mit dem Selektionsproblem nicht heute schon etwas überlebt, zu spät, im Grunde schon zwecklos ist.

Denn die Deszendenztheorie, die damals verteidigt werden musste mit allen Mitteln, sie ist heute die unbeschränkte Herrscherin im Reiche der biologischen Wissenschaften. Wir brauchen nicht mehr zu fürchten, sie zu verlieren, auch wenn wir an die Allmacht der Selektion nimmermehr glauben wollen, auch wenn wir den Kampf ums Dasein in etwas anderem Lichte sehen als die nächstvordere Forschergeneration.

Wir dürfen uns frei fühlen und unbeschwert — das was an echten Werten die Naturwissenschaft des letzten Halbjahrhunderts errungen, die neue Blüte seit Darwin, das kann uns nicht mehr genommen werden und das nehmen auch wir ihr nicht. Auch dann nicht, wenn wir manchen Auswüchsen der Selektionstheorie entgegentreten, auch dann nicht, wenn wir hinter Fragen, die beantwortet schienen, wieder das alte, peinliche Fragezeichen setzen.

Auch Zurückgehen kann ein Fortschritt sein, wenn es das Zurückgehen von einem Irrtum war. Und ein Fragezeichen an richtiger Stelle kann tieferes Wissen sein als eine irrige Antwort.

Über Vererbung und Variabilität bei Bakterien.

Ein Beitrag zur Entwicklungslehre.

Zusammenfassende Darstellung der eigenen experimentellen Untersuchungen.

Von Dr. Erich Toenniessen,
Privatdozent für innere Medizin, Oberarzt der medizinischen Klinik.
Aus der medizinischen Klinik zu Erlangen (Direktor: Geh. Hofrat Penzoldt).

Robert Koch hatte im Jahre 1878 durch Anwendung neuer Methoden den Beweis erbracht, dass das Reich der Mikroben aus verschiedenen Arten besteht, die in ihren Eigenschaften konstant, artfest sind. Die Lehre von der Beständigkeit der verschiedenen Bakterienarten wurde durch ihn begründet und gelangte zunächst zur uneingeschränkten Geltung. Bald aber zeigte sich durch Anwendung der gleichen Methoden, dass innerhalb der Artfestigkeit eine sehr weitgehende Variabilität besteht. Eine außerordentliche Zahl von Arbeiten beschäftigte sich mit dieser Frage; nur einige seien angeführt, um den Gang der Forschung kurz darzulegen. G. Hauser war wohl der erste, der Variabilitätserscheinungen einwandfrei nachwies (1885) und eine Bresche in das starre Dogma legte. Später beschäftigte sich Kruse ausführlicher mit den Erscheinungen der Variabilität und stellte in weitergehendem Maße Versuche über die Vererbung der erzielten Abänderungen an (1891). Neisser und Massini führten den von de Vries (1901) geschaffenen Begriff der Mutation in die Bakteriologie ein (1905) und gaben die

Anregung zu mehreren Arbeiten auf diesem etwas enger begrenzten Gebiete. Die Gesichtspunkte der allgemeinen, in ihrem jetzigen Stande noch sehr jungen Vererbungslehre wurden jedoch erst in den letzten Jahren auf die Bakterien angewendet. Dies geschah hauptsächlich durch Beijerinck, Baerthlein, Eisenberg und den Verfasser.

Die Bakterien sind in mancher Beziehung sehr geeignet zu Vererbungs- und Variabilitätsversuchen. Zunächst sind sie leicht als erblich-einheitliches Material, als „reine Linie“ zu gewinnen. Die Generationen folgen sehr rasch aufeinander, so dass in kurzer Zeit eine große Zahl von Generationen überblickt werden kann. Die Lebensbedingungen sind sehr einfach: die Bakterien sind daher die am leichtesten zu züchtenden Lebewesen, an denen sich die Einwirkung äußerer bekannter Reize durch die Erscheinungen der Variabilität und Vererbung beobachten lässt. Man kann verhältnismäßig intensive Einflüsse zur Herbeiführung der Variationen anwenden, ohne dass die Vitalität geschädigt wird. Dass die Bakterien wegen ihres einfachen morphologischen Verhaltens und der anscheinenden Einfachheit ihrer sonstigen sichtbaren Eigenschaften sich schlecht zur Beobachtung von Variabilitätserscheinungen eignen, wie schon behauptet wurde, ist nicht zutreffend; im Gegenteil sind sie zu sehr auffallenden und vielseitigen Abänderungen befähigt.

Der Verfasser wurde durch eine zunächst unwillkommene Beobachtung veranlasst, sich an dieser Forschung zu beteiligen. Bei dem Versuch, den im folgenden erwähnten pathogenen Bakterienstamm rein zu gewinnen, fanden sich bei der Kultivierung auf dem Schrägagar stets wieder Teile des Bakterienrasens, welche sich in ihrem Aussehen von dem übrigen weitaus größeren und typischen unterschieden und sich aus morphologisch stark abweichenden Individuen zusammensetzten. Diese atypischen Teile wurden zunächst für eine Verunreinigung der Kultur gehalten, obwohl sie auch nach den Tierpassagen immer wieder auftraten, bis sich endlich ergab, dass sie unter bestimmten Bedingungen ganz gesetzmäßig aus dem Typus entstanden. Es handelte sich also um eine Variation und zwar, wie Variabilitäts- und Vererbungsversuche ergaben, um eine Mutation. Im Laufe der ziemlich langwierigen Versuche wurden noch zwei andere Variationsformen beobachtet. Die Ergebnisse sind in mehreren Mitteilungen beschrieben. Als ich die einzelnen Variationsformen nacheinander genau untersuchte, fand ich, dass jede neu aufgefundene Variation auch für die vorher gewonnenen Resultate neue Gesichtspunkte ergab und dass die Eigentümlichkeiten der einzelnen Variationsformen erst durch ihre Gegensätze zu den anderen Variationen klar erkannt werden können. Aus diesem Grunde scheint mir eine zusammenfassende Darstellung meiner Befunde nicht überflüssig.

Allgemein-biologische Grundbegriffe.

Einige allgemein-biologische Grundbegriffe seien insoweit vorausgeschickt, als sie für die Beurteilung der experimentell aufgefundenen Tatsachen in Betracht kommen. Es ist dies notwendig, um meine Auffassung der Befunde zu begründen und auch um die angewendete Nomenklatur klarzustellen. Die Nomenklatur der Vererbungsforschung ist leider durchaus nicht einheitlich. Wenn ich außerdem auch auf einige Fragen kurz eingegangen bin, die zu meinen Befunden nicht in unmittelbarster Beziehung stehen, so geschah dies einerseits, weil ich eine kurze kritische Zusammenstellung dieser Fragen in Beziehung zu neuen Befunden schon durch die in der Vererbungslehre herrschende Divergenz der Meinungen für genügend begründet halte, andererseits weil sich bei dem Durchdenken meiner Befunde auch einige z. T. neue Anregungen allgemein-biologischer Art ergeben haben.

Der Artbegriff. Die „reine Linie". Die Vererbungsforschung befasst sich mit den Gesetzen der Beständigkeit und Veränderlichkeit der Arten, ihre Folgerungen haben den Artbegriff zum Gegenstand. Bei dem Versuch, sich über den Artbegriff eine klare Vorstellung zu bilden, hat man zwei Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Die Systematik fasst auf Grund der unmittelbaren Beobachtung den Artbegriff morphologisch-physiologisch und bezeichnet — wobei ich mich besonders an Plate's Definition halte — als Art jede Vielheit von Individuen, die in ihren sichtbaren Eigenschaften innerhalb eines gewissen Spielraumes gleich sind, sich untereinander fortpflanzen und deren Nachkommen wiederum in einem gewissen Spielraum die gleichen Eigenschaften wie die Eltern besitzen. Dagegen ist der Begriff der „natürlichen Art" ein genetischer und in der Deszendenztheorie begründet. Wir nehmen an, dass die jetzigen Arten sich aus anderen Arten, sogen. Vorstufen, entwickelt haben und zwar, dass verwandte Arten aus gemeinsamen Vorstufen entstanden sind. Wir bezeichnen demnach als natürliche Art jede Generationsfolge von Individuen, die sich früher oder später von einer solchen gemeinsamen Vorstufe abgespalten und eine selbständige Entwicklungsrichtung eingeschlagen hat — oder kürzer gesagt: eine genetische Einheit von Individuen. Es ist ohne weiteres einleuchtend, dass als Endprodukte der phylogenetischen Entwicklung unter dem Einfluss ähnlicher Außenbedingungen viele äußerst ähnliche natürliche Arten entstehen konnten, welche in morphologisch-physiologischer Beziehung kaum zu trennen sind und demgemäß nur eine einzige systematische Art bilden. Die systematische Art schließt also, wie besonders de Vries und Johannsen betont haben, ein Gemenge natürlicher Arten ein. Sie stellt eine Kollektivart dar, deren Abgrenzung gegen andere Arten ohne eine gewisse Willkür gar nicht möglich ist.

Bei sexuell sich fortpflanzenden Arten wird der Artbegriff noch weiter kompliziert durch die Möglichkeit der Kreuzung mit verwandten natürlichen Arten; die Generationsfolge bleibt also nicht einheitlich in sich geschlossen und es kommt dadurch zur Entstehung komplizierter Polyhybride. Der Artbegriff lässt sich hier also auch durch Verwendung deszendenztheoretischer Gesichtspunkte nicht scharf umgrenzen (Plate), so dass er bei vielen höheren Arten nur systematisch, etwa nach der Definition Plate's noch am schärfsten zu präzisieren ist.

Bei den asexuellen Arten, wie den Bakterien, lässt sich dagegen der Begriff der natürlichen Art aufrecht erhalten: denn bei diesen ist eine Kreuzung verwandter Arten unmöglich und die natürlichen Arten bleiben vom Zeitpunkt ihrer Entstehung an in sich geschlossen.

Die Erkenntnis, dass die Arten der Systematik zum mindesten ein Gemenge vieler natürlicher Arten, bei den sexuellen Arten oft sogar eine außerordentlich komplizierte Kreuzung natürlicher Arten enthalten, ist für die Methodik der experimentellen Variabilitätsforschung von fundamentaler Bedeutung. Denn es ist klar, dass wir zum Studium der Veränderlichkeit einer Art erblich einheitliches Material verwenden müssen, da sonst eine anscheinend experimentell erzielte Veränderung durch Eigenschaften einer anderen beigemischten Art (bei Bakterien durch eine sogen. „Verunreinigung" der Kultur) oder bei den Polyhybriden der höheren Arten auf ungleicher Vererbung einer Kombination von Eigenschaften (den Mendel'schen Gesetzen entsprechend) beruhen kann. Die erste Aufgabe vor Anstellung von Versuchen ist also die Gewinnung erblich einheitlichen Materials. Wie dies bei höheren Arten erreicht wird, braucht hier nicht erörtert zu werden. Bei Bakterien erhalten wir erblich einheitliches Material relativ einfach dadurch, dass wir uns eine Reinkultur herstellen. Dies gelingt durch das Burri'sche Tuscheverfahren oder mit genügender Sicherheit durch wiederholte Plattenisolierungen (Eisenberg, Baerthlein). Eine solche Kultur entspricht dem von Johannsen aufgestellten Begriff der „reinen Linie": „eine reine Linie ist der Inbegriff aller Individuen, welche von einem einzelnen, absolut selbstbefruchtenden, homozygotischen Individuum abstammen."

Bei den höheren Arten (speziell beim Menschen) ist das Arbeiten mit reinen Linien selten bezw. nie möglich, da es sich meist um komplizierte Polyhybride handelt. Die nach Einwirkung eines bekannten äußeren Reizes eintretende Variation ist also nicht nur von dem bekannten Reiz, sondern auch von unbekannten inneren Faktoren (Variation durch mendelnde Eigenschaften) abhängig. Bei reinen Linien ist dagegen die Variation eindeutig durch den äußeren

Reiz bestimmt. Demnach ist das Verhalten reiner Linien „die erste Grundlage für die Erblichkeitslehre“ (Johannsen).

Selbstverständlich sind die bei Bakterien zu beobachtenden Gesetzmäßigkeiten nicht ohne weiteres auf die höheren Tiere zu übertragen; immerhin können sie zu neuen Fragestellungen und Gesichtspunkten führen, wenn die vergleichend-physiologische Methode mit richtiger Kritik geübt wird.

Vererbung und Variabilität. Die Vererbungsforschung nimmt an, dass die Artmerkmale durch irgend eine, allen Individuen der Art gemeinsame, innere Ursache fixiert sind und bei der Fortpflanzung von den Eltern durch die gleiche Ursache auf die Nachkommen übertragen, vererbt werden. Diese Vererbung geschieht bei den sexuellen Lebewesen durch Vermittlung der Keimzellen, bei den asexuellen durch das Soma der Eltern unmittelbar — jedoch nur anscheinend, wie sich aus folgendem ergeben wird — oder ganz allgemein gesagt: durch eine „Vererbungssubstanz“. Nägeli hat für diese Substanz die Bezeichnung Idioplasma eingeführt. Weismann hat im Anschluss an den von ihm geschaffenen Unterschied zwischen Soma und Keimzellen die Vererbungssubstanz Keimplasma genannt und zunächst angenommen, dass das Keimplasma nur in den Keimzellen vorhanden sei. Auf der Kontinuität des Keimplasmas beruht nach Weismann die Beständigkeit der Arten.

Auf Grund neuerer Befunde müssen wir jedoch annehmen, dass zwischen den sexuellen Lebewesen mit differenzierten Keimzellen und den asexuellen ohne differenzierte Keimzellen, z. B. den Bakterien, hinsichtlich der Zusammensetzung aus Soma und Keimplasma ein prinzipieller Unterschied nicht vorliegt. Denn erstens besitzen die sexuellen Lebewesen neben ihrer differenzierten Keimbahn auch in ihren Körperzellen, d. h. in ihrem Soma Keimplasma (Roux, 13), so dass man ein generatives und somatisches Keimplasma unterscheiden muss (wie zuletzt auch Weismann zugegeben hat); andererseits kommt, wie neuere Untersuchungen besonders Swellengrebel's zeigen, auch bei den Bakterien (zunächst bei Sporenbildnern, nämlich Milzbrand, nachgewiesen) für die Fortpflanzung nicht das ganze Soma der Elternzelle in Betracht, sondern nur ein vom Cytoplasma und dem zentralen Chromatinfaden sich abtrennender Teil, und zwar wird ein Teil der Vererbungssubstanz zur Sporenbildung verwendet — er ist gewissermaßen morphologisch differenziertes Keimplasma — ein anderer Teil bleibt im Soma zurück und kann durch Teilung des Somas zur Vererbung führen; er ist das Analogon zum somatischen Keimplasma der Lebewesen mit differenzierter Keimbahn. Es handelt sich demnach nur um einen graduellen Unterschied, der darin besteht, „dass der materielle Zusammenhang zwischen zeugenden und erzeugten Individuen bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung viel inniger ist

und viel länger dauert als bei der geschlechtlichen" (Haeckel, 3). Auf Grund des Vorstehenden könnte man auch bei den Bakterien den Begriff des Keimplasmas den Vererbungsvorgängen unbedenklich zugrunde legen. Ich möchte jedoch der Bezeichnung Idioplasma den Vorzug geben: denn das Wort Idioplasma ist eine einheitliche Bezeichnung für die Vererbungssubstanz und betont außerdem die Arteigentümlichkeit der Vererbungssubstanz.

Das Idioplasma enthält die Artmerkmale nicht als solche fertig ausgebildet, sondern in irgendeiner anderen Weise ursächlich fixiert. Wir nehmen an, dass die Artmerkmale als „Anlagen" in der Vererbungssubstanz enthalten sind, und zwar, dass den einzelnen Artmerkmalen bestimmte Anlagen entsprechen. Der Begründer dieser Theorie ist Darwin (Pangenesistheorie). Durch die Mendel'schen Forschungen hat die Darwin'sche Theorie sehr an Wahrscheinlichkeit gewonnen und wir können es jetzt als eine Grundanschauunng für die Vererbungsforschung betrachten, dass die einzelnen Artmerkmale bestimmten Anlagen entsprechen und also die Vererbungssubstanz aus einzelnen Erbeinheiten zusammengesetzt ist. Diese besitzen unter Umständen eine beträchtliche Selbständigkeit und können bei Kreuzungen sogar selbständig abgespalten werden. Natürlich können wir uns keine bestimmte Vorstellung über die Struktur dieser Anlagen machen: aber die Annahme substantiell bedingter Erbeinheiten erscheint begründet. Lediglich eine „Fähigkeit" der Vererbungssubstanz zur Bildung der Artmerkmale anzunehmen ist etwas selbstverständliches und keine Erklärung, wie auch Plate sagt. Im Laufe der Forschung sind für diesen Begriff mehrere Namen geprägt worden: Gene (Johannsen), Erbeinheiten (Baur), Faktoren (Plate), Pangene (Darwin, de Vries), Determinanten (Weismann), Anlagen (O. Hertwig).

Unter gleichbleibenden Bedingungen zeigen die Artmerkmale große Beständigkeit. Da die Artmerkmale bei der Ontogenese aus den Anlagen in ihrer späteren Form schon gebildet werden, bevor sie durch adäquate äußere Reize hervorgerufen sein können (O. Hertwig), so folgt, dass die Umwandlung der Anlagen in die Artmerkmale aus inneren Gründen geschieht, nämlich aus dem Vermögen, sich in der für die Art charakteristischen Weise zu entwickeln. Dieses Beharrungsvermögen der Anlagen muss als die Ursache der Vererbung angesehen werden.

Durch Einwirkung äußerer Reize kann aber die Entwicklung der Anlagen beeinflusst werden, sobald die Stärke des einwirkenden Reizes das Beharrungsvermögen der Anlagen übertrifft. Hierbei sind adäquate Beziehungen vorhanden. Die Anlagen besitzen demnach die Fähigkeit, auf äußere Reize zu reagieren. Diese Reaktionsfähigkeit des Idioplasmas auf äußere Reize ist die Ursache für die Variabilität.

Dies ist noch näher zu erörtern. Zunächst der Begriff der Ursache. Um den Begriff der Ursache ist in den letzten Jahren ein besonders lebhafter Streit entbrannt. Den Ursachenbegriff ganz zu eliminieren, wie es die Anhänger des „Konditionismus" tun und einen Vorgang lediglich als einen Komplex von Bedingungen zu erklären, halte ich nicht für richtig. Bedingungen ermöglichen einen Vorgang nur, höchstens modifizieren sie ihn: „wirkende Bedingungen sind sprachlich und sachlich ein Unding" wie Martius (Das Kausalproblem in der Medizin, Beiheft V der med. Klinik 1914) sehr richtig betont. Denn sie sind mit dem Begriff der Ursache verbunden. Wollten wir den Ursachenbegriff als mystisch ganz eliminieren, so müssten wir auch den Begriff der Kraft, der potentiellen und kinetischen Energie in der Physik und Chemie, ja sogar den der Funktion im Sinne der höheren Mathematik eliminieren Niemand wird behaupten können, dass dies mystische Begriffe sind. Ich fasse den Ursachenbegriff energetisch auf wie Martius. In diesem Sinne ist die Ursache für einen Vorgang ein materielles Substrat mit der ihm innewohnenden latenten Energie; die Äußerung dieser Energie (= Ablauf des Vorgangs) erfolgt durch den auslösenden Faktor, sämtliche äußere und innere Umstände, die auf die Entstehung und den Ablauf des Vorganges irgendeinen Einfluss auszuüben imstande sind, werden als Bedingungen bezeichnet.

