

Zeitschrift: Berichte der Schweizerischen Botanischen Gesellschaft = Bulletin de la Société Botanique Suisse
Herausgeber: Schweizerische Botanische Gesellschaft
Band: 53A (1943)

Artikel: Die bakterielle Dissoziation im Rahmen der allgemeinen Vererbungslehre
Autor: Burri, R.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-676348>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 08.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Die bakterielle Dissoziation im Rahmen der allgemeinen Vererbungslehre.

Von *R. Burri*, Bern-Liebefeld.

Eingegangen am 22. August 1942.

Ungefähr mit Beginn des laufenden Jahrhunderts hat die Erblichkeitsforschung, hauptsächlich angeregt durch die Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze, zu einer gewaltigen Entwicklung eingesetzt, die heute zum breiten Strom angewachsen ist, der die verschiedensten Wissensgebiete wie Pflanzen- und Tierzüchtung, menschliche Rassenkunde, Kriminalistik u. a. m. befruchtet. Hand in Hand mit der Mehrung des Wissens um die Vererbungserscheinungen geht der Fortschritt der Erkenntnis auf dem verwandten Gebiet der Abstammungsforschung, welche ihrerseits nur auf dem sichern Boden einer gefestigten Vererbungslehre zu befriedigenden Ergebnissen gelangen kann.

Hinsichtlich der Fortpflanzungsart zerfällt bekanntlich das gesamte Reich der Organismen in zwei Teile, von denen der eine, die höher organisierten vielzelligen Pflanzen und Tiere umfassend, sich auf geschlechtlichem Wege durch Vereinigung männlicher und weiblicher Gameten und nachfolgende Teilungen der entstandenen Zygote vermehrt, während beim andern Teil, ohne daß eine Mischung von verschiedenwertigen Elterzellen stattfindet, durch einfache Spaltung des einzelligen Wesens zwei Tochterzellen entstehen, an denen sich der Spaltungsvorgang fortlaufend wiederholt. Während bei den Bakterien diese Vermehrungsart nach allgemeiner Annahme ausschließlich in Frage kommt, finden wir bei andern Protisten, z. B. bei gewissen Infusorien und sogar gelegentlich bei höherentwickelten vielzelligen Wesen, abwechselnd geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung. Die Kluft, welche asexuelle und sexuell organisierte Wesen trennt, tritt noch augenscheinlicher hervor, wenn man den Aufbau der Zellen von Vertretern der beiden Gruppen in Berücksichtigung zieht. Bei den höhern Organismen finden wir durchwegs neben dem Zellplasma den Zellkern mit seinem höchst komplizierten Chromosomenapparat, der auf Grund gesicherter moderner Forschungsergebnisse mit der Vererbung, d. h. mit der Weitergabe der Eigenschaften der Eltern an die Nachkommen, in engster Beziehung steht. Bei den Bakterien aber fehlt bisher der Nachweis von Kern und Chromosomen, woraus der Schluß gezogen werden könnte, daß der Mechanismus der Vererbung ganz anderer Art als bei den höhern Organismen sein muß. Diese und verwandte Fragen werden in den folgenden Ausführungen näher zu erörtern sein.

I. Gemeinsame Grundregeln der Vererbung bei Protisten und höhern Organismen.

Die Anschauung, daß für alle Entwicklungsstufen des Pflanzen- und Tierreiches bei der Vererbung gewisse Grundgesetze maßgebend sein dürften, kann nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden. Zwar ist die Zellstruktur der einzelligen Wesen, im besondern der Bakterien, gegenüber der Zellstruktur der vielzelligen höhern Organismen so sehr verschieden, daß die Annahme eines besondern Vererbungsmechanismus für die beiden Gruppen etwas Verlockendes hat. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß der im Kern der vielzelligen Organismen eingebaute Chromosomenapparat mit seinen weitgehend klargelegten Beziehungen zum Erbgang bei den asexuellen Protisten, also auch bei den Bakterien, fehlt. Damit kommt für die soeben genannte Organismengruppe ein außerordentlich wichtiges Instrument zur Regelung der Vererbungsvorgänge in Wegfall. Daß dieser Mangel, sofern man von einem solchen sprechen will, sich für die Asexuellen nachteilig auswirkt, etwa in dem Sinne, daß die Übertragung der Eigenschaften der Vorfahren auf die Nachkommen sich mit geringerer Sicherheit vollzieht als bei den höherorganisierten Wesen, ist keineswegs bewiesen — im Gegenteil — es kann festgestellt werden, daß für die kernlosen Asexuellen wie für die mit dem Kernapparat ausgerüsteten höhern Organismen die beiden Grundregeln gelten: 1. bei der Fortpflanzung entstehen im allgemeinen Wesen, welche den Eltern bzw. Vorfahren gleich oder mindestens ähnlich sind; 2. bei der Nachkommenschaft sind im allgemeinen nicht alle Individuen unter sich gleich, sondern es treten bei einzelnen von ihnen innerhalb gewisser Grenzen mehr oder weniger große Verschiedenheiten auf.

Die Allgemeingültigkeit dieser Regeln legt den Gedanken nahe, daß in der Struktur der kernlosen Asexuellen etwas verborgen ist, das hinsichtlich der Auswirkung auf die Vererbung einen Ersatz für den Kern der höhern Organismen mit seinem komplizierten Aufbau bietet. Die bisherigen Bemühungen zur Feststellung des Kerns in der Bakterienzelle haben zu keinem greifbaren Ergebnis geführt. Von seiten mancher Forscher wird die Anschauung vertreten, daß die Kernsubstanz der Bakterien nicht wie bei den Zellen der höhern Organismen innerhalb des Plasmas lokalisiert und gegen dieses scharf abgegrenzt ist, sondern in feiner und gleichmäßiger Verteilung den Plasmaleib durchdringt. Mit dieser Auffassung steht die Tatsache in Übereinstimmung, daß die zur bessern Sichtbarmachung der Bakterien üblicherweise benützten Farbstoffe sogenannte Kernfarbstoffe sind. Ähnlich umstritten wie das Vorhandensein eines Bakterienkerns ist auch das gelegentliche Auftreten einer geschlechtlichen Fortpflanzung bei Bakterien, wie sie z. B. von L ö h n i s (1921) und von E n d e r l e i n (1925) behauptet wurde.

Wenn in den Beobachtungen dieser Forscher vielleicht Ansätze eines Befruchtungsvorganges erblickt werden können, so handelt es sich dabei doch nur um vereinzelte, der weitem Untersuchung bedürftige Fälle. Hundertfältige Erfahrung hat gezeigt, daß im allgemeinen bei mikroskopischer Prüfung wachsender Bakterienkulturen von Kopulation oder Verschmelzung zweier Bakterienzellen nichts zu bemerken ist.

II. Sind die Begriffe *Phaenotypus* und *Genotypus* auf Bakterien anwendbar ?

Als *Phaenotypus* (Erscheinungsbild) im Sinne der neuzeitlichen Vererbungslehre wird bei Wesen mit geschlechtlicher Fortpflanzung, sei es bei Einzelindividuen oder gleicherbigen Gruppen, die Gesamtheit aller Eigenschaften in Beziehung auf ein bestimmtes Stadium der Entwicklung verstanden.

Der Begriff *Genotypus* ist mehr abstrakter Natur. Er bezieht sich auf die für die einzelnen Eigenschaften eines Organismus maßgebenden und bei der Fortpflanzung von Generation zu Generation weitergegebenen Erbinheiten oder *Gene*. Die Gesamtheit aller Gene, welche den Sitz in den Chromosomen der einzelnen Zellen des Organismus haben und dessen Erbmasse darstellen, wird als Genotypus bezeichnet. Die Gene tragen auch den Namen *Erbfaktoren* oder *Determinanten*. Der auch häufig gebrauchte Ausdruck *Erbanlage* ist nach L. Plate (1932) ungeeignet, denn in ihnen ist nichts von dem spätem Merkmal « angelegt », sondern sie sind lebendige Träger potentieller Energie, welche die Arbeit des Zytoplasmas in bestimmte Bahnen lenken.

Was nun die Anwendung dieser Begriffe auf die Bakterien betrifft, so besteht kein triftiger Grund, die Summe aller Eigenschaften einer in sich gleichartigen Population nicht als *Phaenotypus* zu bezeichnen. Allerdings sind mit der äußern Erscheinung die Eigenschaften des Organismus nicht erschöpfend erfaßt, sondern zur Vervollständigung des Erscheinungsbildes gehören noch verschiedene nur auf dem Wege des Experimentes feststellbare Eigentümlichkeiten, wie z. B. Verhalten bei verschiedenen Temperaturen, Einstellung zum Luftsauerstoff, spezifische biochemische Leistungen usw. Aber auch das nach möglichst vielen Seiten vervollständigte Erscheinungsbild wird oft nur bedingte Geltung haben und nicht die entscheidende Bedeutung des *Phaenotypus* der Vertreter höher organisierter Wesen besitzen. Der Grund liegt in der bei den Bakterien in wechselndem Grade, aber im allgemeinen stark in den Vordergrund tretenden *Modifikabilität* (Alf. Kühn [1939], bzw. *Variabilität* oder *Wandelbarkeit*) der einzelnen Eigenschaften und damit der einzelnen Arten oder Typen. Dieser Umstand bringt es mit sich, daß man es gelegentlich bei einer Bakterienart in einem bestimmten Zeitpunkt und unter einheitlichen Umweltbedingungen nicht nur mit einem, sondern mit mehreren *Phaentypen* zu tun hat.

