

Bakterienmutationen.

Von Prof. Dr. **Reiner Müller** in Kiel.

(Eingegangen am 7. September 1912.)

Wenn man ein einzelnes Bakterium auf die Oberfläche eines geeigneten festen Nährbodens legt, so vermehrt es sich ungeschlechtlich, durch einfache Teilung, so daß meist schon am nächsten Tage eine einige Millimeter breite Kolonie mehrerer Millionen Bakterien zu sehen ist. In dieser oder ähnlicher Weise erhält man bekanntlich eine Reinkultur. Erst als ROBERT KOCH 1881 die festen, durchsichtigen Nährböden, wie Gelatine, einführte, wurde die Herstellung von Reinkulturen eine einfache Sache. Jetzt war es leicht, zu zeigen, daß man von Bakterienarten mit demselben Rechte sprechen kann, wie von Tier- oder Pflanzenarten. NÄGELI hatte noch 1877 behauptet, daß alle Bakterienarten ineinander übergehen könnten.

Solche Einzelkolonien und die davon abgeimpften Kulturen bestehen also aus sehr vielen Lebewesen, die von einem einzigen abstammen. Die nächstliegende Annahme ist, daß sie alle unter sich und mit dem Ausgangsbakterium ganz gleich seien. Man sieht nun recht oft, z. B. in „Klatschpräparaten“, daß Bakterien am Rande einer älteren Kolonie in ihrer Länge von denen der Mitte abweichen; etwa wie ein Baum am Waldesrande anders wächst als im Dickicht. Auch ist lange bekannt, daß alte, auf den künstlichen Nährböden fortgezüchtete Reinkulturen oft nicht mehr mit dem Ausgangsbakterium übereinstimmen; dies wurde meist als Degeneration angesehen. Aber derartige Befunde waren nicht geeignet, Aufschlüsse über Varietätenbildung der Bakterien zu geben. Im Laufe der Geschichte der Bakteriologie, die ja eigentlich wenig mehr als drei Jahrzehnte umfaßt, hat es nicht an Forschern gefehlt, die aus Reinkulturen verschiedene Bakterientypen herausgezüchtet haben wollten. Darunter finden sich Bakteriologen, denen man große Erfahrung nicht absprechen kann. In der vortrefflichen Schrift von HANS PRINGSHEIM über „Die Variabilität niederer Organismen“ findet man die Zusammen-

stellung dieser Arbeiten. Zum Teil haben sich derartige Deutungen als Irrtümer erwiesen; zum Teil sind sie nicht beachtet worden oder ihre Nachprüfung war sehr schwierig.

Ich erinnere hier nur an die Mitteilungen W. DUNBAR's „Zur Frage der Stellung der Bakterien, Hefen und Schimmelpilze im System“ über die Züchtung verschiedener Arten Bakterien, Spirochäten und Pilzen aus Reinkulturen von Algen und Pilzen. Meines Wissens sind die Versuche DUNBAR's zwar viel kritisiert, aber nicht nachgeprüft worden. Wenn auch jemand sein Mißtrauen gegen diese Befunde, die so ganz unseren bisherigen Anschauungen zu widersprechen scheinen, überwindet, so ist es doch kein leichter Entschluß, einer Nachprüfung jahrelange Arbeit mit ungewissem Ergebnis zu widmen; selbst wenn, wie in Hamburg, alle Hilfsmittel zu uneingeschränkter Verfügung stehen. Durch Vermittlung von Herrn Geheimrat B. FISCHER war ich selbst in der Lage, einen kleinen Teil der DUNBAR'schen Forschungen nachzuprüfen. Ich erhielt einen *Mucor*-Pilzstamm, in dessen Hyphen sich Bakterien bilden sollten. Es fanden sich bisweilen tatsächlich in den Fäden, z. B. in den im „hängenden Tropfen“ sprossenden Schläuchen, Gebilde, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Stäbchenbakterien hatten. Es ist mir aber nicht gelungen, den Beweis zu erbringen, daß jene Gebilde Bakterien waren; und selbst, wenn dies bewiesen wäre, bliebe noch der Ursprung der Bakterien zu beweisen; man müßte auch an Symbiose denken, heutzutage, wo man sogar die Chlorophyllkörner für symbiotische Algen der Pflanzenzellen zu erklären wagt. Natürlich behaupte ich nicht, daß die DUNBAR'schen Mitteilungen falsch seien. Über den Bau der sogenannten „Zelle“ der Bakterien wissen wir heute kaum mehr, als LEEUWENHOEK vor 230 Jahren, und über ihre verwandtschaftlichen Beziehungen zu anderen Lebewesen gar nichts Bestimmtes; Grund genug, allen auf Versuchen gestützten Bemühungen, hier etwas Klarheit zu bringen, ohne Vorurteil entgegenzutreten.

Die Arbeit R. MASSINI's über *Bacterium coli mutabile* hat einen Umschwung in den Anschauungen über die Veränderlichkeit der Bakterien herbeigeführt. Bezeichnend für den damaligen Stand dieser Fragen ist der erste Satz der MASSINI'schen Arbeit: „Mit Beobachtungen über Variabilität von Bakterien in die Öffentlichkeit zu treten, scheint heutzutage für einen Bakteriologen verwunderlich.“ Die Arbeit ist in dieser Zeitschrift (Bd. 2 S. 215) schon eingehend besprochen worden. *Bacterium coli mutabile* vermag Milchzucker zunächst nicht zu vergären. Seine Kolonien auf blauem Milchzucker-Lackmus-Agar

wachsen also blau, denn Milchsäurebildung tritt nicht ein. Aber vom zweiten Tage an bilden sich in diesen blauen Kolonien knopfartige Tochterkolonien, die den Milchzucker zerlegen, während die anderen Teile der Mutterkolonie dies nach wie vor nicht tun. Diese Knöpfe treten fürs Auge besonders schön hervor als tiefrote Punkte in der farblosen Mutterkolonie auf dem von dem Japaner ENDO angegebenen Milchzucker-Fuchsin-Natriumsulfit-Agar. Impft man mit der Platin-nadel von einem solchen Knöpfe ab auf die Oberfläche eines neuen ENDO-Nährbodens, so sind nach 24 Stunden bei 36° zwei Sorten von Bakterienkolonien gewachsen, farblose und dunkelrote, die jeder Bakteriologe für verschiedene Arten erklären müßte, wenn er

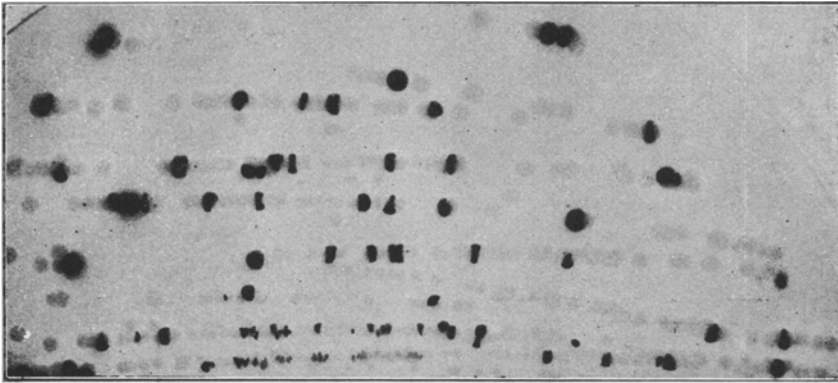


Fig. 1. Natürliche Größe.