Weiterhin möchte ich bemerken, dass zur Erklärung der Vererbung zwar unbedingt ein Beharrungsvermögen der Anlagen zur Bildung der gleichen Artmerkmale wie bei den Eltern angenommen werden muss. Doch kann die Bildung der Artmerkmale nicht allein auf ein Beharrungsvermögen der Anlagen zurückgeführt werden, etwa derart wie beim Wachstum einer Zelle lediglich durch die Teilung wieder die gleichen Zellen entstehen. Sonst wäre ja keine Differenzierung zu verschiedenen Zellen und Organen möglich. Wir müssen also annehmen, dass bei der Vererbung die Umsetzung der Anlagen in die Artmerkmale durch irgendwelche Reizwirkungen beeinflusst wird (Theorie der Biogenesis von O. Hertwig) und dass also eine Reaktionsfähigkeit des Idioplasmas auf Reize nicht nur bei der Variation, sondern auch bei der Vererbung beteiligt ist Die Reize, welche bei der Vererbung neben dem Beharrungsvermögen der Anlagen zur Bildung der Artmerkmale führen, sind hauptsächlich innerer Art, wie durch die Wirkung bestimmter Drüsen mit innerer Sekretion bewiesen ist. Diese Reize sind die gleichen wie bei den Eltern, infolgedessen ist auch das Anlageprodukt das gleiche. Außerdem lässt sich auch die Wirkung äußerer Reize nicht ausschließen: sie entsprechen bei der unveränderten Vererbung der Artmerkmale dem für die Art charakteristischen Milieu. Bei der Variation kommen dagegen neue äußere Reize dazu: infolgedessen wird das Anlageprodukt abgeändert, während es lediglich auf Grund des Beharrungsvermögens der Anlagen und der Einwirkung der bisherigen Reize das gleiche geblieben wäre. Doch spielt auch bei der Variation das Beharrungsvermögen der Anlagen eine wesentliche Rolle; denn nicht alle Artmerkmale werden durch irgend einen neuen äußeren Reiz abgeändert, die meisten werden unverändert vererbt. Auch wirkt der Reiz nur insoweit variierend, als er das Beharrungsvermögen der Anlagen überwindet. Es zeigen sich also bei dem Vorgang der Vererbung die gleichen Energieformen des Idioplasmas beteiligt wie bei der Variation, nämlich einerseits ein Beharrungsvermögen, andererseits die Fähigkeit, auf Reize äußerer und innerer Art zu reagieren. In dieser Beziehung sind Vererbung und Variation nahe verwandte Vorgänge, die Variation nur eine durch äußere Reize modifizierte Vererbung.

Hienach ist die Vererbung vom Kausalitätsstandpunkt folgendermaßen zu analysieren. Ursache der Vererbung ist die Vererbungssubstanz hauptsächlich auf Grund ihres Beharrungsvermögens, sich in den Nachkommen ebenso zu entwickeln wie in den Eltern, außerdem auf Grund ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber äußeren und inneren Reizen, der auslösende Faktor sind die gleichen inneren und äußeren Reize, die bisher auf die Entwicklung und das Leben der Art eingewirkt haben, Bedingungen sind das Wachstum und sämtliche Umstände, welche das Wachstum ermöglichen. — Ursache für die Variation ist ebenfalls das Idioplasma, jedoch haupt-

sächlich auf Grund seiner Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize, weniger auf Grund seines Beharrungsvermögens, auslösender Faktor ist ein neuer äußerer Reiz, Bedingungen sind wiederum alle Umstände, welche das Wachstum und das Leben der Generationsfolge ermöglichen. Man ist also gezwungen, für den Vorgang der Vererbung mehrere Ursachen anzunehmen; dies erklärt sich daraus, dass der Vorgang der Vererbung in Wirklichkeit kein einziger, einheitlicher Vorgang ist, sondern sich aus mehreren Vorgängen zusammensetzt. Ebenso ist es bei der Variation

Grundformen der Variabilität. Die experimentell herbeigeführten Variationen zeigen in der Art und Weise, wie sie äußerlich in Erscheinung treten, regelmäßig wiederkehrende Gesetzmäßigkeiten, auf Grund deren man verschiedene Formen der Variation scharf voneinander trennen kann. Die von mir beobachteten Variationen unterschieden sich durch den sichtbaren Variationseffekt, durch ihre Entstehungsweise und hauptsächlich durch den Grad ihrer Erblichkeit. Es zeigte sich, dass die Erblichkeit zwar nicht zur absoluten Trennung der Variationen in erbliche und nicht erbliche brauchbar war, da sich die Varianten nicht prinzipiell, sondern nur dem Grade nach hinsichtlich der Erblichkeit unterschieden. Diese Unterschiede waren aber sehr scharf und ermöglichten es, die der sichtbaren Variation zugrunde liegende Veränderung des Idioplasmas zu analysieren. Auf Grund meiner Befunde kam ich in teilweiser Übereinstimmung mit den bisherigen Resultaten der Variabilitätsforschung zu folgender Einteilung der Variationsformen:

1. Die Modifikation. Eine Erbeinheit wird derartig beeinflusst, dass sie ihr Produkt, das fertige Artmerkmal in veränderter Weise (irgendwie modifiziert dem Grade oder der Art nach) bildet, ohne sich dabei selbst zu ändern.

2. Die Mutation. Eine Erbeinheit wechselt ihren Zustand von Aktivität. Sie wird völlig inaktiv: retrogressive Mutation, wodurch das Artmerkmal in den betreffenden Generationen verschwindet, oder sie wird aus latentem Zustand wieder aktiv: progressive Mutation.

3. Die Fluktuation. Sie führt als retrogressive Fluktuation zu einem Verlust, als progressive zu einem Gewinn von Erbeinheiten.

4. Die Kombination. Bei sexueller Fortpflanzung zweier artverschiedener Eltern entsteht eine erbliche Verschiedenheit der Nachkommen gegenüber den Eltern. Diese durch Vermischung ungleicher Erbsubstanz entstehende Variation richtet sich nach den Mendel'schen Gesetzen. Zur Entstehung neuer Erbeinheiten führt sie unmittelbar nicht. Für Bakterien kommt sie, da sich diese asexuell fortpflanzen, nicht in Betracht.

Vorstehende Einteilung stimmt mit der von Beijerinck gegebenen überein, jedoch nur äußerlich. Denn hinsichtlich der Modifikation und der Fluktuation kam ich zu einer wesentlich anderen Auffassung. Auch gegenüber manchen anderen heutzutage ver-

breiteten Anschauungen ergaben sich Differenzen; die Begründung meiner Auffassung wird an der Hand der Tatsachen erfolgen.

An dieser Stelle möchte ich die Begriffe Phaenotypus und Genotypus kurz erwähnen, welche Johannsen in die Vererbungsforschung eingeführt hat. Diese Begriffe gehen von der Tatsache aus, dass sich eine Art in ihren sichtbaren Eigenschaften ändern kann, ohne dass sich die den sichtbaren Eigenschaften zugrunde liegenden Erbeinheiten zu ändern brauchen. Als Phaenotypus wird das Gesamtbild der äußerlich sichtbaren Eigenschaften einer Art bezeichnet, der Genotypus entspricht der wirklichen Zusammensetzung einer Art aus den einzelnen Erbeinheiten (Biotypus ist die Gesamtheit der Individuen des gleichen Genotypus). Phaenotypische Änderungen brauchen demnach keiner genotypischen Änderung zu entsprechen: die etwaige gleichzeitige Abänderung des Genotypus ist erst durch Vererbungsversuche festzustellen.

Die biologische Bedeutung der experimentell erzielten Variationen. Die Vererbung erworbener Eigenschaften. Die wichtigste Frage bei der Beurteilung einer Variation ist unstreitig die: führt die Variation zur Überschreitung der Artgrenzen, kommt sie für die Entstehung neuer Arten in Betracht? Das Wesentliche der Artumbildung besteht bekanntlich darin, dass eine Art eine neue Eigenschaft erwirbt, welche erblich ist, d. h. im Idioplasma als Anlage fixiert wird. Auch durch den Verlust einer Erbeinheit kann eine Artumbildung eintreten. Infolgedessen können die Modifikation und die Mutation als artbildende Variationsformen nicht gelten, da hierbei die vorhandenen Erbeinheiten den veränderten Außenbedingungen entsprechend sich nur anders äußern bezw. ihren Zustand der Aktivität wechseln. Die Fluktuation dagegen bringt, wie man aus ihrer außerordentlich hohen Erblichkeit schließen kann, mit großer Wahrscheinlichkeit einen Verlust bezw. Gewinn von Erbeinheiten mit sich. Die experimentelle Auffindung dieser neuen Variationsform veranlasst mich, meine Befunde mit dem Problem der Artumbildung in Beziehung zu bringen und kritisch zu der Möglichkeit der experimentellen Erziehung vererbbarer Eigenschaften — oder wie meist formuliert: der Vererbung erworbener Eigenschaften — Stellung zu nehmen.

Wollen wir entscheiden, ob durch einen bekannten äußeren Reiz die Entstehung einer neuen Erbeinheit herbeigeführt werden kann, so müssen wir uns zunächst über die Rolle der äußeren Reize bei dem Gewinn neuer Erbeinheiten klar sein, so weit dies auf Grund der bisher bekannten Tatsachen möglich ist. Die Beobachtung zeigt uns, dass viele der jetzt vorhandenen Artmerkmale erkennbare Beziehungen zu „adäquaten“ Reizen aufweisen. Der Bau der Sehorgane z. B. wäre ohne den Einfluss von Lichtstrahlen unverständlich. Jedoch ist es nicht möglich, durch Anwendung be-

stimmter äußerer Reize beliebig die Entstehung neuer vererbbarer Eigenschaften zu bewirken. Die wesentliche Ursache für die Entstehung neuer Erbeinheiten ist infolgedessen nicht in äußeren Reizen, sondern in endogenen, der lebenden Substanz innewohnenden Eigenschaften zu suchen. Diese bestehen zunächst in der Fähigkeit der lebenden Substanz und hauptsächlich des Idioplasmas, auf äußere Reize zu reagieren — wie schon als Ursache der Variation im allgemeinen erwähnt wurde. Für die erbliche Erwerbung einer neuen Eigenschaft muss weiterhin die Fähigkeit des Idioplasmas vorausgesetzt werden, ein neu aufgetretenes, in Beziehung zu äußeren Reizen entstandenes Artmerkmal als Anlage in sich zu fixieren. Dies geschieht für unsere Wahrnehmung unter dem Gewinn neuer Funktionen und im Sinne des Fortschrittes.

Diese Annahme, welche dem Nägeli'schen Prinzip der Progression entspricht, scheint mir die natürlichste Erklärung für die Ursache der Fortentwicklung der Arten zu sein: das Nägeli'sche Prinzip enthält keinen mystischen, teleologischen Begriff (wie auch O. und R. Hertwig betonen), sondern sucht die Entwicklung der Arten energetisch zu erklären. Wenn wir mit Haeckel (generelle Morphologie der Organismen, 2) annehmen, dass lebende Substanz in einem gewissen Stadium der Erdentwicklung aus anorganischen Vorstufen einmal entstanden sein muss — was auf Grund des heutigen Standes der Naturwissenschaften ein „logisches Postulat" (R. Hertwig) ist — so ist das Nägeli'sche Prinzip der Progression nur die Fortsetzung zu dieser Theorie Haeckel's. Von diesem Standpunkt aus ist die für uns im Sinne eines Fortschrittes erfolgende Differenzierung der Lebewesen zu immer komplizierteren Arten zurückzuführen auf die Äußerung einer Energieform, welche schon für die Entstehung der lebenden Substanz aus anorganischen Vorstufen maßgebend war und deren weitere Einwirkung die Fortentwicklung der lebenden Substanz verursachte. Es handelt sich also um einen Vorgang, der, auf Grund dieser Energie einmal in Gang gekommen, weiter fortschreitet so lange eben die Differenzierungsfähigkeit der lebenden Substanz auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Konstitution ausreicht. Natürlich können wir diese, die Entwicklung der lebenden Substanz verursachende Energieform ebensowenig wie alle Formen latenter oder kinetischer Energie, der sogen. „Kräfte" ihrem Wesen nach erkennen; wir müssen sie aber ihren experimentell zu beobachtenden Äußerungen und Gesetzmäßigkeiten nach als vorhanden, „gegeben" hinnehmen.

Neben dieser inneren Entwicklungsfähigkeit spielen aber bei dem Gewinn neuer Eigenschaften äußere Reize eine wichtige Rolle. Denn die morphologische und funktionelle Entwicklung der Organe ist durch die Eigenschaften der adäquaten Reize, beim Auge z. B. durch optische Gesetze, bestimmt. Man muss also annehmen, dass äußere Reize bei der Erwerbung neuer Eigenschaften stets beteiligt sind, auch wenn sie diese Eigenschaften nicht „unmittelbar bewirken", sondern nur auslösende oder modifizierende Faktoren sind.

Auch die Selektion kann unmittelbar keine neuen Erbeinheiten hervorrufen; sie schafft nur ein Übergewicht der im Kampfe ums Dasein tüchtigeren Formen und Individuen. Hierdurch kann allerdings die weitere Entwicklung der Art im Sinne eines Fortschrittes begünstigt oder wenigstens ermöglicht werden, weil die Selektion dysgenetische Faktoren, die bei der Vererbung eine Neigung zur

Kumulierung zeigen, ausschaltet. Ebenso schafft die Bastardierung unmittelbar keine neuen Erbeinheiten, sondern nur eine neue Kombination schon vorhandener Erbeinheiten. Trotzdem möchte ich den indirekten Einfluss der Selektion und der Bastardierung bei der Entstehung neuer Erbeinheiten nicht unterschätzen. Denn der Gewinn neuer Eigenschaften ist auf Grund einer inneren Fähigkeit bedingt durch den jeweils erreichten inneren Zustand einer Art in steter Beziehung zu äußeren Reizen. Dieser innere Zustand ist sicher durch Selektion und Bastardierung beeinflussbar, wie in vorstehendem kurz angedeutet.

Die Vererbung erworbener Eigenschaften müssen wir aus all dem als eine Grundbedingung für die Entwicklung der Arten voraussetzen. Dies gilt aber nur für die Eigenschaften, die zwar in Beziehung zu äußeren Faktoren, aber auf Grund endogener Fähigkeiten entstanden sind, nicht aber für solche Eigenschaften und Veränderungen, die beliebig durch äußere Reize (wie durch Gebrauch oder Nichtgebrauch) allein bewirkt werden können. Diese spielen sich innerhalb der Reaktionsbreite der Art ab und führen nicht zur Veränderung der Vererbungssubstanz.

Daraus geht hervor, dass wir durch äußere Reize nur dann eine neue erbliche Eigenschaft hervorrufen können, wenn wir durch den äußeren Reiz eine adäquate, aber noch nicht zur Bildung einer Erbeinheit fortgeschrittene Differenzierungsfähigkeit des Idioplasmas treffen. Es erscheint infolgedessen außerordentlich erschwert, experimentell eine neue erbliche Eigenschaft zu erzielen. Die äußeren Reize, wie sie jetzt auf die Lebewesen einwirken, sind sich seit langen Zeiträumen, die weit den Bereich der experimentellen Forschung überragen, gleich geblieben. Soweit also eine Differenzierungsfähigkeit unter Anpassung an die jetzigen Reize möglich war, ist sie entweder schon zu dem ihr möglichen Ende gekommen oder schreitet für unser Wahrnehmungsvermögen unmerklich langsam weiter. Absolut neue, dem bisherigen Milieu einer Art vollkommen fremde Reize stellen meist einen groben Eingriff in die Lebensbedingungen dar und führen dann lediglich zu einer Schädigung Ich persönlich erachte den experimentellen Beweis für die Vererbung einer neuen, erworbenen Eigenschaft durch die bisher beschriebenen Versuche für nicht erbracht, auch wenn die Möglichkeit dieses Beweises nicht zu leugnen ist. Insbesondere die als „Mutationen“ beschriebenen Versuche beweisen m. E. nicht die Vererbung erworbener Eigenschaften, da sie zu wenig erblich sind. Dagegen ist bei meinen Befunden über die Fluktuation (bei der Zurückverwandlung der retrogressiven Fluktuante) ein außerordentlicher Grad von Erblichkeit vorhanden; auch wären die Bedingungen für die Erwerbung einer vererbbaren Eigenschaft gegeben, wie ich nach Besprechung der Befunde darstellen werde. Allerdings handelt

es sich auch bei meinen Versuchen nicht um die Erzielung einer gegenüber dem Ausgangstypus neuen, erblichen Eigenschaft, sondern nur um die Wiedergewinnung einer experimentell zu Verlust gebrachten, also schon einmal vorhandenen Eigenschaft.

Mechanismus der Variationsvorgänge. Im Zusammenhang mit meinen Ausführungen darüber, dass zwischen den asexuellen, einzelligen Lebewesen und den sexuellen ein prinzipieller Unterschied in der Zusammensetzung aus Soma und Keimplasma nicht besteht, möchte ich noch kurz auf die Beziehungen zwischen Soma und Keimplasma bei der Variation hinweisen.

Variationsvorgänge spielen nicht nur während der Entwicklung des Individuums, sondern auch noch im erwachsenen Zustand eine Rolle. Dass die infolge der Abnützung der Organe, sowie der Verletzung von Organen beständig notwendige Wiederbildung unter dem Einfluss des Idioplasmas steht, zeigen die Regenerationserscheinungen. Dass adäquate Reize auch während des erwachsenen Zustands eines Individuums eine sichtbar werdende Veränderung bestimmter Anlageprodukte veranlassen können, zeigt die Hypertrophie mancher Organe durch gesteigerte Funktion. Wie wir uns aber diesen Vorgang und insbesondere sein Extrem, nämlich die Entstehung einer neuen Eigenschaft und ihre Vererbung, d. h. ihre Fixierung im Idioplasma als neue Anlage, im einzelnen vorstellen, ist m. E. reine Hypothese.

Eine „somatische Induktion“ kann wohl immer angenommen werden insofern, als ein Reiz zunächst das Soma allein treffen kann; die Veränderung, welche er jedoch bei dem betreffenden Anlageprodukt bewirkt, erfolgt in der für die Art charakteristischen Weise, also jedenfalls schon auf Grund der Reaktionsfähigkeit des somatischen Idioplasmas. Bleibt diese Veränderung des sichtbaren Artmerkmals innerhalb der Grenzen der normalen, für die Art charakteristischen Reaktionsbreite, so bringt sie keine Veränderung des Idioplasmas hervor und erstreckt sich nicht über die Grenze des Individuums hinaus, d. h. sie ist nicht erblich.

Ist die Veränderung des sichtbaren Anlageproduktes jedoch derart, dass sie die für die Art charakteristischen Grenzen überschreitet, so muss man annehmen, dass der Reiz durch Vermittlung des Somas zu einer Veränderung des somatischen Idioplasmas geführt hat, natürlich eine entsprechende Reaktionsfähigkeit des Idioplasmas als Grundbedingung vorausgesetzt. Hierdurch wird ein Unterschied zwischen somatischem und generativem Idioplasma geschaffen, der sich irgendwie ausgleicht, indem das generative Idioplasma gleichsinnig verändert wird und die Veränderung als neue Eigenschaft vererbbar in sich fixiert.

Diese Erklärung, welche den Reiz durch Vermittlung des Somas zunächst auf das somatische und hierdurch auf das generative Idio-

plasma wirken lässt, ist m. E. die wahrscheinlichste. Sie entspricht ungefähr der Theorie von der somatischen Induktion. Die Möglichkeit einer Parallelinduktion in dem Sinne, dass durch den äußeren Reiz Soma und generatives Keimplasma ohne Vermittlung des somatischen Keimplasmas gleichzeitig und gleichsinnig verändert werden, halte ich für sehr unwahrscheinlich. Auf jeden Fall müssen wir annehmen, dass der Vorgang der Artumbildung d. h. der Erwerbung einer neuen, vererbbaren Eigenschaft für unsere Beobachtung eingeleitet wird durch eine zunächst am Soma wahrnehmbare, neue Eigenschaft und zu Ende geführt wird durch Fixierung dieser neuen Eigenschaft in der Vererbungssubstanz. Dadurch sind die äußeren Reize, welche die Entstehung der neuen Eigenschaft ausgelöst haben, bei den folgenden Generationen zu inneren Reizen geworden.