Gegen die Anwendung des Begriffes « Genotypus » auf die Bakterien ist trotz da und dort geäußerten Bedenken im ganzen bei den Autoren, welche sich mit Vererbungsfragen auf diesem Gebiete beschäftigen, kein erheblicher Widerstand zu verzeichnen. *Toennies* (1922), welcher ausgedehnte Studien über absichtlich herbeigeführte Eigenschaftsänderungen am Friedländerschen Pneumoniebazillus ausführte, sagt, daß sich die genotypische Konstitution der reinen Linie des genannten Organismus den experimentell erzielbaren Einflüssen gegenüber als außerordentlich stabil erwies. *Jollos* (1924) macht gegenüber der Meinung, daß beim Fehlen von Kern und Chromosomen bei den Asexuellen die Unterscheidung von Phaenotypus und Genotypus nicht zulässig sei, geltend, daß man auch bei der vegetativen Vermehrung von Pflanzen von Variabilitätserscheinungen, von Modifikationen und Mutationen spreche. Die Schwierigkeit liege nicht darin, daß bei den Bakterien genotypische Veränderungen von vorneherein undenkbar wären, sondern darin, daß jedwedes Kriterium für eine vererbungstechnische Beurteilung der bei ihnen zu beobachtenden Umstimmungen fehle. Unter Hinweis auf seine an reinen, auf ungeschlechtlichem Wege geführten Paramaecienzuchten gemachten Erfahrungen sagt *Jollos*, daß auch bei den Paramaecien ungeachtet aller dem Körper aufgedrängten Umstimmungen ein unverändertes, relativ konstant bleibendes Etwas vorhanden sein muß, eben ihre genotypische Grundlage, die sich schließlich immer wieder durchsetzt und dem Organismus ihr Wesen aufprägt. Nach *Plate* (1932) wird man bei Bakterien trotz des Fehlens echter Kerne ein Keimplasma annehmen dürfen, denn die einzelnen Arten besitzen, wie schon *Rob. Koch* erkannte, einen hohen Grad von Spezifität, d. h. ihre Merkmale sind erblich.

III. Das Wesen der mikrobischen Dissoziation.

Die Anschauungen über Eigenschaftsänderungen bei Bakterien haben im Laufe der Zeit außerordentlich stark gewechselt. Während *Th. Billroth* und *Carl von Naegeli* gegen die Mitte des vorigen Jahrhunderts noch eine sozusagen unbeschränkte Variabilität vertraten, wurden gegen Ende jener Epoche, hauptsächlich als Folge der von *Chr. Hansen* und *Robert Koch* geschaffenen Untersuchungsmethoden, umwälzende Erkenntnisse angebahnt, welche eine ungeahnt scharfe Unterscheidung der verschiedenen Mikroorganismen ermöglichten. Die neue Grundlage stützte sich auf die Anschauung von der Konstanz der Arten. Im Sinne dieser Anschauung wurden Form und Ausmaße der Kleinwesen, ihre physiologischen und pathogenen Leistungen als feststehende, unveränderliche Werte betrachtet. Aber schon gegen Ende der achtziger Jahre ließen sich Stimmen vernehmen, welche auf gewisse mit der Konstanz der Arten unvereinbare Erscheinungen

hinwiesen. Doch fanden sie zunächst wenig Beachtung, und es dauerte bis 1906, als durch die Mitteilung von Neißer und Massini (1906) betreffend das merkwürdige Verhalten eines *coli*-Stammes, den diese Forscher wegen der auffallenden Veränderlichkeit *Bact. coli mutabile* nannten, das Interesse für die Eigenschaftsänderungen der Bakterien weitgehend geweckt und damit eine Bresche in die herrschende Ansicht von der Konstanz der Eigenschaften bei der genannten Organismengruppe gelegt wurde. Beobachtungen ähnlicher Art häuften sich. Man begann sich eingehend nicht nur mit der Form der Bakterien im Laufe ihrer Entwicklung zu befassen, sondern auch, im besondern von medizinischer Seite, mit Änderungstendenzen bezüglich Virulenz, Antigenbildung, serologischer Reaktionen usw. Gleichzeitig wollten einige Forscher, wie Löhnis (l. c.), Enderlin (l. c.), Mellon (1925) u. a. auf Grund ihrer Beobachtungen bei Bakterien ähnlich wie bei gewissen Pilzen einen *Lebenskreis* erkannt haben in dem Sinne, daß nacheinander morphologisch durchaus verschiedene Phasen in die Erscheinung treten, eventuell unter Einschaltung von Sexualvorgängen an Stelle der bisher einzig anerkannten asexuellen Vermehrung durch Zweiteilung.

Das Kennzeichnende im Fall des *Bact. coli mutabile* bestand darin, daß bei einem *coli*-Stamm, der zur Laktosevergärung nicht befähigt war, bei Aussaat auf einen laktosehaltigen, festen Nährboden (Endoagar) nach kurzer Zeit vereinzelt Keime ein Gärungsvermögen gegenüber *Laktose* aufwiesen. Im Jahre 1910 gelang es mir, auf Gras einen *coli*-Stamm zu finden, der ein interessantes Gegenstück zum *coli mutabile* bildete und dadurch ausgezeichnet war, daß er in kurzer Zeit ein Gärungsvermögen gegenüber *Saccharose* entwickelte, das er vorher nicht besessen hatte. Ähnliche Befunde wurden in der Folge von verschiedenen Autoren in großer Zahl beschrieben. Aus neuester Zeit erwähne ich die bemerkenswerten Feststellungen von M. Riehmüller-Fehrbach (1941) bei Stämmen der Paratyphus- und Ruhrgruppe in bezug auf die Erwerbung eines Gärvermögens gegenüber *Sorbose*.

Hand in Hand mit dem Wechsel in der physiologisch-chemischen Leistung gehen bei den genannten Organismen Veränderungen der Form der Zellen und im Aufbau ihrer als Kolonien bezeichneten Populationen auf festen Nährböden. Die Änderungen der letztern Art sind im allgemeinen so auffallend, daß sie schon verhältnismäßig frühzeitig die Aufmerksamkeit der Bakteriologen erregten. Der Unterschied im Aufbau der Kolonien auf Nähragar kann in vielen Fällen durch die Ausdrücke « glatt » und « rauh » zweckmäßig wiedergegeben werden (englisch: smooth und rough, was zu den Bezeichnungen S und R Anlaß gab, die sich auch im deutschen Sprachgebiet stark eingebürgert haben). In der Regel haben die normalen Kolonien mit Dissoziationstendenz S-Charak-

ter, die sich abspaltenden Kolonien R-Charakter. Dabei zeigen die durch Weiterimpfung erhaltenen Tochterkulturen der « normalen » immer wieder S-Charakter, also auch Spaltungstendenz, während die Tochterkulturen von R ausschließlich R-Kolonien hervorbringen; d. h. der R-Typus wird anscheinend rein vererbt, während der S-Typus immer wieder den R-Typus abspaltet. Beiläufig sei darauf hingewiesen, daß die Gegensätze von S und R gelegentlich auch auf andere Weise zum Ausdruck kommen. Sowohl bei Oberflächen- wie bei Tiefenkolonien wird man unter Umständen zweckmäßiger die Ausdrücke « opak » und « flockig » anwenden, wobei im allgemeinn « opak » dem S-Typus und « flockig » dem R-Typus entspricht. Zur Erläuterung der geschilderten morphologischen Veränderungen diene die beigegebene Tafel, welche meiner Arbeit (1940) über Dissoziationsvorgänge bei *Streptoc. thermophilus* entnommen ist. Das vorstehend beschriebene und durch die Photogramme veranschaulichte Verhalten zusammen mit der erwähnten Änderung in der fermentativen Leistung ist ein wesentliches Kennzeichen *bakterieller Dissoziation* oder mikrobischer Dissoziation laut Hadley (1927) Bezeichnungsweise.

Wir verdanken Hadley eine außerordentlich umfassende kritische Zusammenstellung der in der Literatur bis zum Jahr 1925 erschienenen Mitteilungen über das Gebiet der Eigenschaftsänderungen bei Bakterien. Wer sich mit einschlägigen Fragen befassen will, wird die große, verdienstliche Arbeit des amerikanischen Forschers, welche eine Fülle wertvoller Anregungen vermittelt, unbedingt zu Rate ziehen müssen. Hadley macht u. a. darauf aufmerksam, daß die Entstehung des R-Typus aus dem S-Typus nicht eine so glatt verlaufende Spaltungsangelegenheit ist, wie es den Anschein hat, sondern daß auf dem Wege von S zu R schwer faßbare, aber experimentell nachweisbare Zwischenstufen auftreten, deren Natur und Bedeutung sich bis jetzt unserer Kenntnis entziehen. Im Zusammenhang mit diesbezüglichen Erörterungen und unter Hinweis auf die cyclogenetischen Theorien von Löhnis und Enderlein läßt Hadley durchblicken, daß sich schließlich die Ansicht über das Bestehen von « Lebenskreisen » bei Bakterien doch noch Anerkennung verschaffen dürfte.

