700mal vergr.

Fig. 6. *B. typhi*, Kartoffelkultur, auf erstarrtem Schweineserum 2 Stunden bei 34° entwickelt: Stäbchen, wovon zwei mit exogenen Bildungen. Ein Haufen von feinen, krummen Formen nebst einem Kügelchen, alle aus derselben Kugel ausgesprossen.

Fig. 7. *B. typhi*, aus R. Pfeiffers Laboratorium, toxinreich, aus Einzellkultur; 22 Tage auf trocknender Kartoffel bei 14°, darauf 2 Stunden auf Schweineserum bei 34° kultiviert: dicke Fäden; ein Haufen von feinen, krummen Bildungen nebst einem Kügelchen.

Fig. 8. *B. typhi*, 24 Tage bei 14° auf trockenem Agaragar, darauf 2 Stunden bei 34° und 1 Tag bei Zimmertemperatur auf Schweineserum: Stäbchen und dicke Fäden, ein Faden sehr lang ausgezogen.

Fig. 9. *B. typhi*, 1 Monat bei 14°, sonst wie 8: Stäbchen und dicke Fäden, ein Faden bandförmig.

Fig. 10. *B. typhi* wie 9, aber 4 Tage bei Zimmertemperatur auf Serum: Stäbchen, einige krumm; exogene Bildungen, kleine und größere.

Fig. 11. *B. typhi*, Kartoffelkultur bei 14°, A. 18 Tage, darauf 2 Stunden bei 34° auf frischem Agaragar: Stäbchen, eine exogene Kugel mit Zäpfchen, eine perlen-schnurähnliche Bildung zwischen den Fäden. B. Kartoffelkultur, 27 Tage, darauf 2 Stunden bei 34° auf frischem Agaragar: einige Stäbchen und Kugeln nebst einem Haufen von feinen, perlenschnurähnlichen Bildungen.

Fig. 12. *B. typhi*, Agarkultur 23 Tage bei 14°, darauf 2 Stunden bei 34° und 2 Tage bei 14° auf frischem Laktoseagar: Haufen von Stäbchen, Fäden, großen Kugeln und Kugelschalen nebst feinsten Bildungen.

Fig. 13. *B. typhi*, Tuschepräparat von Agarkultur bei 14° 17 Tage, darauf 1½ Stunden bei 35° auf frischem Agaragar: Stäbchen, zwei exogene Kugeln ohne scharfe Konturen.

Fig. 14. *B. antityphosum*, Laktatagarkultur 1 Tag bei 34°: Vegetation anscheinend aus verzweigten Fäden mit z. T. exogenem Wachstum.

Fig. 15. *B. antityphosum* wie 14, aber noch 1 Tag bei Zimmertemperatur gewachsen: die Fäden zerfallen.

Fig. 16. *B. antityphosum* wie 15, 3000mal vergrößert.

Fig. 17. *B. antityphosum*, Laktoseagarkultur 12 Tage Zimmertemperatur: kleine Ovale, zusammenhängend. Die Vermehrung kann z. T. als exogen gedeutet werden.

Fig. 18. *B. antityphosum*, monatelang bei Zimmertemperatur auf Filterschlamm gewachsen: *A.* Haufen von kleinsten Perlensnurbildungen; *B.* dieselben 3000mal vergrößert.

Fig. 19. *B. peripneumoniae bovis*, von Bordet kultiviert und gefärbt; 3000mal vergrößert.

Fig. 20. Vermutlicher Mutant von *B. typhi*, Agarkultur bei Zimmertemperatur: rundliche und stäbchenähnliche Bildungen.

Fig. 21. Vermutlicher Mutant von *B. typhi*, Agarkultur 2 Tage 34°: Bildungen wie in 20.

Fig. 22. Mutant von *Sp. cholerae*, Laktoseagarkultur 8 Tage bei Zimmertemperatur: rundliche Bildungen verschiedener Größe und Form.

Fig. 23. *B. dysenteriae*, giftarm, durch E. Lenz erhalten; 4 Tage bei 10° auf trockenem Agaragar: Stäbchen, z. T. mit exogenen Bildungen; freie Kugeln, mehrere keimend.

Fig. 24. *Sp. cholerae*, aus Einzellkultur, 4 Tage bei 15° auf peptonfreiem Fäkalienagar: Stäbchen, gerade und krumm, z. T. mit exogenen Bildungen; freie Kugeln.

Fig. 25. *Sp. cholerae*, zuerst bei niedriger Temperatur, darauf 5 Stunden bei 37° auf frischem Agaragar kultiviert: Stäbchen und Fäden verschiedener Dicke, z. T. mit exogenen Bildungen.

Fig. 26. *Sp. cholerae* wie 25: die größte Kugel keimend.

Fig. 27. *Sp. cholerae* wie 25: zwei Kugeln an der Peripherie keimend.

Fig. 28. *B. diphtheriae*, aus Einzellkultur, 4 Tage bei 35° auf Schweineserum: Stäbchen, z. T. mit kleinen exogenen Bildungen. Mehrere Stäbchen perlensnurähnlich.

Fig. 29. *B. coli*, vom Menschen; *A.* Agarkultur bei 1° gehalten; *B.* die kleinen Formen von *A.* sind 1 Stunde bei 34° auf Schweineserum gewachsen; *C.* nach 2 Stunden auf dem Serum.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

A Fig. 11. B

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

A Fig. 18. B

Fig. 19.

Fig. 20.

Fig. 21.

Fig. 22.

Fig. 23.

Fig. 24.

Fig. 25.

Fig. 26.

Fig. 27.

Fig. 28.

A B C
Fig. 29.