Experimentelle Befunde.

Ausgangsmaterial. Die den Versuchen zugrunde liegende „reine Linie“ war ein Stamm des Pneumoniebazillus Friedländer. Es ist dies ein zu den größeren Mikrobenarten gehörendes Bakterium von sehr charakteristischen Eigenschaften.

Veränderungen dieses Bakteriums wurden schon früher von Kruse (30) und Wilde (24) beschrieben. Diese Autoren stellten fest, dass man bei Aussaat von alten Kulturen auf Gelatineplatten neben den typischen Kolonien auch atypische, dem Bact. coli ähnliche erhält (Wilde), sowie, dass alte Laboratoriumskulturen ihr Schleimbildungsvermögen verlieren, wobei die ursprünglich kurzen dicken Stäbchen schlank werden und sich von Kolibazillen nicht mehr unterscheiden lassen (Kruse). Die Form der Variabilität konnte aber damals von den Verfassern noch nicht analysiert werden. In neuerer Zeit hat Baerthlein (21) in seinen Mitteilungen über Mutationserscheinungen kurz angegeben, dass er auch bei Kapselbazillen Mutationserscheinungen beobachtet hat. Nach den Mitteilungen Baerthlein's hat auch Gildemeister ähnliche Beobachtungen gemacht.

Der typische Bazillus besteht, wenn er lebend in Tusche untersucht wird, aus einem als breites Stäbchen geformten Zellprotoplasma und einer breiten Zellmembran. Auf die Zellmembran folgt noch eine sehr breite, von ihr durch verschiedenes Lichtbrechungsvermögen deutlich abgesetzte Schleimhülle (auch Kapsel genannt), die beim Typus bis dreimal so breit als das eigentliche Stäbchen mit seiner Membran ist (Fig. 1). Bei Hitzefixierung und Färbung mit Methylenblau färbt sich die schleimige Substanz rotviolett, also metachromatisch (Heim, 29) und überdeckt die Konturen des eigentlichen Stäbchens (Fig. 2). Das Stäbchen und seine Membran sind lebenswichtige Teile der Zelle, während die sogen. Schleimhülle ein Sekretionsprodukt vermutlich kolehydratartiger Natur ist. Als Bezeichnung für das Zellprotoplasma wird in der Bakteriologie auch das Wort „Endoplasma“, für die Zellmembran das Wort „Ektoplasma“ gebraucht, letzteres also in anderem Sinne als in der Protozoenkunde üblich.

Auf den künstlichen Nährböden wachsen die Bazillen sehr üppig und schnell. Die Bouillon wird dabei gleichmäßig getrübt, an der Oberfläche bildet sich ein schleimiges Häutchen. Werden die Bazillen mit der Platinöse auf dem Schrägagar ausgestrichen, so bilden sie einen zusammenhängenden Bakterienrasen, der zum größten Teil aus Bakterienschleim besteht. Dieser Rasen ist schon nach 24 Stunden sehr üppig, erhaben, homogen, grau durchscheinend und von schleimiger Konsistenz. Lässt man die Bazillen dadurch, dass man sie in verflüssigtem Agar verteilt und hiervon Platten gießt, zu einzelnen Kolonien auswachsen, so erhält man Kolonien, die, wenn oberflächlich gelegen, nach 3 Tagen bis zu 10 mm groß sind, von homogen glasig-grauem Aussehen (Fig. 3) und schleimiger Konsistenz.

Die Pathogenität des Bakteriums ist eine sehr hohe. Es wurde aus einem Falle von Pneumonie beim Menschen gewonnen und hatte unter ausgedehnten Zerstörungen zum Tode geführt. Beim Tierversuch war die Virulenz ebenfalls sehr hoch. Die weiße Maus stirbt nach subkutaner oder intraperitonealer Infektion mit 0,0000001 bis 0,0000000001 ccm 24stündiger Bouillonkultur in 20—40 Stunden an Septikämie.

Die den Versuchen zugrunde gelegte Eigenschaft. Die Erscheinungen der Variabilität wurden an einer Eigenschaft biochemischer Natur beobachtet. Es war dies das Schleimbildungsvermögen. Diese Eigenschaft war zugleich für das morphologische und tierpathogene Verhalten des Bakteriums maßgebend. Denn von ihr war die Größe der morphologisch sichtbaren Schleimhülle (der Kapsel) des einzelnen Individuums, die Menge der in den Kulturen makroskopisch sichtbaren schleimigen Substanz und der Grad der Virulenz abhängig und zwar derart, dass die hohe Tierpathogenität an die Bildung der Schleimhülle gebunden war. Die Veränderungen des Schleimbildungsvermögens konnten also auf verschiedene Weise festgestellt werden. Da die Erscheinungen der Variabilität außerdem schon makroskopisch d. h. durch das Aussehen der Kulturen auffielen, war die gewählte Eigenschaft sehr geeignet zu Vererbungs- und Variabilitätsversuchen. Den Teil des Idioplasmas, der für die Schleimbildung maßgebend ist, kann man nach Beijerinck als „Viskoplasma“ bezeichnen.

Natürliche Existenzbedingungen. Das Milieu, in dem sich das Bakterium in seinen typischen Eigenschaften konstant erhält, ist der Aufenthalt im Körper bestimmter Tierarten.

Variierender (retrogressiv wirkender) Reiz. Der abändernde Reiz wurde lediglich durch die Bedingungen der künstlichen Kultivierung gewonnen und bestand in der Anhäufung der Stoffwechselprodukte. Dies ging daraus hervor, daß die Variationen am zahlreichsten und raschesten eintreten, wenn man an die Bak-

terien im zusammenhängenden Rasen züchtete, weniger wenn man sie als isolierte Individuen in Bouillon wachsen ließ, am wenigsten, wenn sie, wie beim Plattenguß, bei jeder erneuten Übertragung in isolierten Keimen wachsen. Der abändernde Reiz ließ sich außerdem hinsichtlich der Dauer seiner Einwirkung in weiten Grenzen beliebig abstufen. Die Stoffwechselprodukte wirkten retrogressiv auf das Viskoplasma ein, indem sie das Schleimbildungsvermögen verringerten oder ganz zum Verschwinden brachten. Je nach Dauer und Intensität ihrer Einwirkung führten sie die verschiedenen retrogressiven Variationsformen herbei.

Zwischen abänderndem Reiz und seinem Effekt lassen sich adäquate Beziehungen feststellen. Die Beobachtung ergab, dass die Bazillen nur dann retrogressive Varianten bildeten, wenn sie die Fähigkeit der Schleimbildung entweder in vollem oder nur wenig herabgesetztem Maße besaßen; war dieses Vermögen stärker herabgesetzt (wenn auch nur durch vorübergehende Verminderung, wie sie z. B. der Typus durch die Modifikation erfährt) oder aufgehoben, so trat keine weitere retrogressive Variation ein. Es bestand also eine spezifische Beziehung zwischen Reiz und Effekt insofern, als die Anhäufung eines bestimmten Stoffwechselproduktes, wenn sie zu einer gewissen Menge und Konzentration eingetreten ist, bei gleichzeitig entstehenden Generationen die weitere Bildung dieses Produktes verhindert. Es entspricht dies einer in der organischen und anorganischen Natur allgemein verbreiteten Erscheinung, welche in dem Gesetz der passiven Widerstände (Le Chatelier, van 't Hoff) zusammengefasst wird. Sobald z. B. durch ein Ferment ein Stoff zerlegt wird und die Endprodukte eine gewisse Konzentration erreicht haben, hört die weitere Zerlegung des Stoffes auf, auch wenn noch genug Ausgangsmaterial vorhanden ist. Neuerdings ist von Mazzetti eine hierher gehörende Erscheinung beim Stoffwechsel der Cholerabazillen nachgewiesen worden. Die Cholerabazillen können aus Nitraten Nitrite bilden, aber nur bis zu einer bestimmten Konzentration. Ist diese Nitritkonzentration im Nährboden schon vor Zusatz der Cholerabazillen künstlich hergestellt, so findet keine weitere Nitritbildung mehr statt. Trotzdem geht das Wachstum ungestört weiter vor sich, wie sich durch die Indolbildung nachweisen lässt. Daraus folgt zunächst, dass es voneinander unabhängige Funktionen des Stoffwechsels gibt und, was für unsere Beobachtung besonders in Betracht kommt: dass durch Anhäufung eines bestimmten Stoffwechselproduktes gerade die weitere Bildung dieses Produktes gehemmt wird. Der Mechanismus der Variation in unserem Falle ist also so zu verstehen, dass die von dem normalen Bazillus und gewissen Varianten gebildeten Stoffwechselprodukte durch ihre Anhäufung und wohl auch ihre Abbaustufen eine weitere Bildung der gleichen Produkte verhindern. Diese Hemmung greift also bei den gleichen Stellen des Stoffwechselapparates an, durch welche vordem die in Rede stehenden Stoffwechselprodukte selbst gebildet wurden: es werden ganz bestimmte Anlagen in ihrer Funktion beeinflußt und das wesentliche dabei ist, dass diese Beeinflussung je nach dem Grade des einwirkenden Reizes nicht nur eine vorübergehende, sondern eine erbliche Veränderung der betreffenden Anlagen herbeiführt. Die retrogressive Variation ist also in unserem Falle eine nach dem Gesetze der passiven Widerstände erfolgende, dem Reiz adäquate Hemmungserscheinung.

Progressiv wirkender Reiz. In entgegengesetzter Richtung wie die Anhäufung der Stoffwechselprodukte wirkten bestimmte Bedingungen der künstlichen Kultivierung und besonders der Aufenthalt im Tierkörper auf den Bazillus ein. So konnte lediglich durch die Kultivierung unter möglichster Ausschaltung der Stoffwechsel-

produkte (Wachstum in einzelnen Keimen beim Plattenguss) eine progressive Wirkung auf die Bildung der Schleimhüllen erzielt werden, wenn diese Fähigkeit bloß gehemmt war, wie bei der Modifikation. Bei den Variationen von höherer Erblichkeit dagegen waren Tierpassagen nötig, um den normalen Typus wiederherzustellen oder eine Wiederannäherung an den Typus zu bewirken.

Das Wiederauftreten des sichtbaren Artmerkmals unter den angegebenen Bedingungen ist wohl folgendermaßen zu verstehen. Dass sich die bei der Modifikation nur gehemmten Anlagen schon bei Wegfall der Hemmungen wieder entfalten, ist lediglich auf das Beharrungsvermögen der Erbeinheiten zurückzuführen und erfordert nicht die Annahme einer besonderen Reizwirkung. Dass jedoch bei den Varianten von höherer Erblichkeit der Aufenthalt im Tierkörper das Schleimbildungsvermögen anregt und wieder zum Erscheinen bringt, muss auf einen besonderen Reiz zurückgeführt werden. Der Tierkörper enthält bakterizide Kräfte gegen den Bazillus. Dies geht daraus hervor, dass die nicht mit Schleimhüllen versehenen retrogressiven Varianten im Tierkörper zugrunde gehen, wenn sie nicht in ganz enormen Mengen zur Infektion verwendet werden. Doch auch dann führt der Aufenthalt im Tierkörper wohl zunächst zu einer geringgradigen Schädigung, auf jeden Fall zu einer „Reizung" der Bakterienzelle. Diese Reizung veranlasst eine Absonderung von schleimiger Substanz — ebenso wie manche Reize bei gewissen tierischen Zellen die Absonderung schleimiger Substanzen zur Folge haben — und wirkt so in progressivem Sinne auf die Fähigkeit der Schleimbildung. Die Wirkung des Reizes ist natürlich nicht allein von ihm abhängig, sondern hat ihre Grundbedingung in der inneren Fähigkeit des Idioplasmas, auf den Reiz in der angegebenen Weise zu reagieren.

Der Aufenthalt im Tierkörper stellt also den für die Bildung der Schleimhüllen progressiv wirkenden, adäquaten Reiz dar.

Vererbung und Konstanthalten des normalen Phänotypus.

Der normale Phänotypus lässt sich sehr leicht konstant erhalten. Am einfachsten dadurch, dass man den Bazillus auf dem Schrägagar züchtet, einigemale in nicht zu langen Zwischenräumen (alle 2—3 Tage) überträgt und dann wieder eine Tierpassage einschiebt. Ohne das Einschieben von Tierpassagen lässt sich bei fortgesetzter Kultivierung auf dem Schrägagar der normale Phänotypus nicht konstant erhalten, da sich infolge des Wachstums im zusammenhängenden Bakterienrasen — bei jeder Übertragung liegen hier die Bazillen von Anfang an eng nebeneinander — schon in frühen Kulturgenerationen die Wirkung der Stoffwechselprodukte geltend macht und die retrogressiven Veränderungen bewirkt. Deshalb müssen nach einer bestimmten Zahl von Schrägagargenerationen immer wieder Tierpassagen eingeschoben werden, die in progressivem Sinne auf das Schleimbildungsvermögen wirken und die entsprechenden Anlagen wieder zur normalen Entfaltung bringen, so dass sie für mehrere Kulturgenerationen wieder normal bleiben.

Doch läßt sich der normale Phänotypus auch bei fortgesetzter Kultivierung außerhalb des Tierkörpers normal erhalten, wenn die Bazillen nicht im zusammenhängenden Rasen wachsen. Dies ist der

Fall bei der Kultivierung in der Bouillon, wenn in nicht zu langen Zwischenräumen (alle 2 – 3 Tage) neu übertragen wird. Bleiben die Bouillonkulturen wesentlich längere Zeit stehen, so macht sich auch in ihnen die Wirkung der Stoffwechselprodukte geltend.

Sehr bezeichnenderweise lässt sich auch auf dem Agar der Typus normal erhalten, wenn das Plattengussverfahren angewendet wird. Hierbei wird eine Anzahl normaler Individuen zunächst in einem flüssigen Medium (Bouillon) verteilt, ein kleiner Teil dieser Aufschwemmung mit verflüssigtem Agar vermischt und nach gründlicher Mischung in Platten ausgegossen. Der Agar erstarrt und die Keime wachsen jetzt zu einzelnen Kolonien aus. Das Wachstum findet dabei zunächst in einem von Stoffwechselprodukten völlig freien Milieu statt, da die Keime einzeln liegen. Erst wenn die Kolonien größer werden, ist auch bei diesem Verfahren eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten anzunehmen, da ja ein zusammenhängender Bakterienrasen gebildet wird. Wird aber von diesem abermals auf die gleiche Weise übertragen, so erhält man wiederum nur phänotypisch normale Kolonien. Dies kann sogar in langen Zwischenräumen beliebig oft fortgesetzt werden, eine Serie blieb bei vierwöchentlicher Übertragung $1^1/_2$ Jahre ganz typisch; hierauf wurde der Versuch abgebrochen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass sich die Eigenschaft der Schleimbildung in normalem Umfang weitervererbt ohne dass der adäquate Reiz hierfür erforderlich ist, wenn nur die Einwirkung retrogressiv wirkender Reize in genügender Weise ausgeschaltet wird. Diese Ausschaltung muss nicht einmal vollkommen sein, denn beim Plattengussverfahren wachsen die Generationen nur zeitenweise in einem von Stoffwechselprodukten freien Milieu. Dieser wenn auch immer nur vorübergehende Wegfall der hemmenden Faktoren genügt aber dazu, um eine konstante Vererbung zu ermöglichen. Erst wenn die abändernden Faktoren kontinuierlich auf die Generationen einwirken, überwinden sie das Beharrungsvermögen der Erbeinheiten und führen zur Variation. Es zeigte sich also sehr deutlich, daß die unveränderte Vererbung des geprüften Artmerkmals durch das innere Beharrungsvermögen der Erbeinheiten erfolgt. Die gleiche Tatsache wird sich auch bei den erblichen Varianten zeigen.

Variabilität.

Die Anhäufung der Stoffwechselprodukte als variierender Reiz bewirkte je nach Dauer und Intensität der Einwirkung die verschiedenen Variationsformen. Dieser Reiz lässt sich durch Auswahl der Kulturbedingungen d. h. des Nährbodens und der Zwischenzeit der Übertragungen beliebig dosieren. Die gelindeste Einwirkung, die den Typus aber noch unverändert lässt und zur Überwindung des Beharrungsvermögens der Anlagen nicht genügt, bringt die

Kultivierung in Bouillon und im Plattenguss mit sich, falls nicht zu große Zwischenräume (über 4 Wochen) für die Übertragung gewählt werden. Dies ist schon bei Schilderung der für die unveränderte Vererbung maßgebenden Bedingungen erwähnt. Die geringste variierende Steigerung des Reizes wird erzielt durch Kultivierung auf dem Schrägagar, also Wachstum im zusammenhängenden Bakterienrasen, und fortgesetzte Übertragung in kurzen Zwischenräumen (1—2 Tage); eine stärkere durch fortgesetzte Übertragung in längeren Zwischenräumen (7 Tage). Bei diesem Verfahren ist die Einwirkung der Reizes bezw. sein Effekt in der Mitte des Bakterienrasens und am Rand d. h. bei den zuletzt entstehenden Individuen verschieden. Die stärkste Abänderung wird erzielt, wenn man die einzelnen Kulturen noch länger (2—4 Wochen) der Einwirkung der Stoffwechselprodukte überlässt. Eine weitere Verlängerung der Einwirkungsdauer des Variationsreizes hat jedoch keine Steigerung des Variationseffektes mehr zur Folge.

Hieraus ergibt sich die für das Verständnis und die Beurteilung der Variationen sehr wichtige Tatsache, dass von einem gewissen Alter der Kultur ab keine weiteren Varianten mehr entstehen; werden in einer Kultur nach einem bestimmten Zwischenraum (4—8 Wochen) noch keine Varianten gewonnen, so treten auch späterhin keine mehr auf. Sind in den ersten 4 Wochen schon Varianten nachweisbar, so nimmt ihre Zahl bei späteren Untersuchungen nicht mehr zu. Die Varianten entstehen also nur, so lange das Wachstum der Kultur fortgeht und zwar unter den veränderten Bedingungen. Hieraus ergibt sich die Variabilität als eine Funktion des Wachstums unter veränderten Bedingungen. Dies geht weiterhin auch daraus hervor, dass man bei fortgesetzter Übertragung in kurzen Zwischenräumen viel rascher und reichlicher die Varianten erhält als wenn man eine zunächst typisch gewachsene Kultur sehr lange Zeit stehen lässt und dann auf Varianten untersucht. Meist erhält man dabei erst nach wiederholten Übertragungen eine Variation d. h. der Variationsreiz muss erst auf eine gewisse Anzahl von Generationen eingewirkt haben um eine Veränderung zu erzielen. Im Latenzstadium des Wachstums bleibt der Variationsreiz wirkungslos; das ruhende Idioplasma ist nicht variationsfähig

Gewinnung bezw. Isolierung der Varianten. Methodik der Versuche. Die Kulturen bezw. Kulturserien, in denen eine Variation erzielt werden sollte, wurden durch Abimpfung von isolierten Kolonien erhalten; denn nur so kann man sicher sein, dass man von erblich einheitlichem Material ausgeht. Dann wurden die Kulturen je nach Absicht der Reizdosierung weiter behandelt, d. h. in kürzeren Zwischenräumen weiter übertragen oder längere Zeit stehen gelassen.

Die Varianten wurden dadurch isoliert, dass aus den Massenkulturen nach Aufschwemmung in einem flüssigen Medium Agarplatten gegossen wurden. Hierbei wachsen die einzelnen Keime zu isolierten Kolonien aus. Nur dadurch gelingt es, alle Varianten mit Sicherheit zu gewinnen. Denn die Abänderungen betreffen nie alle Individuen gleichzeitig, sondern immer nur einen Teil: die Varianten treten also in Form der Konvarianten, nicht der Devarianten (Plötz) auf. In Massenkulturen (Strichkulturen auf Agar oder Bouillonkulturen) lassen sich deshalb die Varianten nur gewinnen, wenn sie gegen die normal gebliebenen Individuen in der Mehrzahl vorhanden sind. Solche Varianten dagegen, welche nur in sehr spärlicher Zahl auftreten, werden in Massenkulturen durch die große Menge der normal gebliebenen Individuen verdeckt. Die Gewinnung der Varianten hat demgemäß durch Selektion der aus isolierten Keimen gewachsenen Kolonien zu erfolgen.