nicht wüßte, daß sie von einem einzigen Bakterium abstammten. Die dunkelroten stammen von der Tochterkolonie, die farblosen von der Mutterkolonie; denn von der Tochterkolonie läßt sich kaum abimpfen, ohne die Mutterkolonie zu berühren. Die vorher sicher nicht vorhandene Eigenschaft, auf Lackmus-Milchzuckeragar oder auf ENDO-Agar in dunkelroten Kolonien zu wachsen, wird nun auf unabsehbare Generationen von Bakterien weiter vererbt, bleibt auch auf anderen Nährböden erhalten. Nur selten läßt sich, wie schon MASSINI mitteilte, eine Art Rückschlag erreichen, der aber bis jetzt niemals alle Bakterien betraf.

Andere Beobachtungen über Bildung von Tochterkolonien.

Die MASSINI'sche Beobachtung ist nicht die erste dieser Art gewesen. Schon HARTMANN hatte 1903 bei *Torula colliculosa* auf Maltose-Nährböden Tochterkolonien beschrieben; allerdings rechnen

wir ja *Torula* nicht zu den Bakterien. Aber erst dadurch, daß MAX NEISSER am 9. Juni 1906 auf der ersten Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie die Ergebnisse seines Schülers MASSINI einem großen Kreise von Bakteriologen zeigte, wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf diese Vorgänge gerichtet. Im Februar 1907 sah ich ganz entsprechende Kolonien auf Kulturplatten A. BURK's, der damals unter meiner Leitung viele Abarten von Kolonbakterien untersuchte. Ich erkannte, daß hier eine Kolonienform vorlag, wie ich sie bei NEISSER's Vorführung gesehen hatte; ich wies BURK auf die NEISSER'sche Mitteilung hin und veranlaßte ihn zum Vergleich und zur Nachprüfung. Diese sehr sorgfältigen Untersuchungen bestätigten alle MASSINI'schen Beobachtungen, der neue Stamm machte die gleichen Veränderungen auf Milchzuckernährböden, und auch nur auf diesen, durch; aber es ergab sich auch, daß der MASSINI'sche und der BURK'sche Stamm in ihren sonstigen Eigenschaften nicht ganz gleich waren. Schon die Form der Kolonien war sehr verschieden. Also kann man nicht, wie es später E. SAUERBECK getan hat, derartige Bakterien allein deshalb als ganz gleich betrachten, weil sie auf Milchzuckernährböden jene von MASSINI und NEISSER als Mutation bezeichneten Vorgänge aufweisen. Ich konnte 1908 das Auffinden zweier neuer Stämme mitteilen; bis Mitte 1912 habe ich ungefähr 30 Stämme gezüchtet. Fast alle waren unter sich verschieden, keiner zeigte z. B. so üppig wachsende, schleimige Kolonien wie der BURK'sche Stamm. Auch die Zeit des Auftretens der Tochterkolonien war verschieden, bei einigen trat sie regelmäßig erst nach 8 bis 14 Tagen hervor, wurde aber dann sehr schön. Heute kann man nicht mehr von einem scharf umgrenzten *Bacterium coli* sprechen, wie besonders aus den Arbeiten von BURK, GÄRTNER und SCHMIDT hervorgeht, sondern nur von einer Kolonbakteriengruppe. BURK hat gezeigt, daß fast jeder Stamm dieser Gruppe von allen anderen sich in dieser oder jener Eigenschaft unterscheidet, wenn man sich nur die Mühe gibt, alle möglichen Vergleichsmittel heranzuziehen. Inwieweit aber diese vielen, etwas voneinander abweichenden Formen im eigentlichen Sinne des Wortes „verwandt“ sind, also eine gemeinsame Abstammung haben, können wir im einzelnen Falle kaum noch feststellen; die Beobachtungen der letzten fünf Jahre machen es aber doch wahrscheinlich, daß eine Verwandtschaft besteht. Auch KONRICH, der vier Stämme mutierender Kolonbakterien im Wasser fand, bezeichnet dies als höchst wahrscheinlich. Meine mitgeteilten Beobachtungen zeigten aber auch, daß innerhalb dieser unübersehbaren Menge

von sogenannten Varietäten der Kolonbakteriengruppe sich keine scharf umgrenzte Art *Bacterium coli mutabile* findet, sondern höchstens eine Untergruppe unter sich ungleicher Stämme.

Ende 1907 begann ich eine große Anzahl von Bakterien systematisch daraufhin zu prüfen, ob sie auf Nährböden, denen verschiedene Kohlenhydrate oder verwandte Stoffe zugesetzt waren, solche Tochterkolonien bildeten. Denn es war ja ein besonders wichtiges Kennzeichen der Stämme MASSINI's und BURK's, daß nur auf Laktose

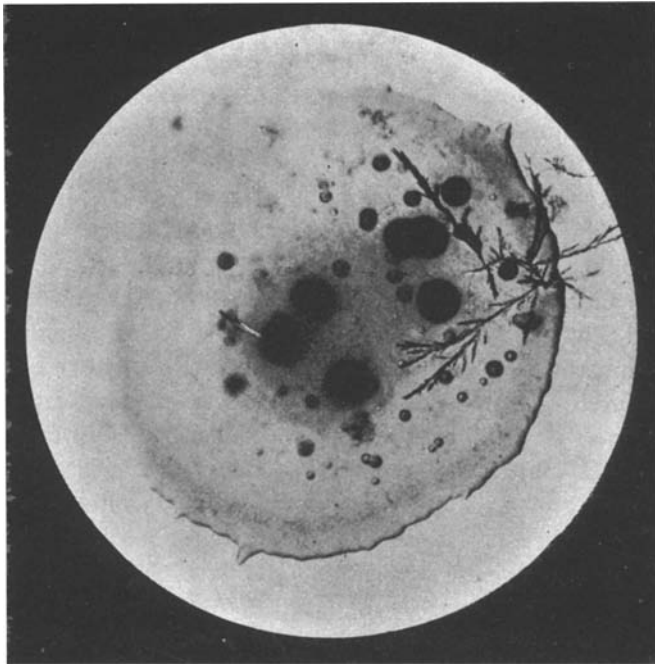


Fig. 2. Kolonie mit Tochterkolonien, fünffach vergrößert.
Die Fasern sind Kristalle.