Der Übergang vom S-Typus der Kolonien zum R-Typus ist eine gewissermaßen nur äußerliche Manifestation der Dissoziation. Die damit verbundene Änderung in der chemischen bzw. fermentativen Leistung, von welcher oben einige Beispiele erwähnt wurden, betrifft hingegen schon die innere Organisation der Bakterienzelle, und es läßt sich leicht einsehen, daß derartige Änderungen in Fällen der technischen Ausnützung der Bakterien, z. B. bei der Herstellung wertvoller Milchprodukte, unter Umständen nicht belanglos sind. Noch bedeutungsvoller erscheint die Dissoziation in der Gruppe der pathogenen Mikroorganismen, bei welchen von medizinischer Seite außerordentlich interessante

Beziehungen zu Normal- und Immunsorum, Phagozytose usw. im Zusammenhang mit Dissoziationsvorgängen festgestellt wurden, die, wie *H a d l e y* wahrscheinlich macht, auch für das zurzeit im Vordergrund des Interesses stehende Gebiet der Chemotherapie neue Aufschlüsse zu vermitteln geeignet sind.

Unsere eigenen Erfahrungen betreffen, abgesehen von der erwähnten Erwerbung eines Gärungsvermögens für Saccharose durch einen Vertreter der coli-Gruppe, Änderungen des Gärvermögens bei für die Käsefabrikation wichtigen Milchsäurebakterien, im besondern bei *Streptococcus thermophilus*, in Zusammenarbeit mit *E. E l s e r* (1941), und *Thermobact. helveticum* und *Thermobact. lactis*, in Zusammenarbeit mit *H. K o l l m a n n* (1941). Im erstern Fall konnte eine anfänglich unübersteiglich erscheinende Schwierigkeit bei der Identifizierung des genannten Organismus durch Dissoziation aufgeklärt werden, indem es gelang, aus einem typischen Stamm auf dem Wege der Dissoziation und Selektion Rassen abzuspalten, welche durch sehr verschiedene biochemische Leistungen charakterisiert waren. Im zweiten Fall konnte eine Veränderlichkeit der genannten stabförmigen Milchsäurebakterien an Hand von « reinen Linien », die durch den Ausgang von nach dem *Tuscheverfahren* isolierten Einzelzellen noch besonders gesichert waren, ebenfalls einwandfrei belegt werden. Es wurde festgestellt, daß das Vermögen der Vergärung einer bestimmten Zuckerart im Laufe der Weiterzucht verschwand, um später wieder aufzutreten oder um eventuell dem Gärungsvermögen gegenüber einer bisher nicht vergärbaren Zuckerart Platz zu machen. Auf Grund solcher Variationstendenzen wurde empfohlen, vom gärungsphysiologischen Eigenschaftsbild (Gärungssymbol) als Hilfsmittel zur Klassifikation und Bestimmung von Bakterienarten nur mit entsprechender Vorsicht Gebrauch zu machen.

Ein besonders bemerkenswertes Beispiel der Bedeutung der Dissoziation haben mir (1941) in neuester Zeit die Studien über die *Sauerbrut der Bienen* geliefert. Es handelt sich dabei um eine infektiöse Krankheit der Bienenlarven, über deren Erreger man seit Jahrzehnten im unklaren war. Das mikroskopische Bild des erkrankten Larvenkörpers zeigt mit größter Regelmäßigkeit eine ungeheure Menge eines in Einzel- und Doppelformen auftretenden Organismus, der den Zellen des *Streptococcus lactis* zum Verwechseln ähnlich sieht und unzweifelhaft mit der Krankheit in Zusammenhang steht. Alle Versuche, jenen Organismus auf gewöhnlichen oder Spezialnährböden zu züchten, verliefen indessen ergebnislos. Es schien einer jener Fälle von strengem Parasitismus vorzuliegen, bei welchen die künstliche Züchtung des Erregers auf die größten Schwierigkeiten stößt. Andererseits hatten histologische Untersuchungen von Frühstadien der Krankheit durch einzelne Forscher im Darm der Tiere Stäbchenformen erkennen lassen, und auch in schon deutlich von der Krankheit ergriffenen Larven sind neben den *Streptoc.*

lactis-ähnlichen Formen immer auch kleinere und größere Stäbchen zu sehen. Diese wurden als harmlose Begleitbakterien des eigentlichen Erregers angesehen, wie sie gelegentlich bei Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren aufzutreten pflegen. Gewisse Beobachtungen und Überlegungen führten mich zur Überzeugung, daß die Stäbchen und die Streptokokkenformen zusammengehören und verschiedene Dissoziationsformen des Krankheitserregers sind. Da die Stäbchen sich ohne Schwierigkeiten züchten ließen, handelte es sich nur noch darum, an Hand von ihren Reinkulturen den Übergang in die Streptokokkenform nachzuweisen, was tatsächlich gelang. Nachträglich konnte festgestellt werden, daß der mutmaßliche Erreger der Sauerbrut der Bienen ein Organismus ist, der nicht nur als Kurzstäbchen, sondern auch als Langstäbchen, ferner als ovaler Einzel- und Doppelkokkus wie auch als eigentlicher, mehrgliedriger Kettenkokkus in Erscheinung treten kann. Zur Vervollständigung des Beweises für die Erregernatur sollen noch mit Reinkulturen Übertragungsversuche auf gesunde Bienenlarven ausgeführt werden. Dabei ist zum vornherein zu bemerken, daß ein allfällig negativer Ausfall nicht viel entscheiden könnte, indem es bei einem so enorm wandelbaren Organismus fraglich erscheinen muß, ob die Agarkultur einer der Stäbchenformen ohne weiteres den nötigen infektiösa-tüchtigen Zustand des Erregers verkörpern würde.

IV. Dissoziation und Variabilitätsproblem.

Ganz allgemein gesprochen ist die bakterielle Dissoziation ein Ausdruck für die dem gesamten Organismenreich innewohnende Fähigkeit und Neigung zur Veränderung (Variabilität) im weitesten Sinne des Wortes. Dieser Neigung sind Schranken gesetzt durch ein ebenfalls allen Organismen zukommendes Beharrungsvermögen der phylogenetisch einmal erreichten Konstitution und der damit verbundenen Eigenschaften. Dieses Beharrungsvermögen setzt die Annahme des Keimplasmas bzw. Genotypus voraus als notwendige Grundlage der getreuen Vererbung der Eigenschaften des Individuums bei der Fortpflanzung.

Die Vererbungslehre rechnet mit verschiedenen Formen der Variabilität, für welche von den einzelnen Forschern zum Teil verschiedene Bezeichnungen eingeführt wurden, auf die hier nicht näher eingetreten werden soll. Sie lassen sich alle auf zwei Haupttypen zurückführen, die *Modifikation* und die *Mutation*. Die erstere ist nur vorübergehend erblicher Natur, die letztere wird beständig von den Eltern auf die Nachkommen übertragen. Der tieferliegende Grund für diese Unterscheidung ist darin zu erblicken, daß Modifikationen nur mit cytoplasmatischen Veränderungen zusammenhängen, während zum Zustandekommen der Mutationen eine Veränderung des Genotypus, also der Erbmasse notwendig ist.

Die besondere Stellung der Bakterien und anderer kernloser Wesen mit Rücksicht auf die Vererbungsfragen ist schon weiter oben angetönt worden. Die von vielen Forschern angenommene homogene Verteilung der Kernsubstanz im Bakterienkörper läßt auch die Vorstellung eines Genotypus bei diesen Organismen zu, und auf dieser Grundlage ist die Annahme von dessen Zusammensetzung aus einzelnen Genen nicht schlechthin abzulehnen. Mit der Berechtigung dieser, nach dem heutigen Stande der Kenntnisse vorläufig unbeweisbaren Annahme wäre auch die grundsätzliche Ablehnung des Vorkommens von Mutationen im Gebiete der Asexuellen nicht gerechtfertigt. Zwischen Modifikationen und Mutationen ist vielleicht eine scharfe Grenze überhaupt nicht zu ziehen. Man hat Modifikationen, die durch eine außerordentlich große Zahl von Generationen festgehalten wurden, als Dauermodifikationen bezeichnet. Bei den Asexuellen, wo der Kreuzungsversuch ausgeschlossen ist, wird es oft unmöglich sein, die Frage zu entscheiden, ob bei beharrlichem Festhalten einer Eigenschaftsänderung eine Modifikation oder eine Mutation vorliegt. Vielleicht ist die von Toenniessen (l. c.) aufgestellte Hypothese der *cytoplasmatischen Induktion*, wonach durch Umwelteinflüsse zunächst das Cytoplasma verändert wird, dessen Änderung dann sekundär auf das Idioplasma, d. h. die Gene einwirken würde, bei weiterer Auswertung in der Lage, die Entstehung von sehr lange dauernden Modifikationen, die sich von Mutationen praktisch nicht unterscheiden lassen, zu erklären.

Die Dissoziationen, von denen einige im vorhergehenden nähere Berücksichtigung fanden, wurden, dem Beispiel von Neißer und Massini (l. c.) folgend, meistens als Mutationen bezeichnet, wohl darum, weil die beobachteten Umwandlungen verhältnismäßig rasch erfolgten. Man hatte das von Hugo de Vries gemeldete und von ihm als Mutation bezeichnete plötzliche Auftreten neuartiger Formen von *Oenothera Lamarckiana* im Auge. In meiner 1910 erschienenen Arbeit « über die scheinbar plötzliche Neuerwerbung eines Gärungsvermögens bei einem Vertreter der coli-Gruppe » (l. c.) habe ich die Bezeichnung Mutation absichtlich vermieden, weil es mir gelungen war, verschiedene Stufen der Intensität hinsichtlich des neuerworbenen Saccharose-Gärungsvermögens nachzuweisen. In neuerer Zeit hat sich übrigens ein wachsender Widerstand gegen die Bezeichnung solcher Vorgänge als Mutation geltend gemacht. Die Gründe hierzu waren hauptsächlich zweifacher Art: einmal die Verneinung eines Genotypus bei den kernlosen Bakterien; im weitern die Einsicht, daß die in Frage kommenden neuen Eigenschaften früher oder später wieder verloren gingen.