Feststellung des Variationscharakters. Die Feststellung des Variationscharakters erfolgt durch Vererbungsversuche. In unserem Falle sind die Abänderungen retrogressiver Natur; ihr Verhalten hinsichtlich der Erblichkeit wird also dadurch geprüft, dass die Varianten sowohl lediglich unter Wegfall des variierenden Reizes als auch unter dem Einfluss des entgegengesetzt d. h. progressiv wirkenden Reizes gezüchtet werden.

Die Modifikation.

Die modifizierte Form erhält man am leichteston durch fortgesetzte Kultivierung auf dem Schrägagar. Die Zwischenräume in denen übertragen wird, betragen am besten 7 Tage (bei kürzeren Zwischenräumen bleiben die in den ersten Kulturgenerationen am Rand des Bakterienrasens auftretenden Mutanten noch weiterhin erhalten, bei längeren Zwischenräumen könnten Fluktuanten neben den modifizierten Keimen erhalten werden). Die Übertragung geschicht so, dass stets von der Mitte des Bakterienrasens der letzten Kultur abgeimpft und auf dem neuen Schrägagar ausgestrichen wird. Die Kulturen verändern sich dabei allmählich immer mehr. Zunächst treten am Rand des Bakterienrasens weißliche Sektoren auf, in späteren Kulturgenerationen erscheint der Rand als konfluierendes weißliches Band. Diese Veränderungen am Rand des Bakterienrasens sind verursacht durch Mutation (stärkere Einwirkung der Stoffwechselprodukte bei den zuletzt entstehenden Individuen der Kultur, vgl. später). Das Innere des Bakterienrasens bleibt dagegen zunächst unverändert d. h. glasig-grau, durchscheinend, fadenziehend. Bei fortgesetzter Übertragung aus den zentralen, möglichst wenig veränderten Partien werden die Kulturen allmählich flacher, weißlicher, und zwar auch im Innern des Bakterienrasens. Das Endstadium der Modifikation ist dann erreicht, wenn die Kulturen ganz

flach, im Innern fast ebenso weißlich geworden sind wie am Rand. Der Rasen ist dabei nicht ganz homogen, sondern setzt sich aus feinen weißlichen und etwas durchscheinenden Streifen zusammen, die am Rand radiär gestellt sind. Dies ist in der 15.—20. Kulturgeneration erreicht. Der Rand des Bakterienrasens, der zwar meist noch etwas weißlicher gefärbt ist als die zentralen Partien, aber doch bei weitem nicht in solchem Kontrast wie in den ersten Kulturgenerationen, enthält dann keine Mutanten mehr. Wir haben jetzt eine einheitliche (soweit dies möglich ist, wie folgt) Kultur der modifizierten Form vor uns. Es ist von jetzt an gleichgültig, ob bei weiteren Übertragungen vom Rand oder von der Mitte des Bakterienrasens übertragen wird; die Kulturen verändern sich nicht mehr.

Die einzelnen Individuen sind, wenn wir sie auf die Kapselbildung untersuchen, in verschiedenem Grade abgeändert: viele besitzen eine sehr schmale kaum mehr sichtbare Kapsel, einige aber auch eine breite Kapsel. Bei den meisten zeigt sich die Breite der Schleimhülle zwischen diesen beiden Extremen. Diese Zusammensetzung aus verschiedenartigen Keimen (Fig. 5) erklärt die inhomogene Struktur des Bakterienrasens bei den modifizierten Kulturen. Er besteht aus modifizierten und typisch gebliebenen Individuen. Auch bei beliebig lange fortgesetzter Übertragung der modifizierten Kulturen auf dem Schrägagar verschwinden die typisch bleibenden Individuen nie ganz. Denn zugleich mit der Entwicklung der Modifikation nimmt die Schleimbildung der Kulturen d. h. der Variationsreiz ab. Diejenigen Individuen des Typus, welche die beginnende Modifikation unverändert überstanden haben, werden infolgedessen auch durch weitere Übertragungen nicht mehr modifiziert und wachsen mit den Eigenschaften des Typus weiter. Es gelingt also nicht, durch weitere Übertragungen eine völlige „Reinkultur“ der modifizierten Form zu erhalten.

Immerhin aber werden die meisten Individuen durch die fortgesetzte Übertragung auf dem Schrägagar im Sinne der Modifikation abgeändert; es gelingt also durch das Verfahren der Massenkulturen, die modifizierte Form zu gewinnen.

Sehr deutlich treten die Eigenschaften der Variante hervor, wenn man von einer modifizierten Schrägagarkultur durch das Gussverfahren Platten anlegt. Man erhält dann die den einzelnen Keimen entsprechenden Kolonien isoliert. Einige sind wie die des normalen Phänotypus: glasig durchscheinend, groß, erhaben. Sie bestehen aus Individuen mit breiten Kapseln und sind hervorgegangen aus den normalen Individuen, die auch bei lange fortgesetzter Übertragung der modifizierten Kulturen nie ganz aus diesen verschwinden. Die Mehrzahl der Kolonien dagegen ist wesentlich verändert und zwar lassen sich bis zu den extrem veränderten alle Übergänge

nachweisen. Die am wenigsten abweichenden sind fast gleich groß wie die normalen, enthalten aber in ihrer glasigen grauen Grundsubstanz weiße Sektoren. Diese bestehen aus Bazillen, welche weniger breite Kapseln haben und deshalb näher aneinander liegen. Dadurch werden diese Partien, gegen eine dunkle Unterlage gehalten, weniger durchsichtig und erscheinen weißlich (gegen helle Unterlage dunkler, vgl. Abbild.). Die stärker veränderten Kolonien sind kleiner, bestehen zu ungefähr gleichen Teilen aus grauen und weißlichen Sektoren (Fig. 4), die extrem modifizierten sind noch kleiner (nach 3 Tagen 3—5 mm), ganz weiß und flach. Bei mikroskopischer Betrachtung lässt sich aber deutlich erkennen, dass auch sie radiär gestreift sind. Die einzelnen Individuen dieser extrem veränderten Kolonien besitzen meist keine Kapseln mehr, sondern nur Endoplasma und Ektoplasma, ganz wenige aber noch breite Kapseln. Dadurch erklärt sich die inhomogene radiärstreifige Struktur.

Die Modifikation verändert die Virulenz nicht in nachweisbarem Grade, da die modifizierte Form beim Aufenthalt im Tierkörper sofort die Schleimhüllen wieder bildet.

Prüft man die modifizierte Form auf Erblichkeit, so zeigt sich, dass durch eine Tierpassage (am besten Maus) sofort der normale Phänotypus wieder erhalten wird. Dieser Rückschlag kann nicht allein auf Selektion zurückgeführt werden, etwa durch die Annahme, dass die neben den modifizierten Keimen stets — wenn auch in sehr geringer Zahl — vorhandenen normalen Individuen mit breiter Kapsel und hoher Virulenz allein im Tierkörper zur Vermehrung gelangen und deshalb nach dem Tode des Tieres aus dem Blut reingewonnen werden. Dies ist deshalb ausgeschlossen, weil die Kulturen der modifizierten Form auch in sehr geringen Dosen die gleiche Infektionskraft besitzen als die des normalen Phänotypus. Es müssen also auch die modifizierten Individuen rasch im Tierkörper zur Vermehrung gelangen. Da nach einer einzigen Tierpassage stets nur normale Individuen aus dem Blut gewonnen werden, sind also die modifizierten in den Typus zurückverwandelt.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Erblichkeit beim Plattengussverfahren. Von einer durch Plattenguss isolierten extrem modifizierten Kolonie gehen in der ersten Plattenaussaat verschiedenartige Kolonien auf: wenige vom normalen Phänotypus, groß und glasig, die meisten Übergänge zwischen ihm und der extrem modifizierten Form, einige wie die extrem modifizierte Ausgangskolonie, d. h. klein, flach, weißlich. Die weitere Abimpfung und Züchtung mittels des Plattenverfahrens ergibt, dass von den typisch erscheinenden Kolonien nur Kolonien des normalen Phänotypus aufgehen, die auch weiterhin die Eigenschaften des Typus beibehalten; dagegen erhält man durch Abimpfung von einer extrem modifizierten Kolonie wiederum das gleiche Gemisch von normalen, mittel-

stark und extrem modifizierten Kolonien wie von der ersten modifizierten Kolonie. Dies lässt sich beliebig oft wiederholen. Stets ergibt die Abimpfung von einer extrem modifizierten Kolonie ein Gemisch von Kolonien des Typus, der modifizierten Form und einer Zwischenform beider.

Dies ist nicht etwa darauf zurückzuführen, dass die modifizierte Ausgangskolonie aus einem Gemisch von Individuen des Typus und einer erblichen Variante besteht[1]). Denn bei einer künstlichen Mischung des Typus und einer erblichen Variante gehen bei der Plattenaussaat die Kolonien nie gemischt an, sondern sie wachsen immer getrennt oder sie setzen sich, wenn wirklich einmal zwei erblich verschiedene Individuen unmittelbar nebeneinander zu liegen kommen, scharf gegeneinander ab und bilden zwei exzentrisch geformte Kolonien. Bei Aussaat einer extrem modifizierten Kolonie wachsen aber die neuen, extrem modifizierten Kolonien regelmäßig schon vom Zentrum an radiär gemischt und in konzentrischer Anordnung. Daraus geht hervor, dass das Gemisch von normalen und modifizierten Individuen in einer extrem modifizierten Kolonie von einem einzelnen, ebenfalls extrem modifizierten Individuum abstammt, bei dessen Proliferation schon die ersten Generationen zum Teil in den Typus zurückschlagen, während der andere Teil der Nachkommen modifiziert bleibt. Die in den Typus zurückgeschlagenen Individuen ergeben bei erneuter Aussaat von vornherein Kolonien des Typus, die modifiziert gebliebenen Individuen liefern wiederum modifizierte Kolonien, in denen sich der soeben beschriebene Vorgang wiederholt. Es hat also zunächst den Anschein, als ob die Modifikation bei einem Teil der Individuen vollkommen erblich wäre.

Untersucht man die Plattenkulturen nach längerer Zeit (7 bis 10 Tage), so bemerkt man, dass sich die extrem modifizierten Kolonien mit einem glasigen, homogenen Saum umgeben. Impft man von diesem ab (Plattenguss), so erhält man im Gegensatz zur Abimpfung von der Mitte nur Kolonien des Typus. Die Peripherie der modifizierten Kolonien enthält also von einem gewissen Alter der Kultur ab einen Saum von Individuen, die sämtlich in den Typus zurückgeschlagen sind. Dies kommt dadurch zustande, dass die modifizierten Individuen auch bei zunehmendem Alter der Kultur an Ort und Stelle, wo sie gewachsen sind, also im Bereich der ursprünglichen Kolonie liegen bleiben, während die zurückgeschlagenen, wieder mit Schleimhüllen versehenen Individuen von dem leicht

1) Die Anregung zu dem in folgendem geführten Nachweis, dass die modifizierten Kolonien nicht aus einem Gemisch des Typus und einer erblichen Variante bestehen und insbesondere, dass die Erblichkeit der Modifikation durch Fortdauer des Variationsreizes, nicht aber durch eine wirklich erbliche Abänderung des Idioplasmas verursacht ist, verdanke ich Herrn Professor Plate in Jena.

erhabenen Bezirk der eigentlichen Kolonie nach der etwas niedrigeren Oberfläche des Agars peripherwärts abfließen (wie es ja für die Kolonien des Typus charakteristisch ist) und dabei einen konfluierenden Rasen bilden; dieser besteht dann natürlich nur aus Individuen, welche in den Typus zurückgeschlagen sind (Fig. 4). Dass dieser Saum aus modifizierten Individuen hervorgegangen ist, die erst an der Peripherie der Kolonien in den Typus zurückgeschlagen sind, halte ich nicht für wahrscheinlich; denn in diesem Stadium sind die Kolonien schon ziemlich groß, und es hat bereits eine gewisse Ansammlung von Stoffwechselprodukten stattgefunden, welche einen Rückschlag der Modifikation in den Typus verhindert.

Auf Grund dieser Beobachtungen lässt sich die Erblichkeit der Modifikation folgendermaßen beurteilen. Kommt ein modifiziertes Individuum unter Wegfall des variierenden Reizes zur Proliferation, so bleibt ein Teil der Nachkommen modifiziert, ein anderer Teil schlägt schon in den ersten Generationen in den Typus zurück. Es handelt sich also nicht um echte Erblichkeit, da die Variation schon in den ersten Generationen abklingt und „der Mittelwert der Nachkommen sich verschiebt“ (Johannsen). Nun hält sich aber die Modifikation doch für beliebig viele Kulturgenerationen konstant, wenn jedesmal von einer extrem modifizierten Kolonie abgeimpft wird. Dies ist aber nicht auf echte Erblichkeit d. h. auf Fortdauer der Variation ohne den Variationsreiz, sondern auf erneute Einwirkung des Variationsreizes zurückzuführen. Denn zugleich mit dem Wachstum der modifizierten Kolonie häufen sich die retrogressiv wirkenden Stoffwechselprodukte an, da bei dem Wachstum die in den Typus zurückgeschlagenen Keime wesentlich beteiligt sind. Infolgedessen geraten diejenigen Nachkommen des modifizierten Individuums, die nicht schon in den ersten Generationen in den Typus zurückgeschlagen sind, von neuem unter die Wirkung des Variationsreizes und werden am Rückschlag verhindert. Sie wachsen in dieser Kolonie modifiziert weiter und verhalten sich bei erneuter Aussaat ebenso wie der modifizierte Keim, von dem sie stammen d. h. sie schlagen wieder nur zum Teil in den Typus zurück. Die Erblichkeit der modifizierten Form unter den angegebenen Bedingungen des Plattengusses ist also nur scheinbar und in Wirklichkeit ebenso zu erklären wie bei fortgesetzter Kultivierung auf dem Schrägagar, d. h. auf die Fortdauer des Variationsreizes zurückzuführen. Die Modifikation ist bei Wegfall des Variationsreizes nur für eine beschränkte Zahl von Generationen erblich.

Wesen und Entstehungsweise der Modifikation. Die Modifikation trat als retrogressive Variation derart in Erscheinung, dass durch die gelindeste Wirkung des retrogressiven Variationsreizes die Schleimbildung im Laufe vieler Generationen immer mehr

abnahm bis zum Verschwinden der sichtbaren Eigenschaft (bei den extrem modifizierten Individuen). Diese Veränderung ging durch die Einwirkung des in umgekehrter Richtung wirkenden Reizes sehr rasch, etwas langsamer schon bei Wegfall des retrogressiven Reizes in den Typus zurück. Deshalb können wir annehmen, dass die Abnahme der Schleimbildung bei der retrogressiven Modifikation nur auf eine Hemmung des Viskoplasmas zurückzuführen ist; denn schon bei Wegfall des Variationsreizes, also allein durch ihr Beharrungsvermögen, gelangen die gehemmten Anlagen wieder zur normalen Entfaltung.

Die Entstehung und die Zurückbildung der Modifikation vollzieht sich allmählich. Die Hemmung des Viskoplasmas nimmt im Laufe vieler Generationen stetig zu bis sie ihren Endwert erreicht hat. Diese allmähliche Zunahme der Variation ist sogar in den Generationen der einzelnen Kulturen zu beobachten; denn die zuletzt entstehenden Individuen, also die am Rand des sich ausbreitenden Bakterienrasens gelegenen, sind stärker modifiziert als die ersten. Nie wird ein extrem modifiziertes Individuum unmittelbar aus dem Typus erhalten. Die Modifikation braucht also eine gewisse Zahl von Generationen, bis sie in stetig zunehmendem Grade ihr Extrem erreicht hat.

Auch die Zurückbildung der Modifikation erfolgt nicht plötzlich in einer Generation. Dies lässt sich zwar nicht bei der Reversion durch Tierpassagen, wohl aber durch das Plattengussverfahren nachweisen. Hierbei entfalten sich die gehemmten Anlagen erst nach mehreren Generationen wieder in normaler Weise bei allen Individuen. Eine gewisse Erblichkeit d. h. eine Fortdauer ohne weitere Einwirkung des Variationsreizes lässt sich also bei der Modifikation nachweisen, obwohl sie der geringsten Beeinflussung des Idioplasmas entspricht, die sich erzielen liess. Ich habe deshalb früher den für das Abklingen einer Variation gebräuchlichen Ausdruck „pseudoherediträre Nachwirkung“ hierauf angewendet, bin aber jetzt der Ansicht, dass diese Bezeichnung überflüssig ist (wenigstens für unseren Fall), da sie keinem prinzipiell, sondern nur graduell verschiedenen Begriff entspricht.

Die geschilderte Form der Variation entspricht den Gesetzmäßigkeiten, die jetzt von den Vererbungsforschern in Anknüpfung an die „Standortsmodifikationen“ Nägelis als charakteristisch für die Modifikation bezeichnet werden: unter dem Einfluss äußerer Bedingungen ändert sich eine sichtbare Eigenschaft und geht bei Wegfall dieser Bedingungen mehr oder weniger rasch in den früheren Zustand zurück. Diese Veränderung beruht auf der Fähigkeit einer (oder mehrerer) Erbeinheiten, auf eine Veränderung in den äußeren Bedingungen entsprechend zu reagieren, ohne sich dabei selbst zu ändern. Die Reaktionsfähigkeit (oder Reaktionsbreite),

welche für die Art charakteristisch ist, ändert sich dabei nicht (Baur, 12). Die Modifikation ist also nicht erblich. Dass die Modifikation in unserem Falle einen gewissen Grad von Erblichkeit besitzt, muss auf den innigen Zusammenhang zurückgeführt werden, der bei Bakterien zwischen zeugendem und erzeugtem Individuum infolge der asexuellen Fortpflanzung besteht (Haeckel). Darauf wurde schon in der Einleitung hingewiesen.

Bei den Lebewesen mit differenzierter Keimbahn erstrecken sich die Modifikationen meist nur auf eine Generation. Bei Bakterien kann man jedoch je nach dem Grade der Erblichkeit, den eine Modifikation besitzt, von leicht reversiblen und von Dauermodifikationen sprechen. Auf jeden Fall muss jedoch eine als Modifikation bezeichnete Variation schon beim Wegfall des variierenden Reizes ein Abklingen der Veränderung zeigen. Als weiteres Merkmal der Modifikation ist die allmähliche Entwicklung der Variation zu fordern.

Die Mutation.

Man erhält die Mutante beim Friedländerbazillus ebenso wie bei den anderen Bakterien, bei denen besonders Beijerinck (20) und Baerthlein (21) die Gewinnung der Mutanten ausführlich beschrieben haben, wenn man Agar oder Bouillonkulturen des normalen Bazillus längere Zeit im Brutschrank oder nach 24stündiger Bebrütung bei Zimmertemperatur stehen lässt und dann Platten anlegt. Es genügen 4 Wochen, doch erhält man auf diese Weise nicht aus jeder Kultur die Mutante; tritt die Mutation in einer Kultur nach 4 Wochen noch nicht ein, so erhält man sie meist auch durch längeres Stehenlassen nicht mehr. (Im Latenzstadium des Wachstums tritt keine Variation ein).