Tochterkolonien entstanden. Meist benutzte ich einen schwach alkalischen Lackmusagar, der ein Hundertstel eines der folgenden Stoffe enthielt: Glycerin, Erythrit, Arabinose, Mannit, Adonit, Dulzit, Rhamnose, Dextrose, Galaktose, Lävulose, Mannose, Maltose, Laktose, Saccharose, Raffinose, Dextrin, Inulin, Amylum solubile. Ich prüfte rund 900 Reinkulturen auf jedem der genannten 18 Nährböden und veranlaßte außerdem noch TH. SCHMIDT 80 Reinkulturen hämolysierender Kolonbakterien ebenso zu untersuchen. Ich selbst habe fast alle erhältlichen Bakterienarten, Bazillen, Vibrionen und Kokken heran-

gezogen, darunter allerdings besonders viele Bakterienstämme, die aus Menschen- oder Tierkot gezüchtet waren, wie Typhus-, Paratyphus-, Enteritis-, Ruhr-, Kälberruhr- und Kolonbakterien. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen habe ich bis jetzt nur teilweise veröffentlicht. Es wäre ein Mißbrauch der ehrenden Aufforderung des Herausgebers zur vorliegenden Übersicht, wenn ich in dieser Zeitschrift zu viele bakteriologische Einzelheiten brächte. Nur die Hauptpunkte seien erwähnt. Für fast jeden der geprüften Nährböden fand ich einige Bakterien, die darauf Tochterkolonien bildeten. Aber nur zum Teil hatten diese Tochterkolonien die Eigenschaft erworben, den Zucker, z. B. Saccharose oder Maltose, unter Säurebildung zu zerlegen. Andere Bakterien bildeten auch auf bestimmten Zuckernährböden, wie Arabinose oder Rhamnose, Tochterkolonien, die aber nicht den Zucker unter Säurebildung zerlegten. War nun bei diesen auch kein Farbenunterschied zu sehen, so waren doch zwei deutlich verschiedene Kolonienarten durch Abimpfen zu erlangen, indem die von den Tochterkolonien stammenden viel größer wurden als die ursprünglichen und auch, ganz wie bei MASSINI und BURK, nach der Mutation keine Tochterkolonien mehr bildeten. Wenn ich bei einem Bakterium Tochterkolonien fand, so war dies meist nur auf einem einzigen der 18 Stoffe der Fall, selten auf mehreren. Endlich fand ich auch, daß einige wenige Bakterien auf dem gebräuchlichen Nähragar oder der Nährgelatine Tochterkolonien bilden, wenn man diese Nährböden wochen- oder monatelang vor Austrocknung schützt. Auch von anderen Forschern sind später ähnliche Befunde über Bildung von Tochterkolonien gemacht worden; z. B. von BURRI bei *Bacterium imperfectum* auf Saccharose, von BERNHARDT bei Ruhrerregeren auf Maltose, von M. CHRISTIANSEN bei Paracolibakterien auf Arabinose, von MANDELBAUM bei einigen Stämmen seiner Metatyphusbakterien auf Glyzerin.

Mutation ohne Bildung von Tochterkolonien.

Im Jahre 1909 habe ich über Beobachtungen bei Paratyphusbakterien (Typus B) berichtet. Wenn man diese Bakterien aus dem Menschen züchtet, so wachsen sie auf der gebräuchlichen Nährgelatine in Form sehr charakteristischer rahmartiger, schleimiger Kolonien. Ich fand nun, daß sich aus fast jeder älteren Gelatinereinkultur dieser Paratyphusbakterien zwei sehr deutlich verschiedene Kolonienformen herauszüchten lassen, nämlich außer der ursprünglichen, schleimig wachsenden, noch ganz anders aussehende, nicht mehr schleimige.

Ich habe dies damals als eine besondere Form von Mutation bezeichnet, die also ohne Bildung von Tochterkolonien eintritt. Aber ich bin doch zu der Überzeugung gekommen, daß hier kein wesentlicher

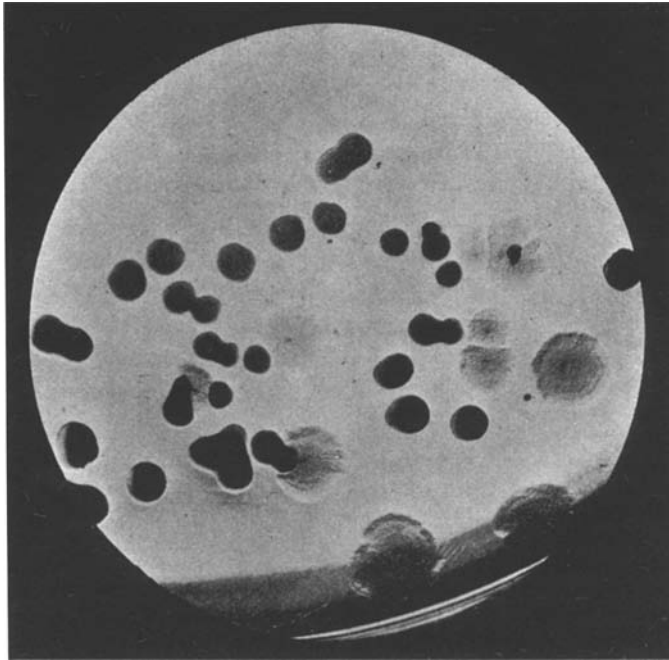


Fig. 3. Paratyphusbakterien. Natürliche Größe.

Unterschied vorliegt; denn in vielen Kolonien, die Tochterkolonien bilden, sind alle Größen von Tochterkolonien vorhanden, auch solche, die an der Grenze der Sichtbarkeit liegen. Es ist nicht einzusehen, warum nicht auch Tochterkolonien, also Mutationsherde, von solcher Kleinheit entstehen sollen, daß sie sich nicht von der Mutterkolonie abheben. Auch M. W. BEIJERINCK vertritt in seiner kürzlich erschienenen Arbeit über „Mutation bei Mikroben“ diesen Standpunkt. Daß bei den Tochterkolonien auf Zuckernährböden die Ursache der Mutation anscheinend bekannt ist, darf kaum als grundlegender Unterschied angesehen werden, da auch Tochterkolonien ohne

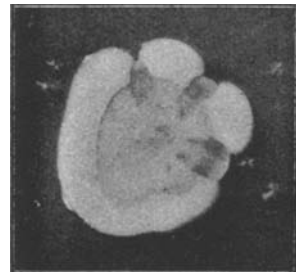


Fig. 4.
Paratyphusbakterien.
Zweimal vergrößert.

genauer bekannte Ursache beobachtet sind. Seit 1911 hat besonders BARTHLEIN Mitteilungen über das Vorkommen von Mutationen ohne Tochterkolonien gemacht; er zeigte deren Häufigkeit bei den meisten Bakterien und fand gewisse Gesetzmäßigkeiten in dem Auftreten von Rückschlägen.