Wenn der Ausdruck Mutation für Eigenschaftsänderungen bei Bakterien als nicht zulässig erklärt wird, so verbleibt nach unserer früher

aufgestellten Zweiteilung der Variationsformen nur die Verweisung in die Gruppe der *Modifikationen*.

Die Modifikationen bei höher organisierten Wesen wie bei Protisten sind nicht einheitlicher Natur. Was im besondern bei Bakterien als Eigenschaftsänderung in Erscheinung tritt, kann entweder der Kategorie der *fluktuierenden* (fließenden) *Modifikationen* oder der Kategorie der *alternativen* (umschlagenden) *Modifikationen* (Alternationen Toenniessen) zugehören. Im ersten Falle handelt es sich um Eigenschaftsänderungen, die nach und nach unter dem Einfluß bestimmter Umweltfaktoren, z. B. Erhöhung der Temperatur über das normale Maß, zufällige oder absichtliche Verschiebungen der Zusammensetzung des Nährbodens, stufenweise gesteigerte Giftdosen und so fort entstehen. Die Gewöhnung von Mikroorganismen an Gifte kann in einzelnen Fällen erstaunlich weit getrieben werden. Bei allmählicher Steigerung der Giftkonzentration werden Dosen ertragen, welche zu Beginn des Versuches unbedingt tödlich gewirkt hätten. Alle in das Gebiet der fluktuierenden Modifikationen gehörenden Eigenschaftsänderungen verschwinden früher oder später wieder, wenn die die Änderung erzeugende Ursache ausgeschaltet wird; sie erweisen sich demnach als nicht erblicher Natur. Das allmähliche Abklingen von Eigenschaftsänderung nach Ausschaltung der die Änderungen bewirkenden Ursache, also die Nachwirkung von Umweltseinflüssen auf den Phaenotypus, hat L. O. Kobl Müller (1937) veranlaßt, den Begriff der « Spurigkeit » einzuführen. Dieser Autor sagt: Spuren von Umwelteinflüssen, die auf den Vorfahr wirkten, kann noch der Nachkomme zeigen, auch wenn diese Einflüsse keine genotypische Veränderung verursacht hatten, besonders bei ungeschlechtlicher Vermehrung, also auch bei Bakterien. Trotz scheinbarer Ähnlichkeit sind derartige Fälle « phaenotypischer Spürung » streng von Vererbungsvorgängen zu unterscheiden. Dem Begriff « Erblichkeit » wird der neue Begriff der « Spurigkeit » an die Seite gestellt.

Man kann sich fragen, ob für die Einführung dieses Begriffes ein Bedürfnis besteht. Sein Befürworter möchte den Ausdruck « Erblichkeit » nur für die zeitlich unbegrenzte Übertragung bestimmter Eigenschaften der Eltern bzw. Vorfahren auf die Nachfahren angewandt wissen. Es kann aber kaum bestritten werden, daß gewisse Eigenschaftsänderungen, die natürlich mit dem Auftreten neuer Eigenschaften notwendig verbunden sind, während langer Zeitperioden, wie z. B. im Falle der Dauermodifikationen, erblich übertragen werden. Sinn und Wesen der Erblichkeit besteht schließlich in der Übereinstimmung der Eigenschaften zwischen Vor- und Nachfahren, und eine solche Übereinstimmung liegt eben im Fall der Dauermodifikationen vor, wenigstens so lange, als die neue Eigenschaft nicht verloren gegangen ist. Den tatsächlich zu beobachtenden Erscheinungen würde eine Auflösung des

Begriffes der Erbllichkeit in die Teilbegriffe unbeschränkte und beschränkte Erbllichkeit besser Rechnung tragen.

Fester als die fluktuierenden Modifikationen scheinen im allgemeinen die Veränderungen zu haften, welche als *alternative Modifikationen* bezeichnet werden. Kennzeichnend ist für sie der Umstand, daß die neuen Eigenschaften mit einer gewissen Plötzlichkeit auftreten und nicht so rasch wieder verschwinden. In manchen Fällen werden sie während vielen Generationen bzw. Teilungsschritten erblich festgehalten, um dann schließlich doch wieder abzuklingen. Dieses Festhalten hat zur Aufstellung der Begriffe *Dauermodifikation* und *Schwachmutation* geführt, welche die äußere Verwandtschaft mit den echten, auf Veränderungen des Genotyps beruhenden Mutationen zum Ausdruck bringen sollen. Typische Beispiele von alternativen Modifikationen sind die bei Bakterien weit verbreiteten Änderungen der Form der Zellen in Zusammenhang mit solchen der Struktur der Kolonien auf festen Nährböden, meist in Verbindung mit dem Neuauftreten oder Verschwinden einer bestimmten fermentativen Leistung. Das sind gerade jene Fälle, die wir weiter oben als typische Dissoziationen bezeichneten. *Wir möchten den Ausdruck Dissoziation in Anwendung auf Mikroorganismen mit dem Ausdruck alternative Modifikation überhaupt identifizieren und in Anlehnung an Hadley auf alle verhältnismäßig rasch auftretenden und früher oder später wieder verschwindenden Eigenschaftsänderungen anwenden, mögen diese spontan oder als Folge absichtlich eingeleiteter Umwelteinflüsse aufgetreten sein.* Als Sonderfälle der Dissoziation, die noch einer näheren Erörterung bedürfen, wurden in einem frühern Abschnitt *Bact. coli mutabile* und *Bacterium imperfectum* genannt.

V. Typische Fälle von bakterieller Dissoziation.

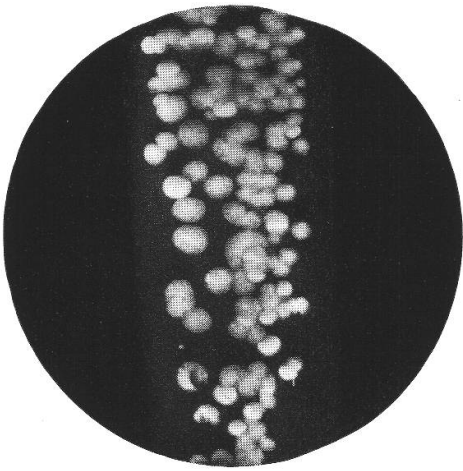
Der seinerzeit von Neißer und Massini mitgeteilte und von Massini (1907) näher behandelte Fall des *Bact. coli mutabile* ist als Ausgangspunkt einer neuen Forschungsrichtung klassisch geworden. Nachdem seit seiner Beschreibung durch den letztgenannten Autor 35 Jahre verflossen sind, möchte ein Zurückkommen auf Einzelheiten heute fast überflüssig erscheinen. Es ist aber darauf aufmerksam zu machen, daß die sich bietenden Erscheinungen von Anfang an, das heißt schon durch die Entdecker und später durch eine Reihe von Forschern, welche sich mit denselben befaßten, eine irrtümliche Ausdeutung erfahren haben. Eine kurze Erörterung dieser Angelegenheit erscheint geboten, weil sie sich zwanglos in den Rahmen der vorliegenden Abhandlung fügt.

Das Tatsächliche liegt wie folgt: Wenn Massini den eigenartigen *coli*-Stamm auf Endoagar-Platten verarbeitete, erhielt er weiße Kolonien, auf denen sich im Laufe weniger Tage rote Sekundärkolo-

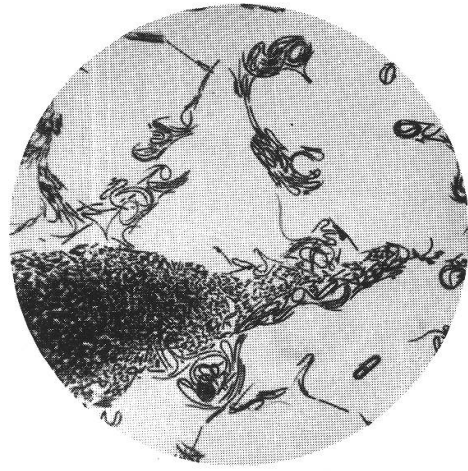
nien, sog. « Knöpfe » bildeten. Die letztern waren rot, weil die Bakterien, aus welchen sie bestanden, aus der Laktose des Nährbodens Säure bilden konnten, welche ihrerseits den vorher maskierten Farbstoff Fuchsin zur Wirkung kommen ließ. Verarbeitung der roten Kolonien auf den gleichen Nährboden lieferte lauter rote Kolonien, während Verarbeitung von weiß gebliebenen Koloniestellen wieder weiße Kolonien entstehen ließ, die nach einiger Zeit rote « Knöpfe » zeigten. Zunächst mußte der Eindruck entstehen, daß der verwendete Ausgangsstamm zweierlei Bakterien enthielt, Laktose vergärende und Laktose nicht vergärende, und daß somit keine Reinkultur vorgelegen hatte. Nach zahlreichen Wiederholungen des Plattenverfahrens zeigte sich aber, daß wohl immer die rotfärbende Varietät ausgeschieden und als Reinkultur weitergezüchtet werden konnte, daß aber aus der weißen Varietät bei Wiederholung der Aussaaten immer wieder innerhalb der weißen Kolonien in gewisser Zahl rote Sekundärkolonien auftraten; mit andern Worten : es war einfach nicht möglich, die weißbleibenden Kolonien von den rotwerdenden zu trennen. Die Autoren zogen den Schluß, daß ihre für die Versuche benützte Kultur, die aus einem Laktose nicht vergärenden Organismus zu bestehen schien, die Fähigkeit besaß, unter den angewandten Züchtungsbedingungen in einzelnen Punkten der nicht säuernden Kolonien säurebildende, also Laktose vergärende Sekundärkolonien entstehen zu lassen. Dieser Vorgang wurde, weil er mit einer gewissen Plötzlichkeit auftrat und weil der neue, säurebildende Stamm die genannte Eigenschaft anscheinend erblich festhielt, als *Mutation* bezeichnet. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß spätere Beobachter die gleichen Versuche unter Ausgang von einer einzelnen Zelle wiederholten und zu genau demselben Ergebnis gelangten. Damit war jeder Zweifel ausgeschlossen, daß bei den Versuchen von Neißer und Massini wirklich eine Reinkultur (reine Linie) und nicht etwa eine durch das Plattenverfahren schwierig in ihre Elemente zu trennende Mischkultur vorgelegen hatte.