Absolut sicher und viel rascher kann man die Mutation herbeiführen, wenn man durch fortgesetzte Übertragungen auf dem Schrägagar das Wachstum der Bakterien im zusammenhängenden Rasen weitergehen lässt. Überträgt man in 3—7tägigen Zwischenräumen in der Weise, dass jedesmal von der Mitte des Bakterienrasens abgeimpft und dieses Material auf dem neuen Schrägagar ausgestrichen wird, so tritt meist in der 3.—4. Kulturgeneration eine plötzliche auffallende Veränderung ein. Während die ersten Kulturgenerationen aus homogenem, glasig durchscheinendem Bakterienrasen bestanden, treten jetzt plötzlich weißliche Sektoren am Rand des Bakterienrasens auf, die bei Fortsetzung des Verfahrens in den nächsten Kulturgenerationen zunehmen, so dass sie schließlich zu einem breiten weißen Band zusammenfließen. Diese weißlichen Partien bestehen aus Mutanten. (Die Mitte des Bakterienrasens bleibt zunächst noch unverändert; durch Weiterimpfung von hier erhält man die modifizierte Form.) Legt man von den weißen Sektoren oder dem weißen Rand einer Schrägagarkultur, in der die Mutation

begonnen hat, durch das Gussverfahren Agarplatten an, so gehen zwei bedeutend verschiedene Arten von Kolonien auf, die durch keine Übergangsformen verbunden sind. Ein Teil besteht aus den großen schleimigen Kolonien des normalen Typus, der andere aus kleinen, flachen weißlichen Kolonien, den Mutanten. Die einzelnen Individuen der Mutante sind schlanke Stäbchen, welche nur eine sehr dünne Zellmembran besitzen und keine Schleimhüllen bilden. Impft man von den peripheren weißlichen Partien auf Schrägagar ab, so erhält man eine flache, fast ganz weißliche Kultur; diese enthält nur noch wenige glasige, typisch gebliebene Inseln. Wird eine solche veränderte Kultur abermals durch Abimpfung von peripheren, weißlichen Partien auf Schrägagar übertragen, so erhält man die Mutante meist schon rein. Die Mutante lässt sich also wie die modifizierte Form auch in Massenkulturen rein gewinnen.

Die Virulenz ist durch die Mutation ganz erheblich gesunken; die dosis letalis minima für die Maus ist 1,0 ccm Bouillonkultur.

Die durch die Mutation erfolgende Veränderung vollzieht sich in einer Generation. Dies geht daraus hervor, dass die ersten mutierenden Individuen, die jedoch in der betreffenden Kulturgeneration gegen Ende des Wachstums der Kultur entstehen, auf einer Zwischenstufe zwischen normalem Typus und Mutante stehen bleiben, welche morphologisch sehr charakteristisch ist (Fig. 6). Diese Übergangsformen stellen aber keine für sich beständigen Varianten dar. Bei erneuter Übertragung wird stets das Endstadium der Mutation erreicht (Fig. 7) und nie eine Übergangsform mehr angetroffen. Wären die Übergangsformen auch nur für wenige Generationen beständig, so müsste man sie in der erneuten Übertragung wenigstens in einigen Exemplaren noch vorfinden. Sie gelangen also nur deshalb zur Beobachtung, weil in ihnen die Entwicklung der mutierenden Individuen nicht zum Abschluß bezw. zur Bildung der nächsten Generation kommt; denn die beginnende Anhäufung der Stoffwechselprodukte verhindert das weitere Wachstum der Kultur. Durch das Auftreten dieser auf eine Generation (nicht Kulturgeneration) beschränkten Übergangsformen ist der Beweis ermöglicht, dass die Mutation im Gegensatz zur Modifikation eine sprunghafte Variation ist. Sie setzt in einer Generation in einem gewissen Entwicklungsstadium des Individuums sichtbar ein und ist bei den Nachkommen dieses Individuums vollkommen ausgeprägt, worauf sie zu keiner weiteren Veränderung mehr führt.

Dem Beginn der anscheinend so plötzlich einsetzenden Mutation geht jedoch ein latente Prämutationsphase voraus. Man erhält z. B. in einer Serie von Kulturgenerationen in der fünften die Mutation, obwohl sich die vierte noch nicht sichtbar gegen die erste verändert hatte. Alle von der ersten Kulturgeneration angelegten Übertragungen ergeben keine Mutation, dagegen tritt die

Mutation in sämtlichen von der vierten Kulturgeneration angelegten Übertragungen ein. Deshalb muss man annehmen, dass sich im Laufe der Übertragungen latent eine Veränderung in den Kulturen eingestellt hat, die in dem angeführten Beispiel erst bei Übertragung der vierten Kulturgeneration manifest wird, d. h. eine Prämutationsphase.

Der Variationsreiz, der die Mutation herbeiführt, ist stärker als derjenige, welcher die Modifikation veranlasst. Die Mutanten werden entweder nur aus ziemlich alten Kulturen oder bei frischen Übertragungen nur an denjenigen Stellen der Kulturen gewonnen, die zuletzt d. h. unter dem stärksten Einfluss der Stoffwechselprodukte entstehen. Hierbei zeigt sich besonders klar, dass die Variation eine Funktion des Wachstums ist. Legt man nämlich von einer am Rande in beginnender Mutation begriffenen Agarkultur Platten an, so erhält man bei Abimpfung von der Mitte nur normale Kolonien, bei Abimpfung vom Rand dagegen reichlich die Mutanten. Es sind also nur die zuletzt entstehenden, bei Anhäufung der Stoffwechselprodukte noch im Wachstum begriffenen Keime von der Mutation betroffen worden, während der gleiche Variationsreiz bei den schon im Latenzstadium des Wachstums begriffenen Individuen keine Veränderung erzeugt hat.

Erblichkeit der Mutation. Die Eigenschaften der durch Plattenguss rein gewonnenen Mutante verändern sich bei weiterer Kultivierung nicht mehr. Die Mutante ist ein schlankes Stäbchen mit schmalem Ektoplasma (Fig. 8), sie bildet auf der Agarplatte kleine (in 5 Tagen 3—5 mm große), flache, grauweißliche, homogene Kolonien (Fig. 9), auf dem Schrägagar einen flachen, grauweißlichen, nicht abfließenden Bakterienrasen. Man kann die Mutante durch den Plattenguss, auf Schrägagar oder in Bouillon züchten, sie bleibt bei Übertragung in den üblichen Zwischenräumen (alle 1 bis 4 Wochen) in ihren Eigenschaften vollkommen konstant. Die durch die Mutation eingetretene Veränderung bleibt also, sobald sie einmal manifest geworden ist, auf ihrem Zustand bestehen.

Die Abimpfung von einer Kolonie der Mutante ergibt auf der Agarplatte nur Kolonien, die der Ausgangskolonie vollkommen gleichen. Der Wegfall des Variationsreizes führt also keinen Rückschlag der Mutante herbei. Der Mittelwert der Nachkommen verschiebt sich hierbei nicht (im Gegensatz zur modifizierten Form).

Unter gewissen Bedingungen lassen sich aber doch ganz regelmäßig Rückschläge in den normalen Typus erzielen. Dies gelingt, wenn Kulturen der Mutante längere Zeit unübertragen stehen geblieben sind (mindestens 8 Wochen) und dann neu überimpft werden. Dabei schägt ein Teil der Mutanten in den normalen Typus zurück. Frische Kulturen der Mutante lassen sich nur durch Tierpassagen in den Ausgangstypus umwandeln. Man muss dabei sehr große Mengen (wegen der geringen Virulenz) ins Tier verimpfen. Der

Rückschlag tritt dann, je nachdem die Mutante erst kürzere oder schon längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet ist, in der 3.—5. Tierpassage ein. Nach den ersten Tierpassagen ist noch keine sichtbare Veränderung wahrzunehmen, in einer bestimmten Passage vollzieht sich dann plötzlich der Rückschlag und zwar ebenso stoßweise wie die ursprüngliche Mutation. Man muss infolgedessen annehmen, dass auch dem Rückschlag eine latente Prämutationsphase vorausgeht.

Bei der Gewinnung des normalen Typus durch Rückschlag der Mutante spielen Selektionsvorgänge eine Rolle. Denn nur ein Teil der Mutanten schlägt auf den künstlichen Nährböden oder im Tierkörper in den Typus zurück. Die im Tierkörper zuerst zurückschlagenden Individuen gelangen wegen ihrer hohen Virulenz auch zu starker Vermehrung und werden unter Umständen schon bei der ersten Tierpassage, in der der Rückschlag stattfindet, aus dem Blute rein gewonnen.

Wesen der Mutation. Vom Standpunkt der Vererbungsforschung lässt sich der Mutationsvorgang mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit analysieren. Die Mutation zeigt sich darin, dass eine bestimmte Eigenschaft in einer Generation plötzlich verschwindet und nach vielen Generationen wieder sichtbar wird. Dies spricht dafür, dass die Erbeinheit der betr. Eigenschaft nicht verloren gegangen bezw. beim Rückschlag neu entstanden ist, sondern nur ihren Zustand gewechselt hat. Beijerinck hat wohl zuerst vermutungsweise den Gedanken ausgesprochen, dass bei der Mutation aktive Erbeinheiten latent oder latente Erbeinheiten aktiv werden. Diese Annahme hat lediglich auf Grund der Mutationserscheinungen viel Wahrscheinlichkeit für sich; durch den Gegensatz der Mutation zu den anderen Formen der Variabilität, insbesondere zu der später zu beschreibenden Fluktuation, erscheint sie mir so gut bewiesen, wie es überhaupt für die ja immerhin hypothetischen Erbeinheiten nur möglich ist. Ich schließe mich also der Auffassung Beijerinck's an und führe die Mutation auf eine Zustandsänderung, einen Valenzwechsel von Erbeinheiten, zurück. Die beobachteten Erscheinungen sprechen für die Richtigkeit der Theorie Plate's (8) über den Valenzwechsel (Grundfaktor — Supplementtheorie). Es werden dabei entweder aktive Erbeinheiten latent oder inaktiv: dies ist die retrogressive Mutation- oder es werden latente Erbeinheiten aktiv: dies ist die progressive Mutation. Die Rückschläge in den Ausgangstypus sind weiter nichts als eine Mutation, welche in umgekehrter Richtung wie die ursprüngliche verläuft. Neue Erbeinheiten entstehen also bei der Mutation nicht, die Artgrenzen werden nicht überschritten.

In unserem Falle ist die retrogressive Mutation darauf zurückzuführen, dass die für die Schleimbildung maßgebenden Erbeinheiten

inaktiv werden. Das Schleimbildungsvermögen beruht, wie sich bei der Fluktuation ergeben wird, auf dem Zusammenwirken mehrerer gleichsinniger Erbeinheiten, d. h. eines biologischen Radikals (Plate); es wird also ein Komplex von Anlagen mit dem Verlust der sichtbaren Kapselbildung inaktiv.

Zugleich tritt auch im Endoplasma und Ektoplasma eine sichtbare Veränderung ein, denn aus dem breiten Stäbchen wird plötzlich ein schlankes mit schmalem Ektoplasma. Möglicherweise werden also noch andere, mit dem Aufbau des Endoplasmas und Ektoplasmas in Verbindung stehende Erbeinheiten inaktiv, falls diese Veränderungen nicht auch irgendwie vom Viskoplasma abhängen.

Der Rückschlag in den normalen Typus vollzieht sich durch die ebenso sprunghaft erfolgende Aktivierung der gleichen Anlagen.

Die Erblichkeit der Mutation beweist, dass das Beharrungsvermögen der Erbeinheiten das gleiche ist, wenn sie aktiv oder latent sind. Die Mutante besitzt im Vergleich zum Typus einen wesentlich reduzierten Stoffwechsel, der Variationsreiz fällt mit dem Verlust der Schleimbildung vollkommen weg. Trotzdem bleibt die Mutante bei weiterer Kultivierung und zwar sogar beim Plattengussverfahren erblich konstant. Ist jedoch der Rückschlag in den Typus durch bestimmte stärker progressiv wirkende Faktoren einmal eingetreten, so bleibt der Typus von jetzt ab unter den schon bei Besprechung der Vererbung genannten Bedingungen ebenso beständig wie vor der Mutation — also unter Bedingungen, die an sich nicht genügten, um den Rückschlag der Mutante herbeizuführen. Daraus folgt, dass Typus und Mutante unter gleichen Bedingungen konstant bleiben, sobald einmal der jeweilige Zustand (Aktivität oder Latenz) der Erbeinheiten herbeigeführt ist. Die Erbeinheiten verharren also in dem Zustand der Aktivität oder Latenz, in den sie durch äußere Faktoren gebracht werden, ohne dass die den betreffenden Zustand herbeiführenden Faktoren in gleicher Stärke andauern.

Der Rückschlag d. h. die Reaktivierung der latenten Anlagen erfordert stärkere progressiv wirkende Bedingungen als die Reversion der modifizierten Form. Es ist nicht sicher zu erklären, warum bei neuem Wachstum alter Kulturen der Mutante einige Individuen in den Typus zurückschlagen und zwar erst, wenn die Kulturen ziemlich alt sind und sich schon längere Zeit im Latenzstadium des Wachstums befinden. Vielleicht nimmt nach längerem Ruhezustand die Fähigkeit zur Aktivierung bei den latenten Anlagen wieder zu, besonders wenn der inaktivierende Variationsreiz vollkommen fehlt, wie in den Kulturen der Mutante. Man könnte dann annehmen, dass die betreffenden Individuen vor dem auf dem neuen Nährboden erfolgenden Rückschlag noch in der alten Kultur in einen Prämutationszustand geraten. Der Rückschlag im Tierkörper ist so aufzufassen, dass durch den progressiv wirkenden Reiz, dem vermutlich sogar die Entstehung des Schleimbildungsvermögens als äußerem

Faktor zuzuschreiben ist, die Aktivierung der latenten Erbeinheiten verhältnismäßig leicht und rasch gelingt.

Der zeitliche Entstehungsmechanismus der Mutation ist durch die auf eine Generation beschränkten Übergangsformen verständlich. Die Mutation (zunächst für die Verlustmutation sicher zu beobachten) vollzieht sich derart, dass bei einem im Wachstum begriffenen Individuum in einem bestimmten Stadium der Entwicklung Erbeinheiten inaktiviert werden. Auf diese Weise wird das entsprechende Anlageprodukt in der mutierenden Generation schon nicht mehr in normalem Umfang gebildet, ist jedoch noch in einem gewissen Grad vorhanden, soweit es eben vor Einsetzen der Mutation schon gebildet war; in der darauffolgenden Generation fehlt es aber ganz, da in dieser die betreffenden Erbeinheiten schon von Anfang an latent sind. Auf diese Weise erklärt sich am besten das Vorkommen der auf eine Generation beschränkten Übergangsformen zwischen Typus und Mutante und das Sprunghafte der Mutation.

Da sich der Rückschlag ebenso plötzlich vollzieht, beruht er wohl auf einem analogen, aber umgekehrt gerichteten Vorgang, auch wenn sich hierbei die Übergangsformen aus leicht begreiflichen Gründen nicht feststellen ließen.

Da mit dem Namen Mutation heutzutage verschiedene Vorgänge bezeichnet werden, erscheint es mir dringend notwendig, die Bezeichnung Mutation für die geschilderte Art der Variation zu rechtfertigen. Die heutige Erblichkeitsforschung bezeichnet als Mutation eine wirkliche Veränderung der Art durch Abänderung ihrer Zusammensetzung aus Erbeinheiten. Wir legten jedoch dem Mutationsbegriff nur einen Valenzwechsel, eine Zustandsänderung von Anlagen zugrunde, durch welche die Artgrenzen nicht überschritten werden. Wenn ich bei dieser Auffassung bestehen bleibe, so geschieht das aus zwei Gründen.

Erstens: Hugo de Vries, der das große Verdienst hat, die Vorgänge der Artbildung experimentell in Angriff genommen zu haben, hat den Begriff der Mutation für eine bestimmte Variationsform eingeführt. Er fand bei der Züchtung der Nachtkerze, dass ein Teil der Nachkommen „spontan“ mehr oder weniger vom Typus abweichende Eigenschaften zeigte, während der größte Teil unter den gleichen Außenbedingungen unverändert blieb. Die Veränderungen entstanden sprunghaft, ohne Übergänge und waren erblich. Nur ein Teil der veränderten Rassen schlug in späteren Generationen wieder in den Ausgangstypus zurück. De Vries glaubte, dass es sich hier um einen aus inneren Gründen erfolgenden Gewinn wirklich neuer Eigenschaften handle und dass die Mutation die Quelle der Artbildung sei. Wenn sich die von de Vries als reine Mutationen aufgefassten Veränderungen der Oenothera lamarckiana auch zum größten Teil auf Bastardierungserscheinungen zurückführen

lassen, so kann man doch nicht ausschließen, dass echte Mutationsvorgänge (in unserem Sinne) damit verknüpft waren. Die von de Vries für die Mutation als charakteristisch bezeichneten Gesetzmäßigkeiten haben sich auch später bei anderen Arten wiedergefunden und es werden demnach als Mutationen bezeichnet: stoßweise, nur in einem Teil der Nachkommen erfolgende, spontane („richtungslos" erfolgende) und in hohem Grade erbliche Veränderungen.

Nun kann die „Richtungslosigkeit" auf keinen Fall zur Charakterisierung einer Variationsform verwendet werden; denn jede Variation ist durch bestimmte Bedingungen in ihrem Verlauf, d. h. in den Beziehungen zwischen Reiz und Wirkung, festgelegt, auch wenn wir diese Beziehungen nicht immer erkennen. In unserem Fall ist die Richtung der Mutation nach Reiz und Wirkung klar. Maßgebend für den Variationscharakter ist nur der Entstehungsmechanismus und die Erblichkeit der Variation. In dieser Beziehung entspricht die geschilderte Variationsform den von de Vries experimentell festgestellten Gesetzmäßigkeiten. Wenn sich auch herausgestellt hat, dass die Mutation nicht dem Vorgang entspricht, den de Vries lediglich theoretisch von ihr forderte, nämlich den wirklichen Verlust oder Gewinn von Erbeinheiten, so halte ich es doch für gerechtfertigt, die von de Vries nach den Tatsachen charakterisierte und als Mutation bezeichnete Variationsform auch weiter Mutation zu nennen.

Zweitens: es ist mir gelungen, experimentell eine Variation zu erzielen, welche an Erblichkeit die Mutation weit übertrifft. Diese Variationsform ist wahrscheinlich mit dem Gewinn bezw. Verlust von Erbeinheiten verbunden. Sie zeigt jedoch ganz andere Gesetzmäßigkeiten als die Mutation. Sie vollzieht sich nicht stoßweise, sondern allmählich, indem sie eine kontinuierliche Reihe erblicher Zwischenstufen durchläuft. Ich bezeichne sie deshalb als Fluktuation. Die Auffindung dieser Variationsform veranlasst mich hauptsächlich dazu, die Bezeichnung „Mutation" für die nur zu einem Valenzwechsel von Erbeinheiten führende Variationsform beizubehalten.

Als charakteristisch für die Mutation ergab sich also die sprunghafte Bildung der Terminalform, der ebenso erfolgende Rückschlag und ein beträchtlicher Grad von Erblichkeit. Zur Reversion war die Anwendung des progressiv wirkenden Reizes nötig, nur unter einer bestimmten Bedingung (nach langem Latenzstadium des Wachstums) erfolgte der Rückschlag durch das Beharrungsvermögen der Erbeinheiten allein.

Die bakteriologische Forschung hat durch die genaue Verfolgung der Mutationserscheinungen die Erblichkeitslehre um die Tatsache bereichert, dass durch einen Valenzwechsel von Anlagen erblich konstante Rassen entstehen können. Der Valenzwechsel als

Quelle der Variabilität war zwar schon lange bekannt, aber nicht als Ursache erblich konstanter und experimentell zu beherrschender Variation. Derartige schon längst bekannte Erscheinungen des Valenzwechsels erstreckten sich immer nur auf eine oder mehrere Generationen; dass aber durch einen experimentell herbeigeführten Valenzwechsel Anlagen beliebig viele Generationen hindurch in ihrem Zustand der Latenz oder Aktivität zu halten sind und sich jederzeit durch gesetzmäßig wirkende äußere Einflüsse in ihren Ausgangszustand zurückführen lassen, ist erst durch die Bakterienmutationen bekannt und bewiesen worden.

Die Fluktuation.

Als Fluktuation bezeichne ich eine Art der Variation, welche nicht nur zu einer Variante, sondern zu mehreren Varianten führt. Diese bilden nach dem verschiedenen Grad ihrer Abweichung vom Typus eine kontinuierliche Reihe.