Auch die „Sektorenmutation“ gehört hierhin. Der Name stammt von BEIJERINCK. Es ist schon lange bekannt, daß ein oder mehrere Kreisausschnitte einer Kolonie verschieden aussehen können (Fig. 4). Wenn die Spitze des Sektors bis zur Mitte der Kolonie reicht, dann ist anzunehmen, daß schon in der ganz jungen, noch nicht sichtbaren Kolonie ein Keim mutierte, dessen Nachkommen einen Teil des weiterwachsenden Kolonienrandes beanspruchten. Jedoch ist es mir sehr wahrscheinlich geworden, daß ganz gleiche Bilder bisweilen eine andere Ursache haben können, nämlich die, daß in der zur Abimpfung benutzten Reinkultur bereits mutierte Bakterien vorhanden waren, die dann bei der Aussaat nebeneinander zu liegen kamen. Bei solchen Zweifeln müßte wohl die BURRI'sche Einzellkultur benutzt werden, die leider bei manchen Keimen versagt, weil sie sie schädigt. Weniger berechtigt ist dieser Einwand, wenn die Spitze des Sektors nicht in der Mitte, also nicht auf dem Platze des ersten Bakteriums der Kolonie liegt; denn dann begann ihre Bildung erst, als die Kolonie eine gewisse Größe erreicht hatte.

Eigenschaften, die mutieren.

Bei den Prüfungen auf Zuckernährböden wurde besonders nach Änderungen des Gärungsvermögens gefahndet. Der zu vergärende Stoff bildete sozusagen den Anreiz zu einer bis dahin nicht erkennbaren Absonderung des zugehörigen Enzymes. Eine wichtige Beobachtung hat G. SEIFFERT gemacht, nämlich, daß auch ohne Anwesenheit eines Zuckers eine neue Gärungseigenschaft sich zeigt: Ein Bakterienstamm aus der Paratyphusgruppe erlangte unter dem Einflusse des giftigen Malachitgrüns die Eigenschaft der Rohrzuckervergärung.

Wir sahen aber auch, daß bei manchen der auf Zuckernährböden wachsenden Tochterkolonien keine Änderung des Gärungsvermögens erkennbar ist und nur ein üppigeres Wachstum erzielt wird. Wie ich gefunden habe, wächst z. B. jeder Typhusstamm auf Rhamnoseagar auffallend zart, als wenn Rhamnose das Wachstum hemmte; nach der Mutation wachsen die Typhusbakterien viel üppiger.

Umgekehrt finden wir bei den früher genannten Vorgängen bei Paratyphusbakterien einen Übergang von einer üppigen, schleimigen

Kolonienform zu einer zarten, nicht schleimigen, die aber den Bakterien eine bessere Ausbreitung über den Nährboden gestattet.

Kolonbakterien wachsen auf Malachitgrün-Nährböden schlecht oder gar nicht. SEIFFERT hat gezeigt, daß durch systematische Gewöhnung eine Art Giftfestigkeit hervorgerufen werden kann. Eine derartige allmähliche Gewöhnung wird man kaum als Mutation bezeichnen. Dagegen sah ich bei Typhusbakterien, die auf Malachitgrünagar ebenfalls nur kümmerlich wachsen, daß bei Aussaaten älterer Gelatine-Reinkulturen auf Malachitgrünagar einzelne Kolonien sofort viel üppiger wuchsen als die andern, ohne daß die Stämme vorher jemals mit Malachitgrün in Berührung gekommen waren. — PENFOLD sah 1911, daß gewisse Darmbakterien auf Agarnährböden mit monochloressigsaurem Natrium Tochterkolonien bilden, deren Bakterien gegen diesen Giftstoff viel unempfindlicher waren.

Veränderungen der Farbstoffbildung sind vielfach untersucht worden, am meisten bei den bekannten Prodigiosusbakterien; z. B. von FRANZ WOLF, besonders eingehend von BEIJERINCK und auch von BÄRTHLEIN.

Auf Gestaltsunterschiede, also verschiedene Länge der mutierten und unmutierten Stäbchen von *Bacterium coli mutabile*, *Bacterium prodigiosum* und anderen macht BÄRTHLEIN neuerdings aufmerksam. Ich habe ähnliche Beobachtungen bei Paratyphusbakterien gemacht.

Eine von den medizinischen Bakteriologen wegen der praktischen Verwendbarkeit meist besonders hoch eingeschätzte Eigenschaft, die Agglutinierarbeit durch spezifisches Tierserum, kann ebenfalls mutationsartige, wesentliche Veränderungen zeigen; hier sind die Untersuchungen von SOBERNHEIM und SELIGMANN über Enteritiskolonien zu nennen, sowie die von NEUFELD und LINDEMANN über Typhusbakterien.

EISENBERG beschreibt den Verlust der Sporenbildung bei Milzbrandbazillen als Mutation.

Auf weitere Einzelheiten einzugehen würde zu weit führen.

Mutationen nach mehreren Richtungen.

Ein und dasselbe Bakterium kann verschiedene Formen von Mutation zeigen.

Ich sagte schon, daß ich bei einigen wenigen Bakterien Tochterkolonien auf mehreren Zuckernährböden fand.

Das BURK'sche *Bacterium coli mutabile* wächst in Form dicker Schleimtropfen. Unter diesen Schleimtropfen wächst auf allen Agarnährböden regelmäßig nach einigen Tagen am Rande eine dünne Bakterienhaut heraus. Impft man davon ab, so erhält man keine schleimigen Kolonien mehr. Und ich habe beobachtet, daß aus solchen zarten Bakterienkolonien, die sich weiter über den Nährboden ausbreiten, bei längerer Beobachtung noch zartere, besondere dünne herauswachsen. Also drei verschieden aussehende Kolonienformen, die sich als solche weiterzüchten lassen. Alle drei aber zeigen auf Milchzuckernährböden jene Tochterkolonien, die bei allen dreien das Gärungsvermögen, aber nicht die besondere Wachstumsform ändern. Das wären also schon sechs unterscheidbare Formen eines Stammes.

BEIJERINCK beschreibt bei *Bacterium prodigiosum* 12 Mutationsformen.

Bemerkenswert sind auch die Befunde bei Typhusbakterien. Zunächst sind da zwei Bakterienformen bei typhuskranken Menschen gefunden worden, die sich von regelrechten Typhusbakterien zwar deutlich unterschieden, dann aber auf künstlichen Nährböden Tochterkolonien mit normalen Typhusbakterien erzeugten. Es sind das die als *Bacterium typhi mutabile* von E. JAKOBSEN und später von FROMME beschriebenen, und das Metatyphusbakterium MANDELBAUM's. Ferner habe ich gefunden, daß jedes regelrechte Typhusbakterium auf Rhamnose-Agar Tochterkolonien bildet; ferner, daß Aussaaten älterer Typhusreinkulturen auf Gelatinenährböden meist zwei verschiedene Kolonienformen wachsen lassen. Endlich habe ich eine Beobachtung gemacht, die ich nur so deuten kann, daß aus Typhusbakterien unter Bildung von Tochterkolonien die schon lange bekannten Paratyphusbakterien entstehen können.

Diese Beispiele mögen genügen als Beweise für die Mannigfaltigkeit der mutationsartigen Veränderungen bei ein und demselben Bakterium.

Verlust der Mutationsfähigkeit.