Im Jahre 1910 konnte ich über einen Vertreter der *coli*-Gruppe berichten, der bemerkenswerterweise sich gegenüber *Saccharose* in gleicher Weise verhielt wie das *Bact. coli mutabile* gegenüber *Laktose*. Dieser Befund hatte mich mit Befriedigung erfüllt, nicht nur weil er ein interessantes Seitenstück zu dem von Massini eingehend geschilderten Fall bildete, sondern auch weil es mir auf Grund meiner Versuche gelungen war, die Anschauungen des genannten Autors über das Wesen des rätselhaften Vorganges in zwei wesentlichen Punkten zu berichtigen. Die von mir gefundene eigentümliche, für *Saccharose*vergärung anscheinend nicht befähigte Bakterienart hatte ich mit dem Namen *Bact. imperfectum* und den daraus auf dem Wege eines einfachen Experimentes zu gewinnenden *Saccharose*vergärer als *Bact. perfectum* bezeichnet. Die Analogie der von Massini und mir beschriebenen Fälle lag auf der Hand.

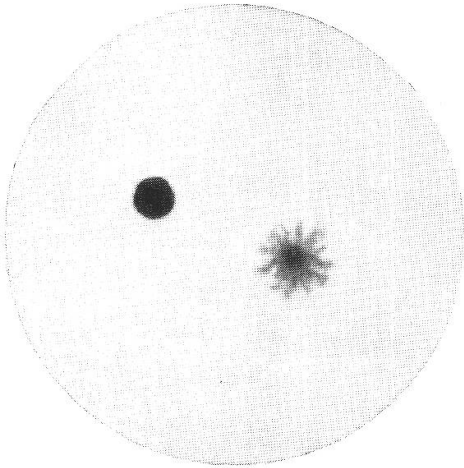
Tafel 6



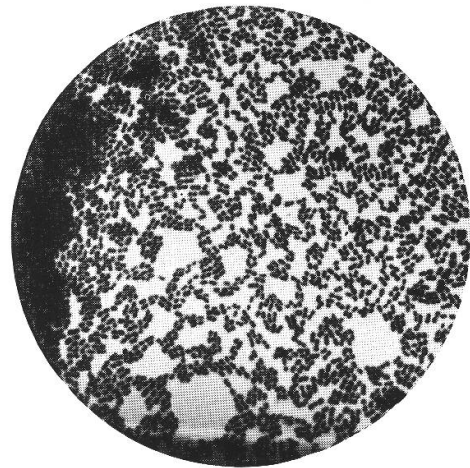
Phot. 1.
Bact. coli aus pathol. Urin. Peptonschottenagar-Ausstrichkultur mit vorwiegend rauhen (R) und einigen glatten (S) Kolonien. Die beiden Kolonietypen sind Dissoziationsformen eines reinen Colistammes.



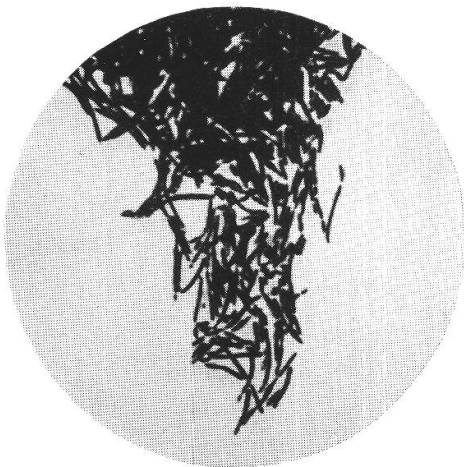
Phot. 2.
Bact. coli aus pathol. Urin. Die in Dissoziation begriffene Kolonie zeigt einen aus kurzen Formen bestehenden dichten Kern und einen aufgelockerten, aus langen, gebogenen Formen bestehenden peripherischen Teil.



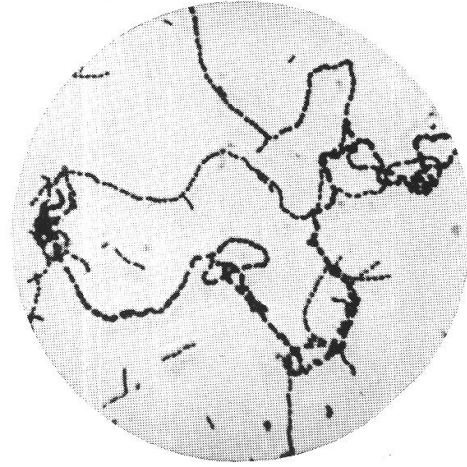
Phot. 3.
Streptococcus thermophilus. Entwicklung von 2 verschiedenen Kolonien nebeneinander auf einer aeroben Peptonschottenagar-Ausstrichkultur als Ergebnis der Wirkung dissoziativer Kräfte. Opake, kreisrunde Kolonie neben durchscheinender, unregelmäßig berandeter Kolonie.



Phot. 4.
Streptococcus thermophilus. Vergrößertes Bild eines Teils der opaken Kolonie, fast nur kurzstäbchenförmige Zellen aufweisend.



Phot. 5.
Streptococcus thermophilus. Vergrößertes Bild eines Teiles der durchscheinenden, unregelmäßigen Kolonie, durch auffallend lange, stäbchenförmige Zellen ausgezeichnet.



Phot. 6.
Streptococcus thermophilus. Wachstum in Form langer Ketten in einem flüssigen Nährboden.

Phot. Dr. W. Staub.

Leere Seite
Blank page
Page vide

Der Unterschied in den beidseitigen Auffassungen betraf folgende zwei Punkte: Einmal glaubte Massini aus seinen Versuchen schließen zu müssen, daß von den die Ausgangskultur zusammensetzenden Bakterienzellen nur ein äußerst geringer Prozentsatz zur Umwandlung von einem Laktosenichtvergärer in einen Laktosevergärer befähigt war, während nach meinen Erfahrungen bei *Bact. imperfectum* sämtliche Zellen der Ausgangskultur das Vermögen zur Saccharosevergärung erwerben können. Sodann vertrat Massini die Ansicht, daß der Vorgang der Umwandlung einen so raschen Verlauf nimmt, daß man von « Plötzlichkeit » sprechen kann, während meine Versuche darauf hinwiesen, daß die Änderung nicht eine sprunghafte ist, sondern in einem zeitlich meßbaren Ablauf erfolgt.

Diese meine Befunde, welche grundsätzliche Fragen der Variabilität und Vererbung bei Bakterien in neue Beleuchtung rückten, blieben gegen ein Vierteljahrhundert lang wenig beachtet. Da und dort wurde darüber berichtet, zum Teil ohne daß die Kernpunkte meiner Ausführungen richtig erfaßt worden wären. Zu einer vollständig ablehnenden Haltung gelangte J. M. Lewis (1934), und in neuester Zeit hat Martin Kristensen (1940) die Kritik von Lewis ausdrücklich zu der seinigen gemacht.

In meiner Erwiderung auf diese Veröffentlichungen konnte ich auf den fundamentalen Irrtum hinweisen, der darin besteht anzunehmen, daß in einer « mutierenden » Kultur nur vereinzelte Keime zu der in Frage stehenden Eigenschaftsänderung befähigt sind. Auf meine Beweisführung kann ich Raumes halber hier nicht eintreten. Ich verweise auf die in den « Mitteilungen aus dem Gebiet der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene des Eidg. Gesundheitsamtes » erschienene Arbeit (1941), in welcher ich zum Schlusse kam,

1. daß sämtliche Zellen einer fermentativ mutierenden Kultur von einheitlicher Beschaffenheit sind und unter geeigneten Bedingungen in kurzer Zeit gegenüber bestimmten Zuckern oder Alkoholen ein Gärungsvermögen entwickeln, das sie vorher nicht besessen haben;
2. daß der Übergang der Kultur und damit der sie zusammensetzenden Zellen vom gärungsinaktiven zum gärungsaktiven Zustand nicht ein plötzlicher, sprunghafter ist, sondern kontinuierlich über zeitlich erfaßbare Zwischenstufen verläuft.