Die Gewinnung dieser Varianten ist etwas schwieriger als die der bisher geschilderten, weil immer nur sehr wenige Individuen einer Kultur diese Form der Variation zeigen. Bei Aussaat einer genügend großen Zahl von Individuen, eventuell Verwendung mehrerer unter den gleichen Bedingungen gehaltener Kulturen gleichzeitig gelingt es jedoch regelmäßig, die Fluktuanten zu gewinnen. Man erhält sie folgendermaßen: Von einer durch Plattenguss erhaltenen Kolonie des normalen Typus, der vorher noch durchs Tier gegangen oder auf Agarplatten in isolierten Kolonien gewachsen war, werden Schrägagar- oder Bouillonkulturen angelegt, 24 Stunden bei 37° bebrütet und dann bei 15° stehen gelassen. Frühestens nach 10 bis 14 Tagen, am besten nach 20—30 Tagen, werden von diesen Kulturen (ich habe bei den meisten Versuchen mit Schrägagarkulturen gearbeitet) Agarplatten angelegt. Über die Reihenfolge im Auftreten der verschiedenen Fluktuanten ist später noch besonders zu berichten. Von allen Teilen des Bakterienrasens wird durch gründliches Verrühren mit der Platinöse Material entnommen, in Bouillon aufgeschwemmt und dort durch wiederholtes Hin- und Herneigen des Röhrchens gemischt. Von dieser Aufschwemmung werden verflüssigte Agarröhrchen nach dem bekannten Verdünnungsverfahren geimpft und zu Platten ausgegossen. Die Platten stehen 24 Stunden im Brutschrank, bleiben dann bei Zimmertemperatur stehen und werden nach 3—5 Tagen untersucht. Von den Platten sind nur diejenigen verwendbar, welche eine genügende Zahl von Kolonien, aber doch mindestens in Abständen von $^1/_2$—1 cm enthalten. Ist die Aussaat dichter, so kommen die Kolonien nicht vollständig genug zur Entwicklung ihrer typischen Eigenschaften und können deshalb nicht beurteilt werden. Auf den Agarplatten, die eine geeignete Keimzahl enthalten, findet man bei der Untersuchung weit-

aus die größte Zahl ganz unverändert, einige in der schon geschilderten Weise durch Radiärstreifung modifiziert, eventuell auch Mutanten. Die für die Fluktuation in Betracht kommenden Kolonien sind kleiner als die des normalen Typus, und zwar lassen sich drei verschiedene Stadien der Fluktuation unterscheiden. Die fluktuierten Kolonien sind besonders bei mikroskopischer Betrachtung mit Sicherheit zu erkennen und zwar dadurch, dass sie homogen chagriniert sind und keine radiären Streifen enthalten, sowie im Präparat durch die morphologischen Eigenschaften der einzelnen Keime.

Die am wenigsten veränderten Kolonien (Fluktuante I) sind nach 3—5 Tagen ungefähr zwei Drittel so groß wie die des normalen Typus, 7—10 mm im Durchmesser, erhaben, homogen, aber nicht ganz so glasig durchscheinend, sondern mehr weißlich-grau. Die einzelnen Bazillen haben sämtlich eine etwas schmalere Kapsel als die der normalen Kolonien. Werden von solch einer fluktuierten Kolonie Platten gegossen, so erhält man die Fluktuante rein. Die aufgehenden Kolonien sind sämtlich der Elternkolonie gleich. Bei längerem Wachstum konfluieren die Kolonien, jedoch nicht alle. Sie überziehen nie die ganze Agarplatte in zusammenhängendem, zerfließlichem Rasen wie der normale Typus. Durch Abimpfung einer solchen fluktuierten Kolonie auf dem Schrägagar erhält man einen homogenen, leicht erhabenen, grau-weißlichen und abfließenden Bakterienrasen.

Die Kolonien des 2. Stadiums (Fluktuante II) sind noch etwas kleiner, nach 3 Tagen 5—7 mm groß, etwas erhaben, stärker weißlich-gelb, aber noch etwas durchscheinend. Bei Abimpfung ergeben sie nur Kolonien, welche der Elternkolonie vollkommen gleichen. Die einzelnen Bazillen haben eine Kapsel, die ungefähr zweimal so breit ist als der Bakterienleib. Bei längerem Stehenlassen konfluieren die Kolonien zum Teil mit den benachbarten Kolonien, breiten sich aber dann nicht weiter aus. Auf dem Schrägagar erhält man einen noch etwas erhabenen abfließenden Bakterienrasen, der am Rande weißlich-grau, im Innern noch grau durchscheinend ist.

Das 3. Stadium (Fluktuante III) zeigt noch kleinere (3—5 mm große), leicht gelblich-weiße, nicht mehr durchscheinende Kolonien, die in den ersten Tagen ganz flach sind und makroskopisch vollkommen den extrem modifizierten gleichen. Bei mikroskopischer Betrachtung (Fig. 10) unterscheiden sie sich von diesen aber dadurch, dass sie keine radiären Strahlen zeigen. Sie erscheinen ebenso wie die anderen Fluktuanten homogen chagriniert. Dementsprechend findet man bei mikroskopischer Untersuchung auch nur gleichartige Einzelindividuen vor. Beim Tuscheverfahren erscheinen die Bakterien der Fluktuanten III ohne deutliche Kapsel, nur aus Bakterienleib und breiter Membran bestehend. Dass die Schleimhülle fehlt oder nur in minimalem Grade vorhanden ist,

geht besonders bei der Methylenblaufärbung hervor. Die Bakterienleiber erscheinen dabei zwar scharf konturiert, es fehlt aber die für die schleimbildenden Individuen charakteristische violette Überdeckung (Fig. 11). Auf dem Schrägagar bildet die Fluktuante III einen flachen Bakterienrasen, der im Innern grau durchscheinend, am Rande etwas weißlich gefärbt ist. Der Rasen ist abfließend im Gegensatz zu der ebenfalls weißlich-grauen, flachen Kultur der Mutante. Bei Abimpfung einer isolierten Kolonie der Fluktuante III erhält man wiederum nur Kolonien, welche der Elternkolonie vollkommen gleich sind.

Die Virulenz ist bei den Fluktuanten parallel zu der Herabsetzung der Kapselbildung gesunken. Bei der Fluktuante III ist die dosis letalis minima für die Maus 0,5 ccm Bouillonkultur.

Erblichkeit der Fluktuation. Die 3 Fluktuanten sind in ihren Eigenschaften jede für sich außerordentlich beständig (innerhalb einer bestimmten, für jede Fluktuante konstanten Variationsbreite). Die Fluktuanten I und II wurden bis jetzt fast 2 Jahre lang, die Fluktuante III über 3 Jahre lang beobachtet. Die Fortzüchtung durch das Plattengussverfahren ergibt, dass bei den 3 Fluktuanten die Nachkommen vollkommen den Elternkolonien gleichen. Der Mittelwert der Nachkommen verschiebt sich also bei Wegfall des Variationsreizes nicht.

Tierpassagen, welche die modifizierte Form und die Mutante in kürzester Zeit in den normalen Typus zurückverwandeln, lassen die Fluktuanten selbst nach zahlreicher Wiederholung anscheinend unverändert. Bei Fluktuante I wurden 10, bei Fluktuante II wurden 20, bei Fluktuante III wurden 100 Mäusepassagen vorgenommen. Dabei geschah eine Zeitlang die Infektion mit eben tödlichen Dosen, und später, als es sich herausstellte, dass bei der Mutante der Rückschlag am raschesten durch Impfung mit enormen Dosen eintritt, wurden außerordentlich große Dosen zur Infektion verwendet. Auch hierdurch konnte kein Rückschlag in den normalen Typus erzielt werden. Die Fluktuante III ist durch die 100 Tierpassagen nicht einmal in den Typus der Fluktuante II zurückverwandelt.

Fortzüchtung auf dem Schrägagar lässt die Fluktuanten ebenfalls unverändert; sie werden allmählich nur geringgradig ebenso wie der Typus durch Modifikation verändert, schlagen aber durch Plattenguss oder Tierpassage sofort wieder in den früheren Zustand (der Fluktuation) zurück. Auch wurde versucht, die Fluktuante I in II oder III umzuwandeln bezw. aus Kulturen der Fluktuante I durch längeres Stehenlassen einige Individuen von II oder III zu gewinnen, also die gleiche Methode angewendet, bei der Fluktuante I aus dem normalen Typus hervorgegangen war. Auch dies war ohne Erfolg. Es waren höchstens modifizierte Kolonien oder Mutanten der Fluktuante I zu erhalten.

Die Fluktuanten waren also von wesentlich höherer erblicher Konstanz als die anderen Variationen.

Aus der Art der Gewinnung der Fluktuanten ergibt sich, dass zu ihrer Herbeiführung die stärkste Anhäufung der Stoffwechselprodukte notwendig ist, dass sie also durch den stärksten Variationsreiz entstehen; denn sie werden nur aus alten Kulturen des Typus gewonnen, nicht aber wie die modifizierte Form oder die Mutante auch bei Übertragung in kurzen Zwischenräumen.

Entstehungsweise der Fluktuanten. Aus diesem Grunde ist bei den Fluktuanten eine Beobachtung ihrer Entwicklungsstadien wie bei der Modifikation und der Mutation nicht möglich. Denn sie gelangen bei der Aussaat alter Kulturen in der folgenden Kulturgeneration gleich in ihrem Endstadium zur Beobachtung. Deshalb schien es zunächst, dass die Fluktuanten ebenso wie die Mutante unmittelbar, d. h. ohne erblich konstante Zwischenformen aus dem Typus entstehen, was bei der extremen Fluktuante ein fast ebenso großer „Sprung" wäre wie bei der Mutante. Gegen diese Entstehungsweise spricht aber folgendes: Wird von einer Schrägagarkultur des Typus nach einer bestimmten Zeit (10 bis 14 Tage) eine Plattenaussaat gemacht, so erhält man meist allein die Fluktuante I, etwas später Fluktuante II und zuletzt (20 bis 30 Tage) Fluktuante III. Nie wird Fluktuante III vor Fluktuante I oder II erhalten. Da die Ursache der Variation die Anhäufung der Stoffwechselprodukte ist, könnte man die Reihenfolge im Auftreten der Fluktuanten so erklären, dass aus Individuen des normalen Typus bei einer bestimmten Anhäufung der Stoffwechselprodukte die Fluktuante I entsteht, bei stärkerer Fluktuante II und bei stärkster Fluktuante III. Dies wäre möglich, wenn die Entstehung der Varianten allein von der Einwirkung der Stoffwechselprodukte abhängig wäre; doch sind hierbei noch zwei weitere Faktoren beteiligt, welche die obige Annahme unwahrscheinlich machen. Die Stoffwechselprodukte wirken nämlich nicht nur variierend, sondern auch wachstumshemmend; eine Variation bewirken sie aber nur bei denjenigen Individuen, welche im Wachstum begriffen sind, die also trotz der wachstumshemmenden Wirkung der Stoffwechselprodukte noch zur Proliferation gelangen. Im Latenzstadium des Wachstums befindliche Keime werden, wie sich schon wiederholt zeigte, durch die Anhäufung der Stoffwechselprodukte nicht zur Variation gebracht.

Berücksichtigen wir diese für die Enstehung der Varianten maßgebenden Bedingungen, sowie die Zeit, welche für die Bildung der Fluktuanten nötig ist, so folgt zunächst, dass die Fluktuanten unter dem stärksten Einfluss der Stoffwechselprodukte entstehen; denn sie werden in den einzelnen Kulturen später als die anderen Varianten, also zuletzt erhalten. Sie entstehen demnach durch

Proliferation der letzten noch wachsenden Individuen einer Kultur. Dabei kommt zunächst die am wenigsten abweichende Fluktuante I zur Beobachtung. Etwas später, also bei noch stärkerer Variationsursache, entsteht Fluktuante II. Auf Grund des oben gesagten lässt sich jetzt mit größter Wahrscheinlichkeit entscheiden, ob die Fluktuante II unmittelbar aus dem Typus oder aus der Fluktuante I hervorgeht. Entstünde die Fluktuante II unmittelbar aus Individuen des Typus, so müssten diese während einer gewissen Zeit, nämlich so lange, als die Bedingungen für die Bildung der Fluktuante I gegeben waren, ihr Wachstum eingestellt haben. (Sonst müssten sie in die Fluktuante I, zum mindesten in die Mutante oder in die modifizierte Form übergegangen sein. Letztere beiden kommen aber als Vorstufen der Fluktuante II nicht in Betracht, da sie, wie später erwähnt wird, nicht zur Bildung der Fluktuante II befähigt sind.) Etwas später aber, also unter den Bedingungen des stärkeren Varationsreizes, müssten diese Individuen des normalen Typus ihr Wachstum wieder aufgenommen haben und dadurch sprunghaft in Fluktuante II übergegangen sein. Das ist aber nicht wahrscheinlich; denn mit dem stärkeren Variationsreiz hat auch die wachstumshemmende Wirkung der Stoffwechselprodukte zugenommen, und es ist nicht einzusehen, dass Zellen, die aus irgend einer Ursache ihr Wachstum schon einmal eingestellt haben, bei Verstärkung dieser gleichen Ursache ihr Wachstum wieder aufnehmen. Aus diesem Grunde wird eine unmittelbare Entstehung der Fluktuante II und noch mehr der Fluktuante III aus dem Typus unwahrscheinlich. Es bleibt also nur die Möglichkeit übrig, dass die Fluktuante III aus der Fluktuante II und diese aus der Fluktuante I entstanden ist. Es ist auch leicht zu verstehen, dass die gleiche Generationsreihe des normalen Typus, die durch eine den Durchschnitt übertreffende Wachstumsfähigkeit trotz der Einwirkung der Stoffwechselprodukte weiter gewachsen ist, dadurch aber zur Entstehung der Fluktuante I geführt hat, durch weitere Fortsetzung ihres Wachstums in die Fluktuante II und vom Stadium der Fluktuante II aus in die Fluktuante III übergegangen ist. Es wäre dies also eine von Generation zu Generation fortschreitende, quantitativ zunehmende Abänderung, die nicht nur auf Grund des Vergleiches der fertigen Varianten, sondern auch ihrer Genese nach als fluktuierende Variation bezeichnet werden kann.

Zur Stütze dieser Annahme mußte aber bewiesen werden, dass tatsächlich die Fluktuante III aus Fluktuante II und Fluktuante I hervorgehen kann. Es musste also aus Reinkulturen der Fluktuante I und II die Fluktuante III gewonnen werden, denn nur in diesen war ein sprunghaftes Entstehen der extremen Fluktuante aus dem normalen Typus auszuschließen. Es wurden also zunächst die Fluktuante I und II zwei Mauspassagen unterworfen, um sie möglichst

typisch und durch die künstliche Kultivierung nicht irgendwie modifiziert zu erhalten. Dann wurden sie durch Plattenguss in einzelnen Kolonien isoliert und, nachdem sie sich als reine Linie und in den für die Fluktuante I und II typischen Eigenschaften gezeigt hatten, wurde von einer einzeln stehenden Kolonie auf Schrägagar abgeimpft. Wie schon erwähnt, gelingt es nicht, aus Reinkulturen der Fluktuanten I und II lediglich durch Stehenlassen der Kulturen und Anfertigung einer Plattenaussaat nach längeren Zeiträumen noch stärker abweichende Fluktuanten zu gewinnen, wie dies beim Typus der Fall ist. Dies ist auch ohne weiteres verständlich. Denn die Fluktuanten I, II und III entstehen aus dem Typus durch stärkste Einwirkung der vom Typus gebildeten Stoffwechselprodukte. Nun haben aber die Fluktuanten, wie aus ihrem viel weniger üppigen Wachstum hervorgeht, einen gegen den Typus wesentlich reduzierten Stoffwechsel. Wachsen sie also in Reinkultur, so bilden sie weniger Stoffwechselprodukte als der Typus, und dadurch verliert der die Abänderung bewirkende Reiz an Intensität. Ich versuchte deshalb die Wirkung der Stoffwechselprodukte bei den Fluktuanten dadurch zu verstärken, dass ich die im zusammenhängenden Bakterienrasen, also auf dem Schrägagar gewachsenen Kulturen nach verschieden langer Zeit auf einen neuen Schrägagar übertrug und dabei die auf dem ersten Nährboden gebildeten Stoffwechselprodukte (das Kondenswasser des Agars und den ganzen Bakterienrasen) auf den neuen Nährboden brachte. Dies gelang durch Anwendung steriler Glaskapillaren mit aufgesetztem Gummikäppchen ganz leicht. Diese Art der Übertragung wurde bei den Fluktuanten I und II in Serien von 7, 14 und 21 Tagen ausgeführt und vor jeder Übertragung auf einen neuen Nährboden eine Plattenaussaat der vorhergehenden Kultur angelegt, wie schon früher bei Schilderung der Gewinnung der Fluktuanten beschrieben. Schon in der zweiten Kulturgeneration wurden auf diese Weise bei sämtlichen Serien der Flutuante I und II, also bei Übertragung in 7-, 14-, und 21 tägigen Zwischenräumen einzelne Kolonien der Fluktuante III gewonnen. Dass es sich wirklich um Fluktuante III handelte, wurde durch 6 Mauspassagen festgestellt, welche die Fluktuante III nicht in den Ausgangstypus zurückverwandelten, während die zur Kontrolle gleichzeitig Tierpassagen unterworfene jetzt schon fast 3 Jahre lang auf künstlichem Nährboden gezüchtete Mutante des Typus schon in der 5. Tierpassage zurückschlug. Es war also tatsächlich Fluktuante III aus Fluktuante I und II hervorgegangen.

Damit war der Beweis erbracht, dass die Fluktuante III aus den Fluktuanten II und I entstehen kann. Es ist dies aber nicht nur eine Möglichkeit der Entstehungsweise, sondern wohl der regelmäßige Vorgang; nicht nur die obigen Ausführungen über die

Reihenfolge im Auftreten der einzelnen Fluktuanten in der gleichen Kultur machen dies wahrscheinlich, sondern auch die später zu erwähnenden Beobachtungen über die progressive, d. h. umgekehrt gerichtete Fluktuation. Die Fluktuation unterscheidet sich also von der Mutation neben ihrer bedeutend stärker ausgeprägten Erblichkeit besonders dadurch, dass sie durch mehrere für sich konstante Zwischenstadien, d. h. im Laufe mehrerer Generationen zu ihrer Terminalform führt. Hinsichtlich dieser allmählichen Entwicklung zeigt die Fluktuation Übereinstimmung mit den Vorgängen der Modifikation. Die Modifikation führt ebenfalls zu mehreren Varianten verschiedenen Grades der gleichen Abweichung. Auch bei ihr entstehen nie die extremen Varianten durch einen Sprung aus dem Typus, sondern stets aus weniger abweichenden. Bei der Modifikation sind jedoch diese Zwischenstufen nur von sehr geringer erblicher Konstanz; bei der Fluktuation zeigen sowohl die Zwischenstufen als auch die Terminalform die höchste experimentell erzielbare Erblichkeit.

Es folgt hieraus, dass die Bildung einer kontinuierlichen Reihe gleichsinniger Varianten bei verschiedenen Variationsformen vorkommt und an sich noch nicht für den Variationscharakter, also auch für die Erblichkeit bestimmend ist (Plate unterscheidet deshalb somatische und „mutative“ Fluktuationen). Auch der morphologische Effekt einer Variation ist nicht maßgebend für den Variationscharakter; denn die Modifikation führt zu den gleichen morphologischen Abänderungen wie die Fluktuation.