Darüber sind meines Wissens noch keine Beobachtungen veröffentlicht. Zuerst 1910 sah ich, daß der von mir auf Nährgelatine fortgezüchtete MASSINI'sche Stamm von *Bacterium coli mutabile* auf Milchzuckeragar keine Tochterkolonien mehr bildete. Ende 1911 geschah das gleiche mit dem BURK'schen Stamme und einigen mir selbst gezüchteten. Also eine gewisse Gesetzmäßigkeit!

Man könnte denken, die Bakterien wären durchs Alter und durch seltenes Übertragen auf frischen Nährboden „degeneriert“. Aber sie wachsen ebenso üppig wie früher, und der BURK'sche Stamm sendet noch immer aus seinen dicken schleimigen Kolonien die oben genannten seitlichen, zarten Ausläufer heraus, hat also die zweite Art der Mutation nicht verloren. Also von Degeneration ist sonst nichts zu sehen.

Bei jenen Bakterienstämmen ist also der früher sozusagen „labile“ Zustand, in welchem Milchzucker nicht vergärt wird, zu einem stabilen geworden. Ich glaube, daß diese meine Beobachtungen eine gewisse Bedeutung für die Beurteilung der Bakterienmutationen beanspruchen können. Ich könnte mir vorstellen, daß Bakterien um so gefestigtere Eigenschaften aufwiesen, je länger sie auf dem gleichen Nährboden gelebt hätten. Ich denke besonders an die Krankheitserreger, denen ja der lebende Körper einen sich nicht wesentlich ändernden Nährboden bietet, im Gegensatz zur Außenwelt.

Liegen wirklich Reinkulturen vor?

Diese Frage war natürlich von größter Wichtigkeit, da ja sonst nicht von Mutationen die Rede sein könnte. Jeder Bakteriologe mußte meines Erachtens aus den Arbeiten von MASSINI und von BURK ersehen, daß Reinkulturen vorlagen. Es wirkt komisch, wenn ein Referent der BURK'schen Arbeit meint, es sei nicht angegeben, ob die Nährböden an sich keimfrei gewesen seien. Außerdem konnte jeder die Untersuchungen in wenigen Tagen selbst nachprüfen; und von den Forschern, die dies getan haben, sind meines Wissens keine Zweifel laut geworden.

Die später veröffentlichte Tuschepunktkultur nach BURRI, die es gestattet, sich mit dem Mikroskope zu überzeugen, daß die Kultur wirklich von einem einzigen Bakterium abstammt, ist ein sehr brauchbares Hilfsmittel, wenn sie auch bisweilen versagt. Sie wurde zuerst zur Entscheidung solcher Fragen von W. BENECKE angewandt, nicht etwa von KOWALENKO. Ich selbst hatte aber schon vorher gezeigt, daß jeder beliebige Typhusstamm Tochterkolonien bildet, und diese Tatsache, daß jeder beliebige Stamm dies tut und daß die mutierten Bakterien in den übrigen Eigenschaften mit den unmutierten noch übereinstimmen, war schon ein völlig sicherer Beweis, daß keine Verunreinigung der Kulturen mit anderen Keimen vorlag.

Liegen nicht Degenerationen vor?

Das Auftreten von bis dahin nicht zu beobachtenden Eigenschaften, wie neues Gärungsvermögen oder üppigeres Wachstum, als Degeneration zu bezeichnen, wäre eine Wortverdrehung. Andererseits gibts, wie gesagt, mutationsartige Änderungen, die dem Verluste einer Eigenschaft gleichkommen, z. B. wenn ein Farbstoffbakterium farblos wird. Wenn man zugesteht, daß Bakterien neue Eigenschaften erwerben können, so ist auch das Vorkommen von Eigenschaftsverlusten fast selbstverständlich. Aber Eigenschaftsverluste als „Degeneration“ des Lebewesens zu bezeichnen, ist ja durchaus nicht allgemein zulässig. Bezeichnet denn DARWIN die Menschen im Vergleich zu Affen als degeneriert, weil die Menschen nicht so behende sind? Das Zurücktreten einer Eigenschaft kann eben von der Entwicklung anderer begleitet oder dadurch bedingt sein.

Liegt wirklich eine neue Eigenschaft vor?

Die Kolonien von *Bacterium coli mutabile* wachsen nach der Mutation auf dem ENDO'schen Nährboden dunkelrot, vor der Mutation sind sie farblos. Es ist also einfach eine Tatsache, daß die Bakterien die Eigenschaft, auf dem ENDO'schen Nährboden rot zu wachsen, erworben haben, und daß diese Eigenschaft vorher nicht vorhanden war. Nun meint BERNHARDT, es träte in solchen Fällen nur eine schon latent vorhandene Eigenschaft hervor. Ich halte es aber nicht für angängig, daß man behaupte, die Eigenschaft mutierter Kolonien, rot zu wachsen, sei in den nicht rot wachsenden latent vorhanden; auch nicht in dem Sinne, wie bei den Farbenmischungen in den Blüten der Pflanzen; denn bei den Bakterien liegen doch keine geschlechtlichen Mischungen von Erbinheiten vor. Wenn man aber im vorliegenden Falle sagt, die Eigenschaft, rote Kolonien zu bilden, sei insofern latent vorhanden, als vielleicht das zur Rötung erforderliche Laktase-Enzym als Proenzym vorhanden sei, dann müßte zunächst der Beweis für diese Behauptung erbracht werden; und selbst dann wäre dies nicht von wesentlicher Bedeutung. Die bei der Mutation erworbene neue Eigenschaft wäre dann eben die, daß das Proenzym durch Umwandlung in Enzym wirksam würde. Ich erinnere hier auch an das erwähnte Stabilwerden des sonst labilen Mutationszustandes. Aber alle diese Erörterungen sind schließlich kaum mehr als ein Streit um Worte. Über das Wesen dessen, was wir als „Eigenschaft“ bezeichnen, können wir uns ja doch keine klaren Vor-

stellungen machen. Da helfen auch die theoretischen Pangene, Biogene, Biophoren, Plasomen, Idioblasten, Plastidulen usw. nicht viel. Und selbst, wenn wir uns die Billionen Moleküle eines Bakteriums einzeln ansehen könnten, würden wir ihre Wechselwirkung schwerlich begreifen. Aber worauf es hier ankommt, daß Bakterien sich so verändern können, daß sie Unterschiede aufweisen können, die zur Artbestimmung der Bakterien von jeher benutzt worden sind, das ist eine Tatsache. MORGENROTH sagt zu diesen Fragen: „Bei dem Auftreten von Enzymen im Anschluß an die Darbietung entsprechender Substrate dürfte wohl eine absolute Neubildung und das Auftreten von Leistungen in Frage kommen, die bisher den Organismen völlig fremd waren. Die Scheu vor derartigen „erfinderischen Leistungen“ des Organismus beruht wohl auf einer Denkschwierigkeit, die schon öfter hervorgetreten ist, Die völlige Neuschöpfung von Enzymen muß man ja in der Phylogenese unter allen Umständen an irgend einer Stelle annehmen, und es heißt das Problem nur zurückschieben, wenn man unter den Bedingungen des Experiments eine „évolution créatrice“ ausschließt.“

Natürlich muß nicht immer eine Neubildung angenommen werden; eine schon vorhandene Eigenschaft kann auch stärker oder schwächer werden. Und daß Eigenschaften, wie Farbstoffbildung, verloren gehen können, wurde schon gesagt.