Es ist richtig, daß man bei Verarbeitung von mutierenden Kulturen sowohl nach dem Plattenverfahren als nach der Schüttelkultur den Eindruck gewinnen muß, daß zweierlei Zellen in der Kultur vorhanden sind, wobei die zur Vergärung des fraglichen Zuckers befähigten nur einen verschwindend kleinen Prozentsatz der Gesamtmasse auszumachen scheinen. Aber, so sagte ich in der erwähnten Arbeit, « dieser Eindruck täuscht, und darin liegt die Quelle zahlreicher Irrtümer.

welche bei der Deutung der verschiedenen Erscheinungen im Gebiete der Bakterienmutation unterlaufen sind ». Der Irrtum, dem die meisten Autoren von Massini bis Kristensen verfallen sind, bestand darin, anzunehmen, daß in einer Kolonie auf festem Nährboden, in welcher sich eine gewisse Zahl, z. B. 20 Sekundärkolonien (« Knöpfe ») gebildet hatten, 20 Zellen unter den Millionen oder Milliarden, welche die Kolonie zusammensetzten, zur Mutation befähigt waren und eine Nachkommenschaft lieferten (eben die Sekundärkolonien); die sich durch eine neue Eigenschaft von der Bakterienmasse der Mutterkolonie unterschied. Aus meinen Versuchen mit *Bact. imperfectum*, von dem ich Aussaaten in Schüttelkulturen auf Saccharoseagar machte, ging aber klar hervor, daß die Zahl 20 der Sekundärkolonien nicht dem Prozentsatz der mutationsfähigen Zellen entspricht, sondern nur die Zahl der Keime bedeutet, die sich den ungünstigen Bedingungen der dichten Aussaat durch Entwicklung des Saccharosevergärungsvermögens zu entziehen vermochten. Säte ich 10mal weniger Keime in dieselbe Nährbodenmenge, so waren die ungünstigen Bedingungen um das 10fache verbessert, was zur Folge hatte, daß wiederum 20 Keime (nicht etwa nur 2, wie nach der vorgenommenen Verdünnung der Aussaat erwartet werden konnte) das in ihnen latent vorhandene Vermögen zur Saccharosevergärung entwickeln konnten. Eine weitere Verminderung der Aussaatmenge um das 10fache verbesserte die Bedingungen zur Entfaltung der möglichen physiologischen Leistungen wiederum um das 10fache, so daß jetzt das Verhältnis von saccharosevergärenden zu saccharosenichtvergärenden Zellen zugunsten der erstern schon gewaltig verschoben war, und schließlich wurde bei einer Aussaat von nur etwa 20 Zellen der saccharosenichtvergärenden Ausgangskultur beobachtet, daß sämtliche gewachsenen Kolonien, wenn sie im Alter von einigen Tagen geprüft wurden, als entschiedene Saccharosevergärer angesprochen werden konnten. Die sogenannte Mutationsrate hatte also je nach den Versuchsbedingungen alle Werte von vielleicht 0,0001 % bis 100 % angenommen. Nun können die Entwicklungsbedingungen bei dichter Aussaat in einer Schüttelkultur den Entwicklungs- und Eigenschaftsentfaltungsbedingungen der einzelnen Zellen in einer Bakterienkolonie zwangslos an die Seite gestellt werden, und damit ist das eindrucksvolle Bild der immer in beschränkter Zahl vorhandenen Sekundärkolonien (« Knöpfe ») in einer Mutterkolonie befriedigend erklärt.

An die Seite der näher besprochenen Fälle des *Bact. coli mutabile* und des *Bact. imperfectum* können die von Riethmüller-Fehrbach als Mutationen bezeichneten *Sorbosevergärungen* durch *Paratyphus-B*-Bakterien und gewisse *Dysenterie*-Bakterien gestellt werden. Sie bilden vollkommene Analogien zu den erstern, d. h. sie zeigen gegenüber Sorbose genau das Verhalten wie jene gegenüber Laktose bzw. Saccharose. Auf Sorbose-Endoagar bilden sich auch « Knöpfe », und die

Umwandlung vom Sorbosenichtvergärer zum Sorbosevergärer vollzieht sich im flüssigen Sorbosenährboden im Laufe von 10—12 Tagen. Analoge Fälle sind in der Literatur in großer Zahl zu finden. Sie stellen in ihrer Gesamtheit einen wohlcharakterisierten Typus dar, dessen hervorstechendstes Merkmal das Auftreten von Sekundärkolonien innerhalb von primären Mutterkolonien ist, welche auf festem Nährboden gewachsen sind. Das Auftreten von Sekundärkolonien war seinerzeit überhaupt der Grund zur Entdeckung des eigenartigen Spaltungsvorganges und dient auch heute noch als sicheres Kennzeichen einer Eigenschaftsänderung, insofern bei der Impfung des Nährbodens von einer Zucht in reiner Linie ausgegangen wurde.

VI. Dissoziation im erweiterten Sinn.

Obwohl die große Mehrzahl auffallender Eigenschaftsänderungen bei Bakterien dem im vorigen Abschnitt näher geschilderten Typus angehört, wäre es nicht gerechtfertigt, den Begriff der Dissoziation auf diesen Typus zu beschränken. Es läßt sich ohne weiteres einsehen, daß auch da, wo Sekundärkolonien nicht oder noch nicht in Erscheinung getreten sind, schon tiefgreifende Änderungen im Innern der Kolonie sich abgespielt haben können, was bei Verarbeitung der scheinbar homogenen Kolonie zum Zwecke der Trennung der einzelnen Keime zum Ausdruck kommen würde. Ein zur Dissoziation neigender Stamm wird auch in flüssiger Kultur bei schrittweiser Prüfung durch das Plattenverfahren oder das von mir an seiner Stelle empfohlene Ausstrichverfahren (1939) die fortschreitende Eigenschaftsänderung unzweifelhaft erkennen lassen. Bemerkenswerte Ergebnisse sind von seiten medizinischer Bakteriologen mitgeteilt worden, nach welchen bei Stämmen gewisser pathogener Bakterien, an deren Reinheit nicht gezweifelt werden konnte, die einzelnen, auf Plattenkulturen gewachsenen, völlig gleichartigen Kolonien ein sehr verschiedenes Verhalten hinsichtlich der serologischen Reaktionen zeigten. Daraus ist zu entnehmen, daß Dissoziation auch da vorliegen kann, wo nicht augenfällige Merkmale, wie Änderungen im Aussehen der Kolonien, in der Gasbildung oder Säurebildung auf eingetretene Eigenschaftsänderungen des Organismus hinweisen. Damit ist gleichzeitig gesagt, daß Dissoziationen bei Bakterien und bei Mikroorganismen überhaupt viel häufiger sind, als bei lediglicher Berücksichtigung der bekannten äußerlichen Merkmale angenommen werden könnte.

An dieser Stelle sei auch die Möglichkeit erwähnt, daß eine dissoziative Spaltung oder Eigenschaftsänderung der Beobachtung entgehen kann, weil in einer großen Masse nicht veränderter Zellen nur eine einzige oder vereinzelte Zellen eine Eigenschaftsänderung erlitten

haben. Dieses Vorkommnis scheint auf den ersten Blick im Widerspruch zu stehen mit der von mir im Abschnitt V nachdrücklich hervorgehobenen Feststellung, daß in einer mutierenden bzw. dissoziierenden Kultur sämtliche Zellen das Vermögen besitzen, eine bestimmte Eigenschaftsänderung, im dort beschriebenen Falle des *Bact. imperfectum* die Erwerbung des Saccharosevergärungsvermögens, zu äußern. Daran ist nicht zu zweifeln, und die Feststellung gilt auch für *Bact. coli mutabile* wie für die von Riethmüller-Fehrbach benützten *Paratyphus-B-* und *Dysenterie*-Stämme sowie für alle analogen Fälle. Das wohl zu Beachtende und Wesentliche bei diesen Versuchen ist, daß in jedem einzelnen Fall mit Reinkulturen, also mit Populationen gleichartiger Zellen gearbeitet wurde. Es ist keineswegs verwunderlich, daß gerade wegen dieser Gleichartigkeit sämtliche dieser Zellen die Fähigkeit besitzen, in geeignet beschaffenen Nährböden ein Gärungsvermögen gegenüber ganz bestimmten Substanzen zu entwickeln. Diese Fähigkeit ist eine Eigenschaft der betreffenden Organismen wie irgendeine andere, z. B. die Beweglichkeit oder die Farblosigkeit, und sie scheint mit mindestens derselben Beharrlichkeit an den unzähligen Generationen zu haften wie die zuletzt erwähnten Eigenschaften, mit andern Worten: die Eigenschaft der Entwicklung eines ganz bestimmten Gärungsvermögens unter geeigneten Umweltbedingungen, oder, was dasselbe ist, ein bestimmt gerichtetes Dissoziationsvermögen ist in hohem Maße erblich. Als Beleg für diese Feststellung kann die Tatsache dienen, daß bei einzelnen Organismen das bestimmt gerichtete, also spezifische Dissoziationsvermögen als das zuverlässigste differentialdiagnostische Merkmal erkannt wurde, um diese von ihren nächsten Verwandten zu unterscheiden. Unter natürlichen Verhältnissen haben wir es nicht mit homogenen Populationen zu tun wie beim Arbeiten mit Reinkulturen im Laboratorium, so daß nur der Zufall die als Beispiele herangezogenen Organismen als Bestandteile eines Keimgemisches uns in die Hand spielen kann. Gelingt die Isolierung eines Organismus vom genannten Typus, dann ist das weitere Arbeiten mit der « Kultur » den von mir früher dargelegten Verhältnissen unterworfen, d. h. alle Zellen der Kultur werden das in Frage kommende spezifische Gärungsvermögen unter richtig gewählten Bedingungen entwickeln. Der Ursprung des ersten *Bact. coli mutabile*, des ersten *Bact. imperfectum*, des ersten *Paratyphus B* usw. betrifft eine Frage der Abstammungslehre, deren Beantwortung in dem Maße mit Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden kann, als es gelingt, Umwandlungen dauerhaften Charakters einzelner Bakterienarten in andere durchzuführen. Der Weg dahin dürfte, wie Hadley betont, in einem vertieften Studium der Dissoziationsvorgänge vorgezeichnet sein.