Reversionsversuche an den Fluktuanten. Es wurde schon erwähnt, dass die einzelnen Fluktuanten selbst durch den stärksten für die Wiedergewinnung des Typus wirksamen Reiz, nämlich durch Tierpassagen nicht in den Typus zurückverwandelt werden konnten, ja dass die stärker abweichenden Fluktuanten nicht einmal das Stadium der nächsten, weniger abweichenden Form erreichten. Bei Fluktuante I wurden 10, bei Fluktuante II 20, bei Fluktuante III bis jetzt 100 Tierpassagen (Maus) angewendet. Es zeigte sich aber doch eine deutliche Zunahme der Kapselbildung und Virulenz, die zum Teil nach einigen Agarpassagen wieder zurückging, also auf Modifikation beruhte, zum Teil aber doch erblich war. Bei Fluktuante III wurde die Frage, ob durch wiederholte Tierpassagen eine wenn auch nur geringe, aber doch erbliche Annäherung an die Fluktuante II zu erzielen ist, näher untersucht.

Dies ließ sich durch Feststellung der Zunahme von Kapselbildung und Virulenz entscheiden. Die Virulenz stieg bei subl kutaner Infektion (24stündige Bouillonkulturen) folgendermaßen:

Fluktuante III vor Tierpassagen	0,5	Maus bleibt am Leben	
nach 10. Maus	0,1	„ „ „ „	
„ 10. „	0,2	Maus stirbt in 3 Tagen	
„ 18. „	0,1	„ „ „ 3 Tagen	
„ 22. „	0,1	Maus bleibt am Leben	
„ 26. „	0,1	Maus stirbt in 2 Tagen	
„ 28. „	0,1	„ „ „ 36 Stunden	
„ 40. „	0,01	„ „ „ 48 „	
„ 60. „	0,01	„ „ „ 30 „	
„ 80. „	0,01	„ „ „ 30 „	
	0,000001	„ „ „ 4 Tagen.	

Es war also eine erhebliche Zunahme der Virulenz durch Tierpassagen zu erzielen. Diese Zunahme der Virulenz war von einer gleichzeitigen Zunahme der Kapselbildung (Tierkörper) und Schleimbildung (bei künstlicher Kultivierung) begleitet. Doch hatte diese letztere Fähigkeit noch nicht wieder den Grad wie bei Fluktuante II (aus dem Typus isoliert, ohne Tierpassagen) erreicht.

Jetzt wurde versucht, ob die Zunahme der Virulenz eine erbliche war oder ob sie durch Züchtung außerhalb des Tierkörpers wieder zurückging. Die Kultur wurde zu diesem Zweck alle 7 Tage neu auf Agar übertragen und die Virulenz im Laufe der Agarpassagen geprüft, indem von den betreffenden Agarkulturen Bouillonkulturen angelegt und diese nach 24stündigem Wachstum in die Maus verimpft wurden. Die Virulenz war folgende:

Nach 80. Maus unmittelbar	0,000001	Maus stirbt in 4 Tagen
„ 2. Agarpassage	0,001	„ „ „ 44 Stunden
	0,00001	Maus bleibt am Leben
„ 5. „	0,001	Maus stirbt in 52 Stunden
	0,0001	„ „ „ 72 „
„ 10. „	0,001	„ „ „ 72 „
	0,0001	Maus bleibt am Leben
„ 15. „	0,01	Maus stirbt in 72 Stunden
	0,001	„ „ „ 11 Tagen
„ 20. „	0,01	„ „ „ 24 Stunden
	0,001	Maus bleibt am Leben
„ 25. „	0,01	Maus stirbt in 50 Stunden
	0,001	„ „ „ 4 Tagen.

Es geht also die durch Tierpassagen erreichte Virulenzsteigerung der Fluktuante III durch die künstliche Kultivierung zunächst zurück, bleibt aber von der 15. Agarpassage ab auf einer konstanten Höhe. Die Dosis letalis minima ist 0,001 geworden, also ungefähr 1000mal höher als vor den Tierpassagen, jedoch nicht so hoch wie die Virulenz der Fluktuante II, bei der 0,000001 auch nach beliebig langer künstlicher Kultivierung meist in 48 Stunden tödlich ist. Auch die durch die Tierpassagen erzielte Zunahme der Kapsel- und Schleimbildung der Fluktuante III bleibt trotz der künstlichen Kultivierung auf einem höheren Wert als vor den Tierpassagen. Die Fluktuante III hat sich also durch Anwendung einer großen Reihe von Tierpassagen sehr langsam und allmählich der Fluk-

tuante II genähert, und zwar in erblicher Weise. Es ist dies eine progressive Fluktuation, sie findet allmählich statt. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass auch die retrogressive Fluktuation stets allmählich vor sich geht.

Bei Fortsetzung der Tierpassagen wäre also zu erwarten, dass die Fluktuante III allmählich das Stadium der Fluktuante II, hierauf das Stadium der Fluktuante I erreicht und schließlich ganz in den Typus zurückgeht.

Wesen der Fluktuation. Vom Wesen der Fluktuation können wir uns auf Grund der sichtbaren Veränderungen und deren Erblichkeit folgende Vorstellung machen. Die zunächst erhaltene Fluktuation war retrogressiv. Sie bestand darin, dass die Fähigkeit der Kapselbildung bei den Fluktuanten in verschiedenem Grade bis zum anscheinend völligen Verschwinden abnahm. Lediglich auf eine Hemmung oder Inaktivierung von Anlagen kann diese Veränderung nicht zurückgeführt werden. Denn wir sahen, dass bei der Modifikation ein erheblicher Grad von Hemmung und bei der Mutation sogar eine völlige Inaktivierung von Anlagen jederzeit durch gewisse Bedingungen rückgängig wird und in die normale Funktion wieder übergeht.

Es könnte sich um eine dauernde Lähmung der betreffenden Anlagen im Sinne einer Schädigung oder „Degeneration“ handeln. Es müssten dann bei den drei Fluktuanten je nach dem Grade der Abänderung drei Grade der Degeneration vorliegen, von denen sich jede ganz in der gleichen Ausdehnung der Degeneration weiter vererbt. Dies ist aber sehr unwahrscheinlich. Denn man kann kaum annehmen, dass die Degeneration einer Anlage, wenn sie einmal so hochgradig geworden ist, dass die Anlage trotz bester Bedingungen für ihre Entfaltung kein Anlageprodukt mehr bildet, genau in diesem Grade der Schädigung bei der Proliferation erhalten bleibt und weiter vererbt wird. Diese konstante Vererbung der drei Fluktuanten, auf Grund deren keine Fluktuante in die andere übergeht, spricht gegen eine Veränderung der Anlagen im Sinne einer bloßen Schädigung oder „Degeneration“. Denn Degenerationen aus äußeren Gründen gehen unter Wiederherstellung günstiger Bedingungen zurück, Degenerationen aus inneren Gründen haben eine Neigung zur Verstärkung. Ich nehme infolgedessen in Konsequenz mit der Deutung der Modifikation und Mutation an, dass der gleiche variierende Reiz, der bei gelindester Einwirkung eine Hemmung von Erbeinheiten und bei stärkerer eine Inaktivierung veranlasst, bei stärkster Einwirkung zu einer völligen Zerstörung der Anlagen, also zu einer Ausschaltung dieser Anlagen aus der Vererbungssubstanz führt. Theoretisch können wir uns vorstellen, dass diese Anlagen bei der Proliferation so stark geschädigt werden, dass sie sich am Wachstumsvorgang des Idio-

plasmas nicht beteiligen können und so aus dem Gefüge der Vererbungssubstanz verschwinden. Wir nehmen also zur Erklärung des erblichen Verlustes einer sichtbaren Eigenschaft bei der Fluktuation einen wirklichen Verlust der betreffenden Erbeinheiten an.

Dadurch wird es unwahrscheinlich, dass die Fähigkeit der Kapselbildung auf einer einzigen Erbeinheit beruht. Denn es ist nicht vorstellbar, dass eine einzige Erbeinheit zu einem verschiedenen Teile verloren geht. Man müsste diese Erbeinheit dann wieder in einzelne, unabhängig voneinander funktionsfähige Faktoren teilen. Wenn wir aber bei der Vorstellung der Erbeinheit als des kleinsten für eine Eigenschaft maßgebenden Teilchens der Erbsubstanz festhalten, müssen wir in unserem Falle annehmen, dass die in verschiedenem Grade zu Verlust gehende sichtbare Eigenschaft auf mehreren Erbeinheiten beruht. Die völlige Ausbildung der normal entwickelten Kapsel beruht also auf dem Zusammenwirken mehrerer gleichsinniger Faktoren. Die Kapselbildung ist ein polygenes Merkmal, ein „biologisches Radikal".

Die verschiedenen für sich erblich konstanten Stadien der retrogressiven Fluktuation beruhen also darauf, dass je nach dem Grade der Abweichung eine oder mehrere der gleichsinnigen Erbeinheiten verloren gehen. Nur durch diese Annahme lässt sich m. E. die erbliche Konstanz der verschiedenen Stadien begreifen. Besonders klar wird dies durch das Verhalten der einzelnen Fluktuanten bei weiteren Variabilitätsversuchen und durch den Gegensatz der Fluktuation zu den anderen Formen der Variabilität, besonders der Mutation. Hierbei werden die gleichsinnigen Erbeinheiten in ihrer Gesamtheit gleichzeitig verändert. Das biologische Radikal wird im vollen Umfange latent bezw. aktiv. Dadurch erklärt sich der große Unterschied, der „Sprung", welcher vom normalen Typus zur Mutante führt, gegenüber den schrittweisen Veränderungen, welche die Fluktuation bewirkt.

Der Entstehungsmechanismus der Fluktuation wäre also folgendermaßen zu denken: Wächst eine Generationsreihe des normalen Typus unter dem schon sehr gesteigerten Einfluss der Stoffwechselprodukte weiter, so geht zunächst eine gewisse geringe Anzahl von Erbeinheiten zu Verlust. Dabei entsteht die Fluktuante I, welche für sich konstant bleibt, wenn sie in diesem Zustand isoliert und in Reinkultur, also nicht unter dem Einfluss der Stoffwechselprodukte des Typus, fortgezüchtet wird. Geht aber ihr Wachstum in der alten vom Typus angelegten Kultur noch weiter, so werden durch Fortdauer und vielleicht sogar Verstärkung des Variationsreizes noch weitere Erbeinheiten zu Verlust gebracht, wodurch die Fluktuante II entsteht. Diese ist, wenn sie jetzt isoliert wird, ebenfalls in dem erreichten Stadium konstant. Gelangt sie jedoch

in der alten Kultur zur weiteren Proliferation, so entsteht durch einen weiteren Verlust von Erbeinheiten die Fluktuante III. Diese ist die Terminalform der Fluktuation.

Wenn wir die retrogressive Fluktuation auf einen Verlust von Erbeinheiten zurückführen, so müssen wir annehmen, dass bei der Reversion der Fluktuanten, auch wenn sie nur zu einer Annäherung der extremen Fluktuante an die Fluktuante II durchgeführt wurde, die vordem zu Verlust gegangenen Erbeinheiten teilweise und allmählich wiedergewonnen werden. Denn diese progressive Veränderung war ebenso erblich wie retrogressive Fluktuation. Die progressive Fluktuation bringt also den Gewinn neuer, vererbbarer Eigenschaften mit sich und ist experimentell zu beobachten.

Diese Annahme erscheint auf Grund dessen, was wir über die Vererbung erworbener Eigenschaften vorausgesetzt haben, als möglich. Die Erwerbung einer neuen Eigenschaft hat als Ursache eine innere Fähigkeit des Idioplasmas. Diese Fähigkeit ist in unserem Falle gegeben; denn sonst könnte sich ja das Schleimbildungsvermögen nicht beim Typus finden. Der progressiv wirkende Reiz ist durch den Aufenthalt im Tierkörper gegeben. Er führt dazu, dass das Idioplasma auf Grund seiner derzeitigen Struktur die neue Erbeinheit bildet, ebenso wie er die Reaktion der schon entwickelten Erbeinheit veranlasst. Denn es ist anzunehmen, dass „die einzelnen Organe (hier das Viskoplasma) durch Reize, auf welche sie zu reagieren eingerichtet sind, auch in das Leben gerufen werden“ (O. Hertwig, 5). Ist man also imstande, den für die Entstehung bestimmter Anlagen adäquaten Reiz lange genug einwirken zu lassen, so kann man bei gegebener Fähigkeit des Idioplasmas diese Anlagen zu bilden, eine progressive Fluktuation, d. h. eine Erwerbung vererbbarer Eigenschaften erzielen. Unseren Befunden nach zu schließen geht dies allerdings äußerst langsam vor sich, selbst wenn es sich um die Bildung von Erbeinheiten handelt, welche schon einmal vorhanden waren.

Obwohl die retrogressive Fluktuation die anderen Variationen an Erblichkeit weit übertraf und obwohl die extreme Fluktuante durch lange Einwirkung des progressiven Reizes nicht in den Typus zurückverwandelt werden konnte, war die Fluktuation doch nicht absolut erblich. Dies ist aber von keiner Variationsform, auch nicht von der artbildenden, zu verlangen: denn eine absolute Beständigkeit des Artbildes existiert bei keiner Art. Infolgedessen spricht nichts gegen die Annahme, dass die Fluktuation als artbildende Variationsform in Betracht kommt.

Die Benennung „Fluktuation“ rechtfertigt sich zum Teil durch Anschauungen und Beobachtungen, welche schon von Darwin herrühren, zum Teil durch Ergebnisse der modernen Erblichkeitsforschung. Fluktuierende Variabilität wird jetzt gewöhnlich jede

Variabilität genannt, welche zwischen normalem Typus und extremer Variante kontinuierliche Reihen von Übergängen, Zwischenformen bildet. Man versteht darunter im allgemeinen die Erscheinung, dass die Individuen einer reinen Linie in der gleichen Generation sich nie ganz gleich sind, sondern in ihren Eigenschaften um einen bestimmten Mittelwert schwanken. Hierher gehören die schon erwähnten Plus- und Minusvarianten. Diese fluktuierende Variabilität ist jedoch nicht erblich. Es gelingt nicht durch Selektion von Plus- und Minusvarianten eine erblich veränderte Rasse zu gewinnen (Johannsen). Ich möchte deshalb diese Form der Variabilität in Anknüpfung an de Vries „individuelle Variabilität" nennen und die Bezeichnung Fluktuation für die oben beschriebene Variationsform anwenden, welche ebenfalls in kontinuierlichen Reihen stattfindet, aber erblich ist. Den Begriff des Erblichen hat schon Darwin mit der Fluktuation verbunden. Es erscheint mir auf Grund meiner Resultate als begründet, den von Darwin geschaffenen Begriff der Fluktuation wieder zur Geltung zu bringen, und zwar in seiner ursprünglichen Bedeutung.

Als charakteristische Merkmale der Fluktuation wurden demnach experimentell festgestellt: der außerordentlich hohe Grad von Erblichkeit (Reversion nur durch sehr lange fortgesetzte Einwirkung des progressiv wirkenden Reizes möglich) und die allmähliche Entwicklung der Terminalform unter Bildung einer kontinuierlichen Reihe erblicher Zwischenstufen.

Über die Beziehungen der einzelnen Variationsformen zueinander.

Die Beständigkeit der verschiedenen erblichen Varianten wird besonders deutlich, wenn man sie weiterhin auf Variabilität prüft. Der Reiz, welcher zur Entstehung der Varianten führt, erleidet, sobald die Varianten einmal in Reinkultur gewonnen sind und auf die gleiche Weise wie der normale Typus fortgezüchtet werden, eine Veränderung seiner Intensität: denn die Varianten haben sämtlich einen gegen den normalen Typus reduzierten Stoffwechsel, was sich durch die Abnahme der Schleimbildung bemerkbar macht. Dadurch verliert der Reiz für eine weitergehende Veränderung der Varianten an Intensität. Unter diesem Gesichtspunkt wird das Verhalten der isolierten Varianten gegenüber Variabilitätsversuchen verständlich.

Die modifizierte Form wächst viel weniger üppig als der Typus. Weitaus die Mehrzahl der Individuen bildet keine Kapsel mehr. Aus ihr lassen sich keine Mutanten oder Fluktuanten gewinnen; auch bei beliebig langem Stehenlassen der Kulturen werden immer nur wieder modifizierte Kolonien erhalten. Die Gewinnung von Mutanten und Fluktuanten ist erst dann wieder möglich, wenn

durch Plattenguss oder Tierpassagen der normale Typus wieder gewonnen wird. So erklärt sich die auch von anderen Autoren, besonders Baerthlein, beobachtete Tatsache, dass die pathogenen Bakterien gerade in den kurz den Tierpassagen folgenden Kulturen besonders leicht mutieren.

Die Fluktuanten I, II und III zeigen in gleicher Reihenfolge eine zunehmende Reduktion des Stoffwechsels und der Schleimbildung. Sie sind, wie schon erwähnt, nicht mehr imstande, durch Anhäufung ihrer Stoffwechselprodukte auf gleiche Weise wie der Typus Fluktuanten abzuspalten. Für die Entstehung von Mutanten genügen dagegen die von Fluktuanten I und II gebildeten Stoffwechselprodukte. Die Fluktuanten I und II sind imstande, unter den gleichen Kulturbedingungen wie der normale Typus Mutanten zu bilden, die sich morphologisch nicht von der Mutante des normalen Typus unterscheiden. Fluktuante III dagegen bildet keine Mutanten mehr. Erst wenn sie sich durch 80 Tierpassagen der Fluktuante II genähert und das Vermögen der Schleimbildung in gewissem Grade wiedergewonnen hat, ist sie zur Bildung von Mutanten befähigt. Die Mutanten der Fluktuanten zeigen die gleichen Eigenschaften hinsichtlich der Vererbung und des Rückschlags wie die Mutanten des normalen Typus. Beim Rückschlag entstehen wieder die entsprechenden Fluktuanten, ein weiterer Beweis für die erbliche Konstanz der einzelnen Fluktuanten. Zur Modifikation, welche durch die geringste Einwirkung der Stoffwechselprodukte herbeigeführt wird, sind sämtliche drei Fluktuanten befähigt. Die Modifikation zeigt sich darin, dass jede Fluktuante bei fortgesetzter künstlicher Kultivierung (Schrägagar) allmählich immer schmalere Kapseln bildet bis zu einem für jede Fluktuante bestimmten Minimalwert. Bei Fluktuante III ist dann gar keine Schleimhülle mehr vorhanden, nur breites Ektoplasma. Durch Tierpassagen wird sofort der für jede Fluktuante charakteristische Maximalwert der Kapselbildung wieder erreicht, ebenso wie bei der modifizierten Form des Typus.

Die stärkste Reduktion des Stoffwechsels weist die Mutante auf. Bei ihr ist also der für eine weitere Variation in Betracht kommende Reiz am geringsten, und so wird es verständlich, dass die Mutante keine weiteren Variationsformen abspaltet, ja dass sie in alten Kulturen spontan in den Typus zurückschlägt. Nur zur Modifikation ist die Mutante befähigt. Das Ektoplasma nimmt bei sehr langer Kultivierung auf dem Schrägagar bis zum fast völligen Verschwinden ab und umgekehrt durch Tierpassagen (bevor der Rückschlag eintritt) zum ursprünglichen Wert wieder zu

Die arterhaltende Bedeutung („Zweckmäßigkeit") der Variationen.

Sowohl die progressiven als die retrogressiven Variationen erweisen sich als nützlich für die Erhaltung der Art.

Die progressiven Variationen führten dazu, dass die schleimhüllenlosen Varianten beim Aufenthalt im Tierkörper ihre Schleimhüllen wieder bildeten. Durch die Schleimhüllen sind die Bazillen gegen die bakteriziden Kräfte des Tierkörpers geschützt; denn die Varianten, welche keine Schleimhüllen besitzen, gehen im Tierkörper zugrunde, wenn nicht, wie bei den Reversionsversuchen, enorme Mengen zur Infektion benützt werden. Wir müssen auch annehmen, dass die Eigenschaft, beim Aufenthalt im Tierkörper sehr rasch die Schleimhülle zu bilden, phylogenetisch durch Anpassung an die bakteriziden Substanzen des Tierkörpers entstanden ist (vermutlich zunächst durch Anpassung an den toten Tierkörper, der geringere bakterizide Eigenschaften hat). Die Bildung der Schleimhüllen beim Aufenthalt im Tierkörper erscheint demnach als „zweckmäßig" und manche Autoren haben sich zu der Annahme verleiten lassen, dass die Schleimhüllen aus Gründen der Zweckmäßigkeit von den Bazillen gebildet würden, um sich gegen die bakteriziden Substanzen zu schützen.