Ursache der Veränderungen der Bakterien.

Bei der Umwandlung von *Bacterium coli mutabile* scheint ja zunächst die Ursache ganz offenkundig zu sein; denn nur bei Anwesenheit von Milchzucker im Nährboden tritt sie ein und betrifft auch das Verhalten des Bakteriums zum Milchzucker. Die Menge des Zuckers im Nährboden kommt nicht wesentlich in Betracht, sehr kleine Mengen genügen. In meinen Versuchen rief ein Zehntausendstel Rhamnose im Nährboden noch Tochterkolonien bei Typhusbakterien hervor. Mehr schon macht die Länge der Einwirkung des Stoffes aus. Bei dem MASSINI'schen und dem BURK'schen Bakterium treten die Tochterkolonien nach 24 bis 48 Stunden auf, bei Typhusbakterien auf Rhamnoseagar ziemlich regelmäßig am 4. Tage, bei anderen nach 8 bis 14 Tagen. Da nun aber in den Oberflächenkolonien nicht alle Bakterien, sondern zunächst nur einige in der Mitte der Kolonie sich zu Tochterkolonien vermehren, werden wohl noch unterstützende Ursachen, vielleicht Erschöpfung des Nährbodens oder Stoffwechselprodukte, dazu-

kommen müssen. BURRI gibt an, daß bei Kolonien in der Tiefe des Nährbodens bisweilen alle Bakterien mutierten. Eine Bestätigung dieser Befunde wäre erwünscht. Es ist ja denkbar, daß in einer rings von Nährboden umschlossenen Kolonie alle Keime gleichmäßiger jenen Einwirkungen ausgesetzt wären.

Bei den meisten andern Bakterienmutationen, auch bei solchen mit Tochterkolonien, sind die Ursachen unbekannt. Daß aber Nachforschungen hierüber nicht ganz aussichtslos sind, zeigt die merkwürdige Beobachtung von SEIFFERT, daß ein Bakterium auf Malachitgrün-Nährböden die Fähigkeit annahm, Saccharose-Enzym abzusondern.

Tritt die Änderung der Eigenschaften plötzlich oder allmählich auf?

In den bakteriologischen Lehrbüchern wurde vor etwa einem Jahrzehnt die Frage, ob eine Bakterienart von einer andern abstammen könnte, selten erörtert; wenn es aber geschah, dann hieß es meist, daß so etwas vielleicht in vergangenen Erdperioden vorgekommen sei; jetzt aber sei das nicht mehr der Fall. Als dann Bakterien gefunden wurden, die über Nacht neue Eigenschaften annahmen, da waren wohl NEISSER, MASSINI, BURK und die andern zweifellos im Recht, wenn sie das mit der relativen Bezeichnung „plötzlich“ belegten; um so mehr, als man bei Aussaaten von mutierenden Kolonien die unmutierten und die mutierten Formen ohne Übergänge nebeneinander erhält.

Nun aber wäre es wissenswert, ob nicht doch zwischen dem Ausgangszustand und dem mutierten Zwischenstufen nachweisbar wären. BURRI hat zuerst behauptet, solche Zwischenstadien gefunden zu haben. Leider muß ich das bestreiten. BURRI hat ganze Kolonien, bestehend aus Millionen Bakterien, in seine Gärröhrchen hineingebracht und dann verschiedene Grade sichtbaren Gärungseffektes gesehen. Das ist aber durchaus verständlich, wenn man bedenkt, daß die in der Mutation begriffenen Kolonien je nach ihrem Alter bald mehr unmutierte, bald mehr mutierte Individuen aufweisen, die sich gegenseitig beeinflussen. BURRI verwechselt den durch Verimpfen ganzer Kolonien sichtbar werdenden Gärungseffekt mit der Gärungsfähigkeit der einzelnen Bakterien. Ein Beispiel: Typhusbakterien vergären Traubenzucker nicht unter Gasbildung, während Paratyphusbakterien dies tun. Beschickte ich Traubenzuckeragar mit einer bestimmten, kleinen Menge Paratyphusbakterien, so tritt ein bestimmter

Gärungseffekt auf, an der Menge der Gasblasen abschätzbar. Wenn ich aber in Röhrchen mit dem gleichen Nährboden außer der gleichen Menge Paratyphusbakterien noch abgestufte Mengen von Typhusbakterien zusetzte, dann beeinflussten geringe Mengen von Typhusbakterien den Gärungseffekt nicht sichtlich, mittlere setzten ihn herab, große unterdrückten ihn ganz. Niemand aber kann behaupten, daß in diesen Gärröhrchen die Gärungsfähigkeit der überall in gleichen Mengen vorhandenen Paratyphusbakterien in verschiedenen Stufen vorhanden gewesen sei. BERNHARDT hat kürzlich mitgeteilt, daß er eine Zwischenstufe nachgewiesen habe. Soviel ich aus seiner Darstellung ersehen kann, wäre aber auch die Deutung möglich, daß zwei aufeinander folgende Mutationen stattfanden. Ich bin der Ansicht, daß derartige Zwischenstufen sehr wohl vorkommen können, daß aber ein ganz einwandfreier Nachweis noch aussteht. Wenn aber dieser Nachweis erbracht wäre, so würde dadurch nichts geändert an der Tatsache, daß Bakterien in kurzer Zeit neue Eigenschaften annehmen können, die für die Artbestimmung benutzt werden.

Vererbung.

Bei den mutierten Kulturen des *Bacterium coli mutabile* bleibt die neue Eigenschaft bis jetzt schon jahrelang erhalten; solche Kulturen entsprechen aber Hunderten und Tausenden Bakteriengenerationen. Die Vererbung ist also einfach eine Tatsache. Daß eine durch viele Generationen vererbte Eigenschaft gelegentlich verschwindet, ändert nichts an der Tatsache, daß sie sich vorher vererbt hat. BERNHARDT behauptet nämlich, daß man wegen der beobachteten Rückschläge nicht von Vererbung sprechen dürfe.

Daß sich aber solche Vererbungen bei Bakterien nicht vorbehaltlos mit denen der sich geschlechtlich vermehrenden Tiere oder Pflanzen gleichstellen lassen, ist wohl selbstverständlich.

Beständigkeit der neuen Eigenschaften.