VII. Ursachen und Sinn der Dissoziation.

Soweit in bezug auf Eigenschaftsänderungen bei Bakterien einmal die Auffassung bestanden hat, daß solche Änderungen aus « inneren » und « äußern » Gründen stattfinden können, darf sie als längst verlassen bezeichnet werden. Wir kennen heute eine Reihe von Umständen und Faktoren, welche das Auftreten von Dissoziationserscheinungen der verschiedensten Art auslösen und befördern, so daß keine Notwendigkeit zur Annahme « innerer » Ursachen besteht. Eine absolute Verneinung der Möglichkeit von Eigenschaftsänderungen bei Bakterien « aus inneren Gründen » soll damit nicht ausgesprochen sein. Bevor auf die in Frage kommenden Anreize eingetreten werden soll, wäre darauf hinzuweisen, daß gerade bei den wiederholt erwähnten typischen Fällen, nämlich bei den sogenannten mutierenden Kulturen, die Mutation bzw. Dissoziation gar keine besondere Förderung nötig hat, insofern der richtige Nährboden mit dem in Frage kommenden spezifischen Gärsubstrat vorhanden ist. Zutreffendenfalls haben z. B. *Bact. coli mutabile* oder *Bact. imperfectum* nicht nur keinen besondern Anreiz nötig, sondern sie können gar nicht verhindert werden, das Gärungsvermögen gegenüber *Laktose* bzw. *Saccharose* zu entwickeln. Dieser Sachverhalt spielt wahrscheinlich auch bei einem Teil der Faktoren eine Rolle, welche als Förderungsmittel für die Auslösung von Dissoziationserscheinungen betrachtet werden. Sie sollen im folgenden kurz Erwähnung finden.

Alte Bakterienkulturen, und zwar sowohl feste als flüssige, gelten seit langem als Fundstelle für dissoziative Spaltungen. Auf festen Nährböden verraten sich diese als « Knopfbildungen », auf flüssigen muß durch besondere Untersuchungen das Vorhandensein von verschiedenen beschaffenen Keimen nachgewiesen werden.

Erhöhung der normalen Züchtungstemperatur soll (nach Hadley) schon 1890 bei Versuchen mit Diphtheriebakterien in den Händen von Roux und Yersin Eigenschaftsänderungen erzeugt haben, die heute als Dissoziation bezeichnet werden müßten.

Besondere Zusammensetzung des Nährbodens hat sich schon in verschiedener Weise als wirksam erwiesen. Im Hinblick auf die mitgeteilten Erfahrungen betreffend die Bedeutung von Laktose, Saccharose und Sorbose läßt sich voraussehen, daß eine systematische Variierung der Nährböden unter Verwendung weiterer Kohlehydrate und anderer der Gärung zugänglicher Substanzen die Auffindung neuer dissozierender Stämme erleichtern muß. Hierher gehören z. B. die als « funktionelle Anpassungen » bezeichneten Befunde von A. C. Thaysen (1911), welcher verschiedene neue Fälle beschrieb, die in den Kreis des *Bact. coli commune* und des *Bact. imperfectum* gehören. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Wirkung, welche ein Zusatz von Harnstoff zu den gewöhnlichen Nährböden auf die Entwick-

lung von *Bact. coli* hat. Offenbar unter dem Einfluß von Dissoziationsvorgängen treten ganz ungewohnte Koloniestrukturen auf und in Verbindung damit von der Norm stark abweichende Bakterienformen. Diese von verschiedenen Autoren beschriebenen Vorkommnisse sind von mir (1940) bestätigt worden (Tafel, Phot. 2). Als Sonderfall hinsichtlich der Zusammensetzung des Nährbodens ist die sog. Zuckerreihe nach Orla-Jensen (1919) zu nennen. Es handelt sich dabei um ein System zur Prüfung von Bakterien (im besondern Milchsäurebakterien) auf fermentative Leistung. Zu einer die nötigen Stickstoffverbindungen und Mineralsalze enthaltenden Grundlösung werden der Reihe nach verschiedene Zuckerarten und höhere Alkohole gefügt. Nach Impfung mit dem zu prüfenden Organismus werden die Versuchsgläschen bei der Optimaltemperatur zur Beobachtung aufgestellt. Die Vergärung der einzelnen Substanzen macht sich durch Säurebildung bemerkbar, die auf verschiedene Weise bestimmt werden kann. Der Organismus befindet sich dabei in vereinzelt Gläschen in Kontakt mit einer Substanz, die er vergären kann und die ihm daher als Energiequelle dient; in andern Gläschen sind wohl auch vergärbare Substanzen vorhanden, die er aber mangels der nötigen Hilfsmittel (Enzyme) nicht anzugreifen vermag. Die Ordnungsnummern der vergorenen Substanzen, z. B. 7, 8, 13, 14, liefern ein für den Organismus charakteristisches Zahlenbild, das wir als *Gärungssymbol* bezeichneten. Dieses ist indessen eine nur bedingt konstante Größe. Es kommt nämlich vor, daß eine Substanz, z. B. 9, die zuerst nicht angegriffen wurde und also im Gärungssymbol nicht vertreten war, nach einiger Zeit doch unter Säurebildung zerlegt wird, was eine Erweiterung des Gärungssymbols und damit das Auftreten einer neuen Eigenschaft des Organismus bedeutet. Untersucht man den Inhalt des betreffenden Gläschens, so kann man Zellen mit dem neuen Gärungsvermögen und meist auch noch solche mit den alten unveränderten Eigenschaften finden. Es ist anzunehmen, daß sämtliche Zellen die Fähigkeit hätten, ein Gärungsvermögen gegenüber der Substanz 9 zu entwickeln, aber je nach Vorleben und Vitalität in zeitlich verschiedenen Abständen. Daß solche neu erworbene Fähigkeiten früher oder später wieder verloren gehen können, wurde weiter oben (S. 285) erwähnt.

Antiseptische Substanzen in passenden Konzentrationen gelten seit langer Zeit als Reizmittel zur Auslösung von Dissoziationen, ebenso gewisse Farbstoffe sowie bestimmte Salze, z. B. das oft zu diesem Zwecke verwendete Lithiumchlorid.

Vom medizinischen Standpunkt ist die Einwirkung von Immunsérum auf die respektiven pathogenen Bakterien von besonderem Interesse. Nach Hadley besteht die Folge der Einwirkung im allgemeinen in der Überführung der virulenten Kulturen vom S-Typus in solche vom R-Typus mit veränderten antigenen Eigenschaften, verminderter Viru-

lenz und leichter Zugänglichkeit für Phagozytose. Da diese Änderungen nicht nur im Reagenzglas, sondern ohne Zweifel auch im lebenden, infizierten Organismus vor sich gehen, eröffnen sich mit dem vertieften Studium der Dissoziationsvorgänge neue Perspektiven für die Erklärung der Wirkung von Immunsera und für die Immunotherapie überhaupt.

Überblickt man die vorstehend aufgeführten Umstände, welche für das Auftreten von Dissoziationsvorgängen als begünstigend befunden wurden, so erkennt man sofort, daß es sich dabei durchwegs um nicht optimale, die Entwicklung des Organismus irgendwie hemmende Bedingungen handelt. Im zuerst angeführten Fall der alten Kulturen ist es einerseits die Verengung des Lebensraumes für die einzelne Zelle infolge der ins Ungemessene angewachsenen Gesamtkeimzahl, andererseits die Anhäufung von schädlichen Stoffwechselprodukten, welche einen ungünstigen Einfluß und damit einen Anreiz zur Abwehr desselben ausüben müssen. Diese Abwehr besteht darin, daß einzelne oder sämtliche Zellen, die unter den verschlechterten Lebensbedingungen eine hinreichende Vitalität bewahrt haben, sich in Organismen mit neuen Eigenschaften umwandeln, um den Kampf mit den feindlichen Umweltfaktoren, dem sie in alter Gestalt nicht mehr gewachsen sind, mit neuen Hilfsmitteln wirksam fortzusetzen. Die Dissoziation, deren Wesen in der Veränderungsmöglichkeit der verschiedenartigsten Eigenschaften besteht, liefert somit dem unter ungünstigen Lebensverhältnissen leidenden Mikroorganismus die Mittel, sich zu behaupten und durch seine zweckmäßiger ausgestattete Nachkommenschaft den Untergang der « Kultur » wenn nicht zu verhindern, so doch mindestens hinauszuschieben. Besonders deutlich tritt die wohltätige Wirkung der Dissoziation im Fall der ungünstigen Zusammensetzung des Nährbodens hervor, wie er für bestimmte Gärungserreger in einzelnen Gliedern der Orla-Jensenschen Zuckerreihe zum Ausdruck kommt, nämlich da, wo der Organismus außer den Nährstoffen der Grundlösung nur ein Kohlehydrat vorfindet, zu dessen Vergärung er zunächst nicht befähigt ist. Nun tritt, soweit seine innere Organisation dem nicht im Wege steht, die Dissoziation in Funktion, das heißt die für die Vergärung des betreffenden Kohlehydrats notwendige Enzymproduktion wird entwickelt und damit das Kohlehydrat dem Lebensprozeß des Organismus dienstbar gemacht. In gewissem Sinne ähnlich liegen wohl die Verhältnisse bei den andern Umständen und Faktoren, welche das Auftreten der Dissoziation begünstigten.

Nach dem Gesagten kann die Frage nach Sinn und Bedeutung der Dissoziation dahin beantwortet werden, daß wir in ihr ein Mittel zu erblicken haben, welches die Mikroorganismenzelle instand setzt, schädliche Einflüsse abzuwehren, bzw. auszuschalten und so den Kampf mit feindlichen Umweltfaktoren aussichtsvoller zu gestalten.

Es ist vielleicht aufgefallen, daß wir oben unter den die Dissoziation begünstigenden Umständen alte Kulturen in den Vordergrund

stellten und das Auftreten der Dissoziation wenigstens zum Teil mit der starken Anhäufung von Zellen in Zusammenhang brachten. Andererseits haben wir früher (S. 290) darauf hingewiesen, daß gerade bei den typischen Dissoziationsfällen, wie sie im Verhalten von *Bact. coli mutabile*, *Bact. imperfectum* und *Paratyphus B* vorliegen, schwache Aussaaten in Schüttelkulturen, welche nur eine beschränkte Zahl von Kolonien liefern, den Übergang vom Nichtvergärer zum Vergärer eines spezifischen Zuckers in ausgeprägter Weise zeigen. Die Erklärung dieses anscheinenden Widerspruches kann wie folgt gegeben werden: die drei genannten Bakterienarten befinden sich im Zustand der Bereitschaft zur Entwicklung des spezifischen Enzymapparates und setzen die Enzymproduktion, spärliche Kolonienzahl vorausgesetzt, unter den anaeroben Verhältnissen der Schüttelkulturen beim Kontakt mit dem betreffenden Zucker sofort in Funktion. Es dauert meist eine Reihe von Tagen, bis das Maximum der Enzymproduktion erreicht ist. Eine dichte Aussaat der drei genannten Bakterien hingegen kann die Entwicklung der spezifischen Enzyme nur hemmen und in keiner Weise fördern. Dagegen ist die dichte Aussaat wie überhaupt die starke Häufung von Bakterienzellen in flüssigen Nährböden oder von Bakterienkolonien in festen Nährböden ein erfahrungsgemäß wirksames Mittel, um ein den Zellen eventuell innewohnendes latentes Gärungsvermögen gegenüber einem bestimmten Kohlehydrat in einzelnen besonders disponierten Zellen zu wecken, was die Entstehung von Sekundärkolonien (« Knöpfe ») zur Folge hat. Zur Verdeutlichung dieser Verhältnisse kann man sich vorstellen, daß ein Gärungsorganismus, z. B. ein Vertreter der coli-Gruppe zu einem bestimmten Zucker, z. B. Saccharose, in folgenden Verhältnissen stehen kann:

1. Der Organismus ist mit den für Saccharosevergärung nötigen Enzymen ausgerüstet und vergärt diesen Zucker in einem passend zusammengesetzten Nährboden glatt.
2. Der Organismus besitzt den für prompte Saccharosevergärung nötigen Enzymgehalt noch nicht, ist aber mit der Bereitschaft ausgestattet, bei der Fortpflanzung im spezifischen Nährboden die Enzymproduktion schrittweise zu entwickeln.
3. Der Organismus wird durch im Nährboden vorhandene Saccharose in keiner Weise beeinflußt. Seine innere Organisation ist mit der Entwicklung der für Saccharosevergärung notwendigen Enzyme unvereinbar; er kann demnach Saccharose unter keinen Umständen vergären.

Diesen drei Möglichkeiten wäre eventuell eine vierte mehr hypothetischer Natur an die Seite zu stellen. Die Berechtigung dazu stützt sich auf die Annahme, daß die Bereitschaft zur Entwicklung eines bestimmten Gärvermögens im Sinne von These 2 bei gewissen Organismen als vorhanden gelten kann, während sie bei andern unter dem Einfluß

des spezifischen Gärstoffes erst geweckt werden muß. Den letztern Vorgang kann man sich als eine Umorganisation des Zellplasmas vorstellen, die eine gewisse Zeit erfordert und mit der Bereitschaft zur Entwicklung der in Frage kommenden Enzyme ihren Abschluß findet. Die tatsächliche Grundlage für eine solche Annahme wäre darin zu erblicken, daß für gewisse Neugärungen die dazu nötige Enzymproduktion nachweislich sofort einsetzt, während in andern Fällen bis zum Beginn der Enzymproduktion eine mehr oder weniger lange Zeit verstreicht.

Zusammenfassung.

1. Die einzelligen Bakterien, bei denen sich wie bei den Angehörigen des Pflanzen- und Tierreiches auf Grund der übereinstimmenden Eigenschaften eine Anzahl sog. Arten unterscheiden lassen, folgen bei der Fortpflanzung denselben Grundregeln wie die höher organisierten Wesen, d. h. die Nachkommen zeigen im allgemeinen die Eigenschaften der Eltern und Vorfahren, sind aber unter sich selten genau gleich.
2. Die Ursache der Übereinstimmung zwischen Vorfahren und Nachfahren wurde bei den höhern Organismen in der Weitergabe der jedem Individuum eigentümlichen Erbinheiten oder Gene erkannt, die ihren Sitz in den Chromosomen des Zellkerns haben. Die Gesamtheit der Gene macht den Genotypus aus, welcher zusammen mit den Umweltfaktoren den Phaenotypus des Individuums bestimmt. Die nach heutiger Kenntnis kernlosen und darum auch chromosomenlosen Bakterien halten gewisse für sie charakteristische Eigenschaften bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung ebenso hartnäckig fest wie die höhern Organismen. Die Annahme einer dem Genotypus der höhern Organismen entsprechenden Erbmasse, vielleicht sogar von Genen, ist also auch für die Bakterien nicht von der Hand zu weisen. Mit um so mehr Grund kann man auch bei den Bakterien von einem Phaenotypus sprechen.
3. An Stelle der Kreuzung, welche bei den sich geschlechtlich vermehrenden Organismen eine unerschöpfliche Quelle der Variabilität bildet, tritt bei den Bakterien die Dissoziation, unter welcher man eine sehr häufig in Erscheinung tretende Eigenschaftsänderung versteht, welche nach allen möglichen Richtungen erfolgen kann, unter welchen ein Mikroorganismus der Betrachtung zugänglich ist: zell- und populationsmorphologisch (kulturell), physiologisch, pathologisch, serologisch usw. Änderungen in bestimmter Richtung gehen im allgemeinen korrelativ mit Änderungen in anderer Richtung vor sich.
4. Bezüglich der Zugehörigkeit der bakteriellen Dissoziation zu den aus der allgemeinen Vererbungslehre bekannten Kategorien der

Variabilität kommen in Frage Modifikation und Mutation. Während die früher beschriebenen Fälle von Dissoziation von den Autoren meistens als Mutation bezeichnet wurden, ist man heute mehrheitlich der Auffassung, daß es sich dabei um Modifikationen handelt, und zwar im besondern um alternative Modifikationen. Die Tatsache, daß die Bakterien eine gut charakterisierte Organismenklasse eigener Prägung bilden, und daß daher auch die bei ihnen auftretenden Modifikationen einem besonderen Typus angehören, läßt für diese den Weitergebrauch der Bezeichnung « Dissoziation » gerechtfertigt erscheinen.

5. Die verschiedenen Umstände, welche das Auftreten von Dissoziationen begünstigen, lassen deutlich erkennen, daß es sich bei diesen um Anpassungen handelt. Diese Anpassungen sind ein Mittel, welches die Bakterienzelle instand setzt, schädliche Einflüsse abzuwehren bzw. auszuschalten, und so den Kampf mit feindlichen Umweltfaktoren aussichtsvoller zu gestalten.

Literatur.

- Burri, R., 1910: C. f. Bakt., II. Abtg. **28**, 321.
— 1939: Landw. Jahrb. der Schweiz **192**.
— 1940: Ber. Schweiz. Bot. Ges. **51**, 96.
— 1941: Mitt. Schweiz. Gesundheitsamt **32**, 1.
— 1941: Beihefte z. Schweiz. Bienenztg. **1**, 1.
— und Elser, E., 1941: Landw. Jahrb. der Schweiz **176**.
— und Kollmann, H., 1941: Landw. Jahrb. der Schweiz **407**.
Enderlein, G., 1925: Bakterien-Cyclogenie (Gruyter, Leipzig).
Hadley, Ph., 1927: Journ. Inf. Dis. **40**, 1—312.
Jollos, V., 1924: C. f. Bakt., I. Abtg., Orig. **93**, 22.
Koblmüller, L. O., 1937: C. f. Bakt., I. Abtg., Orig. **139**, 270.
Kristensen, M., 1940: Acta Path. et Microb. Scand. **17**, 193.
Kühn, A., 1939: Quelle & Meyer, Leipzig.
Lewis, J. M., 1934: Journ. of Bact **28**, 619.
Löhnis, F., 1921: Mem. Nat. Academy of Science, Wash. **16**, Sec. Mem. 1.
Massini, R., 1907: Arch. f. Hygiene **61**, 250.
Mellon, R. R., 1925: Journ. of Bact. **10**, 584.
Neißer, M., 1906: C. f. Bakt., I. Abtg., **38**, Beiheft 98.
Orla-Jensen, S., 1919: Lactic Acid Bacteria, Kopenhagen.
Plate, L., 1932: Vererbungslehre, 2. Aufl., Bd. I (Fischer, Jena).
Riethmüller-Fehrbach, M., 1941: C. f. Bakt., I. Abtg., Orig. **147**, 438.
Thaysen, A. C., 1911: C. f. Bakt., I. Abtg., Orig. **60**, 1.
Toenniessen, E., 1922: Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- und Vererbungslehre **29**, 16.
-