Viele der bei den Mutationen auftretenden Eigenschaften haben sich als über alle Erwartung beständig erwiesen. MASSINI sah nur einmal, und zwar nach Behandlung mit Karbol, eine Art Rückschlag. LENTZ und SAISAWA ist es erst nach monatelangen Versuchen, und nur bisweilen und nicht bei allen Typhusbakterien, gelungen, die Rhamnosemutation rückgängig zu machen. Die Eigenschaften sind sicherlich so beständig, daß wohl jeder Bakteriologe sie zur Art-

bestimmung verwenden würde, wenn er von den Mutationsvorgängen nichts wüßte. Es scheint mir ein besonderes Verdienst von LENTZ und SAISAWA und BERNHARDT zu sein, nachgewiesen zu haben, daß gerade der Tierkörper und dessen Bestandteile fähig sind, die neu erworbenen Eigenschaften bisweilen rückgängig zu machen. Vielleicht bringen weitere Versuche Aufschluß über den mutierenden Einfluß der Körpersäfte auf Bakterien der Außenwelt. BÄRTHLEIN sieht allerdings in jenen Rückschlägen den gleichen Atavismus, den er mit einer gewissen Regelmäßigkeit auf den gewöhnlichen Nährböden fand. Die Erforschung der Rückschläge ist deshalb besonders wichtig, weil sie uns zeigen, daß wir einem Lebewesen nicht nur eine Eigenschaft anfügen, sondern diese auch bisweilen wieder fortnehmen können.

Hier sei nochmals daran erinnert, daß nicht nur der mutierte Zustand eine große Beständigkeit erlangt, sondern auch der mutierende Zustand trotz Anwesenheit des sonst die Mutation auslösenden Stoffes.

Die Bezeichnung „Mutation“.

Es gibt wenige Lebewesen, die in allen ihren Eigenschaften und Lebensbedingungen verschiedener sind, als die Bakterien und die DE VRIES'sche *Oenothera*, die zur Bildung des Wortes „Mutation“ Veranlassung gab. Es ist daher gar nicht zu erwarten, daß jene Veränderungen und die der Bakterien in allen Einzelheiten sich genau entsprechen. Als Erläuterung des Begriffes Mutation finden wir bei DE VRIES angegeben, daß die neue Eigenschaft bei der einen Generation noch fehlt, bei der nächsten schon ausgesprochen vorhanden ist. Wir sahen, daß bei den Bakterien die veränderten deutlich ohne Übergänge neben den unveränderten auf den Kulturplatten zu sehen sind; und daß das Vorkommen von Zwischenstufen noch nicht bewiesen ist. Vielleicht werden sie einmal gefunden. Aber niemand wird behaupten wollen, daß eine Pflanzenmutante nicht selbst ebenso gut mutieren könnte, wie es die altbekannten Pflanzenarten tun. Und dann könnte man mit einem gewissen Rechte die erste Mutante als Zwischenstufe ansprechen. Aber hier haben wir schon die Schwierigkeiten eines Vergleichs zwischen einem Zellenstaat und den Bakterien.

Dann muß die bei der Mutation auftretende Eigenschaft vererbbar sein; wir haben gesehen, daß dies der Fall ist, und daß die Eigenschaften auffällig beständig sind. Wenn aber bei den Bakterien Rückschläge gesehen worden sind, so ist eben zu bedenken, daß ein Bakteriologe in wenigen Tagen mehr Generationen übersehen kann, als der Botaniker in seinem Leben.

Ganz wie bei den Pflanzenmutationen mutieren in den Bakterienkolonien nur einige, nicht alle Individuen zu Tochterkolonien. Es liegt bis jetzt nur eine Mitteilung von BURRI vor, daß er einmal gesehen habe, daß alle Bakterien der Kolonie sich veränderten. Dadurch werden aber die tatsächlichen Beobachtungen, die die Regel bilden, nicht entwertet.

Endlich die Ursache! Die Ursachen der Pflanzenmutationen sind unbekannt; man vermutet, daß sie auf „innern Gründen“, also sagen wir Molekularverlagerungen, beruhe. Da wir sie nicht kennen, können wir auch die Mutationen nicht willkürlich auslösen, und auch ihr Ziel, ihre Richtung, nicht im voraus kennen. Trotzdem hofft DE VRIES: „Die Kenntnis der Gesetze des Mutierens wird voraussichtlich später einmal dazu führen, künstlich und willkürlich Mutationen hervorzurufen und so ganz neue Eigenschaften an Pflanzen und Tieren entstehen zu lassen.“ Auch bei den Bakterien kennen wir in vielen Fällen die Ursachen leider nicht; in andern aber wenigstens insoweit, daß wir künstlich die Veränderungen auslösen und auch ihre Richtung bestimmen können. Allerdings sind ja diejenigen Ursachen, die wir kennen, äußerliche. Und solche sind bei Pflanzen noch nicht nachgewiesen.

Wenn man überhaupt eine Bezeichnung für solche Vorgänge aus der Biologie der sich geschlechtlich fortpflanzenden Lebewesen übernehmen will, dann paßt „Mutation“ am besten. Man muß sich bei dem Ausdruck „Bakterienmutation“, den ich als Überschrift gewählt habe, bewußt bleiben, daß eben nicht alles mit den Pflanzenmutationen genau übereinstimmen kann. Den Ausdruck „Modifikation“ halte ich deshalb für nicht angebracht, weil die mutierten Bakterien die Eigenschaften auf sehr verschiedenen Nährböden und anscheinend unbegrenzt beibehalten können. Im übrigen ist es ja glücklicherweise nur ein Streit um ein Wort, der die beobachteten Tatsachen nicht abändern kann. Wenn ich beobachte, daß aus Typhusbakterien Paratyphusbakterien entstehen können, so ist es für mich von nebensächlicher Bedeutung, mit welchem terminus technicus man einen solchen Vorgang bezeichnet. Aber dennoch möchte ich mit PRINGSHEIM diesen Streit ums Wort nicht für ganz überflüssig halten. Denn dadurch werden die Forscher veranlaßt, das strittige Gebiet nach verschiedenen Richtungen aufzuklären, und dadurch wird ein Fortschritt der Wissenschaft erzielt, der ja zum großen Teil auch darin besteht, daß wir größere Irrtümer durch kleinere ersetzen.

Bedeutung der Bakterienmutation für die allgemeine Biologie.

Ob es sich bei der Bakterienmutation wirklich um Neubildung von Arten handelt? Wir können nur das mit Bestimmtheit sagen, daß Eigenschaften, die von jeher zur Kennzeichnung der Bakterienarten benutzt worden sind, mutationsartig auftreten und verschwinden können. Aber es gibt ja keine allgemeingültige Auslegung der Begriffe Art, Unterart, Kleinart, Varietät. Drum läßt sich hier mit Worten trefflich streiten, mit Worten ein System bereiten.

Eine Beobachtung scheint mir recht wichtig für die allgemeine Biologie, daß nämlich Lebewesen auf den Reiz eines vergärbaren Stoffes hin anfangen, das zugehörige Enzym zu erzeugen, und diese Fähigkeit ohne den Reiz beibehalten.

Im übrigen kann man nur warnen, bei Bakterien gefundene Einzelheiten sofort für alle Lebewesen zu verallgemeinern. Ich halte die Bakterien überhaupt nicht für „Zellen“ und betrachte sie als grundverschieden von den Zellen der Tiere und Pflanzen, da der Chromosomenkern und die geschlechtliche Vermehrung fehlt. Das „Bakterienreich“ ist für mich durch eine noch ganz unüberbrückte Kluft getrennt von den beiden Zellenreichen, dem Tier- und dem Pflanzenreich.

Bedeutung der Mutation für die angewandte Bakteriologie.

ROBERT KOCH schrieb im Jahre 1881: „Ausdrücklich verwahren wir uns jedoch gegen den . . . uns gemachten Vorwurf, als seien wir prinzipielle Gegner der Umzüchtungstheorie. . . . Aber wir verlangen von dem, welcher einen Pilz umgezüchtet zu haben glaubt, Beweise, untrügliche Beweise.“ Diese Worte unseres Meisters sind heute ebenso richtig, wie damals, als man sozusagen vom grünen Tisch aus die werdende Bakteriologie bspöttelte, und glattweg behauptete, alle Bakterien ließen sich ineinander umzüchten. Wenn nun auch die mitgeteilten Befunde Beweise dafür darstellen, daß sich Bakterien-Eigenschaften, die zur Artbestimmung benutzt werden, mutationsartig verändern, so wird dadurch keineswegs der stolze, in seinen Grundfesten durch Tatsachen wohlbegründete Aufbau der Bakteriologie ROBERT KOCH's erschüttert; im Gegenteil durch Ausfüllung noch vorhandener Lücken gefestigt. Ebenso sicher wie bisher wird man Cholera-, Pest- und Typhuserreger diagnostizieren können. Eher eine Vervollkommenung hat uns die Mutationsforschung hierin gebracht:

Wenn uns unter Hunderten regelrechter Typhusstämme einer begegnet, der nicht durch das spezifische Tierserum agglutiniert wird, oder der auf Glycerin-Lackmus-Agar in blauen statt in roten Kolonien wächst, oder dessen Kolonien ein ganz abweichendes Aussehen aufweisen, so werden wir heute nicht mehr so leicht wie früher sagen, das sei kein Typhuserreger. Ferner habe ich gezeigt, daß jeder Typhusstamm auf Rhamnoseagar Tochterkolonien bildet, und daß dies ein ebenso genaues diagnostisches Merkmal für Typhusbakterien ist, wie die Agglutination, und daß es dort, wo diese versagt, aushelfen kann. Über diese spezifischen Bakterienmutationen ist soeben eine bestätigende Abhandlung von PENFOLD erschienen.

Auch gibt uns die Mutationsforschung Anhaltspunkte dafür, wie es kommen kann, daß z. B. bei den Kolonbakterien und bei den Paratyphus-Enteritisbakterien sich so viele nahe verwandte Formen finden.

Nur die Hauptpunkte der Forschungen über Bakterienmutation habe ich hier erläutern wollen. Alle Einzelheiten würden ein Buch füllen.

Kiel, im August 1912.

Schriftennachweis.

- BÄHRTLEIN: Berliner klin. Wochenschrift 1911. S. 373 u. 1410.
 — Berliner klin. Wochenschrift 1912. Nr. 4 u. Nr. 16.
 — Deutsche medizin. Wochenschrift 1912. S. 1443.
 — Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte 1912. Bd. 40.
 BENECKE, W.: Zeitschr. f. induct. Abstammungs- usw. Lehre 1909. Bd. 2. S. 215.
 BERNHARDT, G.: Berliner klin. Wochenschrift 1912. S. 716.
 — Zeitschrift für Hygiene 1912. Bd. 71. S. 229.
 BEIJERINCK, M. W.: Kon. Acad. v. Wetenschappen te Amsterdam. 27. 10. 1900.
 — Folia Microbiologica 1912. Bd. 1. S. 3.
 BURK, A.: Zentralblatt f. Bakt. 1909. Abt. I. Orig. Bd. 49. S. 145.
 — Archiv für Hygiene 1908. Bd. 65. S. 235.
 BURRI, R.: Zentralblatt f. Bakt. 1910. II. Abt. Bd. 28. S. 321.
 CHRISTIANSEN, M.: Oversigt over det kgl. danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger 1912. Nr. 1.
 DUNBAR, W.: Zur Frage der Stellung der Bakterien usw. im System. 1907. München, bei Oldenbourg.
 EISENBERG, Ph. Zentralbl. f. Bakt. 1912. Abt. I. Orig. Bd. 63. S. 305.
 FROMME: Zentralbl. f. Bakt. 1911. Abt. I. Orig. Bd. 58. S. 445.
 GÄRTNER, A.: Zeitschr. f. Hygiene 1910. Bd. 67. S. 55.
 HARTMANN: Wochenschrift für Brauerei 1903. S. 113.
 JAKOBSEN, K. A.: Zentralbl. f. Bakt. 1910. Abt. I. Orig. Bd. 56. S. 208.
 KONRICH: Klinisches Jahrbuch 1910. Bd. 23. S. 62.

- KOWALENKO, A.: Zeitschr. f. Hygiene 1910. Bd. 66. S. 277.
- LENTZ u. SAISAWA: Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 716.
- MANDELBAUM, M.: Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
— Zentralblatt f. Bakt. 1912. Abt. I. Orig. Bd. 63. S. 46.
- MASSINI, R. Archiv f. Hygiene 1907. Bd. 61. S. 250.
- MÜLLER, REINER: Zentralbl. f. Bakt. 1908. Abt. I. Ref. Bd. 42. Beiheft S. 57.
— Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 885.
— Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 2387.
— Zentralbl. f. Bakt. 1911. Abt. I. Orig. Bd. 58. S. 97.
— Münch. Med. Wochenschr. 1911. S. 2247.
- MORGENROTH: Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 1205.
- NEISSER, M.: Zentralbl. f. Bakt. 1906. Abt. I. Ref. Bd. 38. Beiheft S. 98.
- NEUFELD u. LINDEMANN: Zentralbl. f. Bakt. 1912. Abt. I. Ref. Bd. 54. Beiheft S. 229.
- PENFOLD, W. J. The Journal of Hygiene 1912. Vol. XII. S. 195.
- PRINGSHEIM, H.: Die Variabilität niederer Organismen 1910. Berlin, Springer.
— Berl. klin. Wochenschr. 1912. S. 1455.
- SAUERBECK: Zentralbl. f. Bakt. 1909. Abt. I. Orig. Bd. 50. S. 572.
- SCHMIDT, TH.: Zentralbl. f. Bakt. 1909. Abt. I. Orig. Bd. 50. S. 359.
- SEIFFERT, G.: Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 23.
— Zeitschr. f. Hygiene 1912. Bd. 71. S. 561.
- SOBERNHEIM u. SELIGMANN: Zeitschrift f. Immunitätsforsch. Bd. 6. S. 401 u. Bd. 7 S. 342
— — Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 351 u. 1910 S. 1026.
— — Zentralbl. f. Bakt. 1909. Abt. I. Ref. Bd. 44. Beiheft u. Bd. 50. Beiheft. 1911.
- WOLF, FRANZ: Zeitschr. f. indukt. Abstammungsl. 1909. Bd. 2. S. 90.
-