Auch die retrogressiven Variationen erscheinen „zweckmäßig". Denn sie treten durch die Bedingungen der künstlichen Kultivierung ein und zwar durch die Anhäufung der Stoffwechselprodukte. Sie führen zu einer Reduktion des Stoffwechsels und bewirken, dass die retrogressiven Varianten unter den gleichen Bedingungen der künstlichen Kultivierung länger lebensfähig sind als der Typus.

Trotzdem darf als Ursache der Variationen nicht die Zweckmäßigkeit angenommen werden. Zweckmäßigkeit als Ursache, als „energetisches Prinzip" eines Vorgangs ist nur denkbar, wenn der Vorgang in seinem Ablauf beeinflusst wird durch eine von dem materiellen Substrat des Vorgangs unabhängige, also exogene Kraft. Für eine derartige „zweckmäßige" Beeinflussung ist es charakteristisch, dass der Vorgang auf Grund einer Erfahrung zu einem gewollten Ende geführt wird. Dies setzt das Wirken eines erinnerungsfähigen und zielbewussten Wesens voraus, welches außerhalb der Materie des Vorgangs steht.

Die Ursache der Variationen dagegen ist eine endogene, wie schon bei der Frage nach der Erwerbung erblicher Eigenschaften erwähnt: nämlich das Idioplasma mit der ihm innewohnenden Fähigkeit, auf äußere und innere Reize zu reagieren und diese Reaktionen unter Umständen erblich zu fixieren. Will man aber dennoch die Zweckmäßigkeit mit der Erklärung des Variationsvorgangs verbinden, so kann man mit einer gewissen Willkür Variationen dann zweckmäßig nennen, wenn sie arterhaltende Wirkung haben. Dann

ist jedoch „Zweckmäßigkeit“ kein absolut vorhandener Faktor, sondern ein vom Beobachter dem Vorgang untergeschobener subjektiver Begriff. Diese Zweckmäßigkeit zeigt sich darin, dass der Folgezustand einer Variation gegenüber dem veranlassenden Reiz für das Leben der Art irgendwie förderlich ist. Hieraus ergibt sich, dass die „Zweckmäßigkeit“ einer Variation ein Begriff ist, der erst von dem Augenblick an existieren und mit dem Variationsvorgang verbunden werden kann, in dem der Folgezustand der Variation fertig ausgebildet und zu den umgebenden Reizen in Beziehung getreten ist. Wie soll also die Zweckmäßigkeit imstande sein, die vorausgehenden Phasen des Vorgangs zu beeinflussen und als Ursache auf den Verlauf des Vorgangs einzuwirken, bevor sie selber vorhanden ist!? Bei Variationen ist also die Zweckmäßigkeit erst der Folgezustand, eine Begleiterscheinung des Vorgangs, aber keinesfalls dessen Ursache.

Weit mehr als die bloße Logik zwingt uns die Berücksichtigung der Tatsachen zu der Erkenntnis, dass die Zweckmäßigkeit als Ursache der Variationen nicht in Betracht kommen kann. Denn nur ein Teil der Variationen erwies sich bei dem Entwicklungsprozess der Arten und erweist sich auch heute noch als „zweckmäßig“, ein anderer Teil nicht. Dieser wird durch den Kampf ums Dasein ausgeschaltet. Das Überwiegen der zweckmäßigen Reaktionen, wie es sich unserer jetzigen Beobachtung zeigt, ist also die Folge der Selektion.

Die Tatsache, dass die Reaktionen des Idioplasmas auf äußere Reize meist arterhaltende Wirkung haben, ist demnach nicht auf einen bewussten Zweck der Arterhaltung zurückzuführen. Die „Zweckmäßigkeit“ in den Reaktionen des Idioplasmas muss vielmehr als notwendige Voraussetzung für die Existenz der lebenden Substanz gelten. Ohne diese Eigenschaft wäre die lebende Substanz, wenn sie überhaupt entstanden wäre, schon längst wieder ausgestorben.

Von diesem Standpunkt aus lässt sich das Vorkommen der schleimbildenden Form des Friedländer-Bazillus als pathogener Rasse dadurch erklären, dass nur sie im Tierkörper lebensfähig ist und zwar auf Grund der inneren Fähigkeit, auf den Reiz der bakteriziden Substanzen die Schleimhüllen zu bilden[2]. Die übrigen Rassen gehen dagegen beim Aufenthalt im Tierkörper zugrunde.

Andererseits ist die anscheinend so zweckmäßige retrogressive Variation mit einem sehr unzweckmäßigen Vorgang kombiniert.

2) Die Virulenz ist hauptsächlich durch die Schleimhüllen bedingt und zwar in unspezifischer Weise. Sie ist jedoch in gewissem Grade auch von artspezifischen Eigenschaften des Endo- und Ektoplasmas abhängig. Diese genügen aber nicht dazu, um dem Bakterium selbst für die empfänglicheren Tierarten eine in Betracht kommende Pathogenität zu verleihen. (Näheres hierüber vgl. Toenniessen, Centralbl. f. Bakt. Bd. 73, p. 272.)

Denn die retrogressiven Varianten entstehen in einem Stadium der Kultur, in dem es schon zu einer beträchtlichen Anhäufung der Stoffwechselprodukte gekommen ist. Sie werden also im Zustand des Wachstums von der schädlichen Wirkung der Stoffwechselprodukte betroffen und gehen, wie Versuche ergeben haben, in der gleichen Kultur viel eher zugrunde als die ältesten Individuen, die zur Zeit der Anhäufung der Stoffwechselprodukte schon im Latenzstadium des Wachstums sich befinden. Nur wenn die retrogressiven Varianten nicht zu lange Zeit nach ihrer Entstehung isoliert werden und in Reinkulturen weiter wachsen, sind sie bei künstlicher Kultivierung länger existenzfähig als der Typus.

Zusammenfassung.

Die den Versuchen zugrunde gelegte „reine Linie" war ein Stamm des Friedländer'schen Pneumonie-Bazillus. Die Erscheinungen der Variabilität und Vererbung wurden an einer Eigenschaft biochemischer Natur, nämlich dem Schleimbildungsvermögen, beobachtet.

Die natürlichen Existenzbedingungen, welche den Phaenotypus unverändert erhalten, sind durch den Aufenthalt im Tierkörper gegeben, als abändernder Reiz wurden die bei der künstlichen Kultivierung sich anhäufenden Stoffwechselprodukte verwendet. Die durch die Einwirkung der Stoffwechselprodukte erzielten Variationen waren retrogressiv, d. h. sie bestanden in einer Abnahme sichtbarer Eigenschaften und sind zurückzuführen auf eine Beeinflussung von Stoffwechselfunktionen durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten. Der Aufenthalt im Tierkörper wirkte im entgegengesetzten Sinne, d. h. als progressiver Reiz.

Die Vererbung des unveränderten Phaenotypus fand nicht nur unter ständiger Einwirkung des progressiv wirkenden Reizes, sondern auch bei künstlicher Kultivierung statt, wenn nur eine zu intensive Einwirkung des retrogressiv wirkenden Reizes vermieden wurde. Dadurch war die Vererbung auf das Beharrungsvermögen der Erbeinheiten zurückgeführt.

Die Variabilität zeigte sich in drei verschiedenen Variationsformen, die je nach Intensität und Dauer des abändernden Reizes eintraten. Der Variationscharakter ließ sich sehr scharf durch Vererbungsversuche bestimmen, indem die Kultivierung unter Wegfall der abändernden Bedingungen und durch Einwirkung des progressiv wirkenden Reizes fortgesetzt wurde. Die Variationen wurden durch Züchtung der Bakterien in Massenkulturen (hauptsächlich Schrägagar) herbeigeführt und die Varianten aus den Massenkulturen durch das Plattengussverfahren isoliert.

Die verschiedenen Variationsformen waren:

1. Die Modifikation. Durch gelindeste Einwirkung der Stoffwechselprodukte geht das Schleimbildungsvermögen im Laufe

mehrerer Generationen allmählich zurück, bis zum völligen Verschwinden bei den extrem modifizierten Individuen. Die meisten Individuen der Massenkulturen wurden von der Veränderung betroffen. Durch Tierpassagen stellt sich das Schleimbildungsvermögen sofort, beim Wachstum in isolierten Kolonien allmählich wieder in normalem Umfang ein. Die Modifikation beruht auf einer Hemmung von Anlagen, die sich schon bei Wegfall des Variationsreizes wieder normal entfalten.

2. Die Mutation. Durch stärkere Einwirkung der Stoffwechselprodukte geht das Schleimbildungsvermögen plötzlich ganz verloren und zwar nur bei einem geringen Teil der Individuen der Massenkulturen. Diese Veränderung vollzieht sich im Laufe einer Generation, also „sprunghaft". Sie ist bei der üblichen Art der Übertragung erblich, schlägt aber durch Tierpassagen (allerdings schwerer als die Modifikation) und auch durch Aussaat alter Kulturen wieder in den Ausgangstypus zurück. Bei der Mutation handelt es sich um einen Valenzwechsel von Erbeinheiten. Die retrogressive Mutation beruht auf dem Inaktivwerden von Anlagen, der Rückschlag, d. h. die progressive Mutation auf dem Aktivwerden latenter Anlagen.

3. Die Fluktuation. Durch stärkste Einwirkung der Stoffwechselprodukte entstehen mehrere Varianten, die sich immer nur in sehr spärlicher Zahl in den Massenkulturen finden. Nach dem Grade ihrer Abweichung bilden sie eine kontinuierliche Reihe. Es wurden drei Fluktuanten isoliert. Es ließ sich zeigen, dass die extremen Fluktuanten nicht unmittelbar aus dem Typus, durch einen „Sprung" wie die Mutanten entstehen, sondern durch eine allmähliche, im Laufe vieler Generationen zunehmende Abänderung, die zu erblichen Zwischenformen führt.

Die Fluktuation zeigt von den erzielten Variationsformen den weitaus höchsten Grad von Erblichkeit. Selbst durch eine große Reihe von Tierpassagen (100) ließ sich keine Reversion der Fluktuante III in den Typus erzielen, doch trat hierbei eine stetig zunehmende (also ebenso allmählich wie die retrogressive Fluktuation verlaufende) und zwar erbliche Wiederannäherung der extremen Fluktuante an die Fluktuante II ein. Es ist infolgedessen wahrscheinlich, dass bei Fortsetzung der Tierpassagen sogar völlige Rückkehr in den Typus zu erzielen ist.

Die retrogressive Fluktuation führt wahrscheinlich zu einem Verlust, die progressive dementsprechend zu einem Gewinn von Erbeinheiten. Die Fluktuation kommt als artbildende Variationsform in Betracht, während die Modifikation und Mutation nicht zur Überschreitung der Artgrenzen führen.

Fig. I.

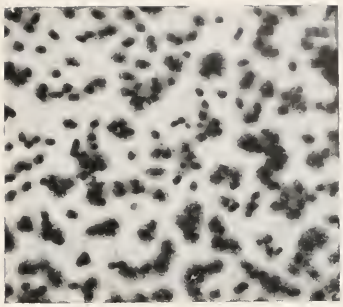

Fig. II.

Fig. III.

Fig. V.

Fig. IV.

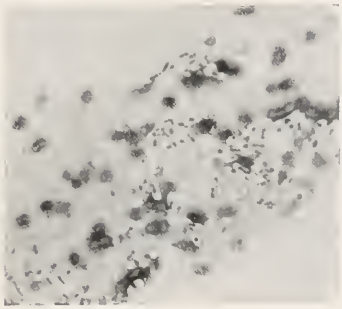

Fig. VI.

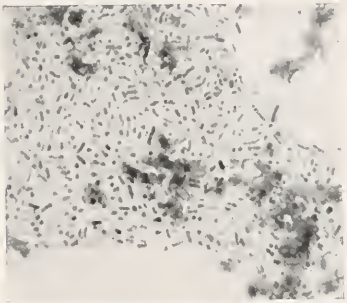

Fig. VII.

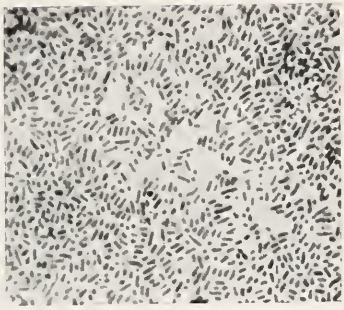

Fig. VIII.

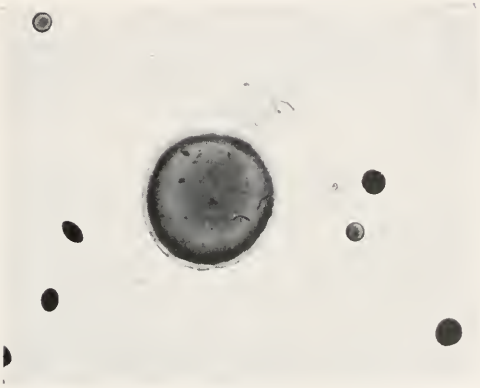

Fig. IX.

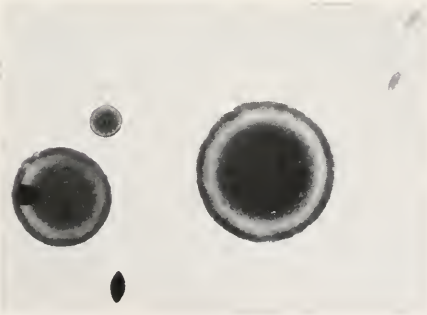

Fig. X.

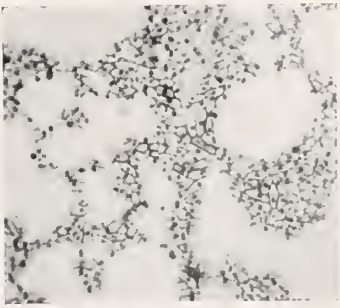

Fig. XI.

Literatur.

Vererbungs- und Variabilitätsforschung:

1. Darwin, Die Entstehung der Arten. 1859.
2. Haeckel, Generelle Morphologie. 1866.
3. — , Natürliche Schöpfungsgeschichte. 1889.
4. Nägeli, Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. 1884.
5. Hertwig, Oskar, Allgemeine Biologie. 1912.
6. Hertwig, Richard, Lehrbuch der Zoologie. 1912.
7. Weismann, Vorlesungen über Deszendenztheorie. 1913.
8. Plate, Vererbungslehre. 1913.
9. — , Selektionsprinzip. 1913.
10. — , Leitfaden der Deszendenztheorie. 1913.
11. Johannsen, Elemente der exakten Erblichkeitslehre. 1913.
12. Baur, Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 1911.
13. Roux, Über die bei der Vererbung von Variationen anzunehmenden Vorgänge. 1913.
14. Goldschmidt, Einführung in die Vererbungswissenschaft. 1913.
15. Haecker, Allgemeine Vererbungslehre. 1912.

Bakteriologie.

Aus der großen Zahl der Originalarbeiten über die Variabilitätserscheinungen sind nur die genannt, welche zu meinen Befunden in unmittelbarer Beziehung stehen.

16. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. 1878.
17. Hauser, Über Fäulnisbakterien 1885.
18. Kruse, Ztschr. für Hyg. 1891.
19. Neisser und Massini, Arch. f. Hyg. 1907.
20. Beijerinck, Mutation bei Mikroben (Folia microbiol. 1912).
21. Baerthlein, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 1912 und die dort citierten Arbeiten des gleichen Verf.
22. — , Centralbl. f. Bakt. Abt. I, Ref. Bd. 57 (7. Tagung der freien Vereinig. f. Mikrobiol. Berlin 1913).
23. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. Abt. I Orig. Bd. 63 u. 66.
24. Wilde, Über den *Bacillus pneumoniae* Friedländers (Diss.). Bonn 1896.
25. Toenniessen, Centralbl. f. Bakt. Abt. I Orig. Bd. 69, 73 und 75.
26. Mazzetti, Centralbl. f. Bakt. Abt. I Orig. Bd. 68.
27. Swellengrebel, Arch. f. Protistenk. Bd. 31 1913.

Zusammenfassende Werke.

28. Pringsheim, Die Variabilität niederer Organismen. 1910. Hier ausführliche Literaturangaben über die Einzelbefunde.
29. Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 4. Aufl.
30. Gotschlich, Kolle-Wassermann's Handbuch. 2. Aufl. Bd. 1, 1912.
31. Kruse, Allgemeine Mikrobiologie. 1910.

Photogramme.

Die Bilder habe ich im Einverständnis mit dem Verlag Gustav Fischer in Jena meiner Originalarbeit im Centralblatt für Bakteriologie Orig. Bd. 73 entnommen. Ich sage dem Verlag für dieses Entgegenkommen meinen besten Dank. Für die Anfertigung der Mikrophotogramme bin ich Herrn Prof. Heim zu Dank verpflichtet.

Fig. 1. Normaler Phaenotypus in Tusche aufgeschwemmt. Man sieht deutlich die Zusammensetzung des Bazillus aus Endo- und Ektoplasma sowie die Schleimhülle.

Fig. 2. Agarkultur des phaenotypisch normalen Bazillus, auf dem Objektträger ausgestrichen, durch Hitze fixiert und mit Methylenblau gefärbt. Sämtliche Individuen erscheinen in gleicher Weise in die Schleimsubstanz eingebettet.

Fig. 3 Agarkolonie (Gussplatte), phaenotypisch normal, 4 Tage alt (war 24 Stunden bei 37°, 3 Tage bei 15° C. gewachsen). 7fache Vergrößerung. Die Kolonie zeigt nur eine Spur von Radiärstreifung.

Fig. 4. Zwei modifizierte Kolonien, 8fach vergrößert. Deutliche Radiärstreifung. Die dunkler erscheinende Kolonie ist stärker, die hellere in mittlerem Grade modifiziert. Die konfluierende Partie ist homogen und enthält nur Individuen, die in den Typus zurückgeschlagen sind.

Fig. 5. Ausstrichpräparat einer modifizierten Kolonie (Hitzefixation, Methylenblaufärbung). Die Individuen erscheinen je nach Menge der gebildeten Kapselsubstanz heller oder dunkler.

Fig. 6. Nicht zum Abschluss gekommene Mutation. Die mutierenden Individuen erscheinen als helle Gebilde, da sie keine Schleimhüllen bilden.

Fig. 7. Die Mutation vollendet. Neben den normal gebliebenen Bazillen schlanke Stäbchen, die Mutanten.

Fig. 8. Reinkultur der Mutante.

Fig. 9. Kolonie der Mutante, 4 Tage alt, 7fach vergrößert. Keine Radiärstreifung. Die kleinen Kolonien sind tiefliegende.

Fig. 10. Kolonie der Fluktuante III. 4 Tage alt, 7fach vergrößert. Keine Radiärstreifung.

Fig. 11. Fluktuante III (Hitzefixation, Methylenblaufärbung). Die Schleimhüllen fehlen, das Endoplasma ist unverändert geblieben. Die Bazillen liegen als plumpe, fast farblose, säckchenförmige Gebilde eng aneinander. In ihrem Innern zeigen sie besonders deutlich die zu kugeligen oder ovalen Formen geschrumpfte Chromatinsubstanz.

Eugen Warming's Lehrbuch der ökologischen Pflanzengeographie.

3. umgearbeitete Auflage von E. Warming und P. Graebner. 1. Lief. Oktav. 80 S., 42 Abb. Berlin 1914. Gebr. Borntraeger.

20 Jahre ist es her, seit die erste Auflage von Warming's Ökologischer Pflanzengeographie es zum ersten Male unternahm, die Verteilung der Pflanzen auf der Erde, die gemeinsamen Züge der Pflanzengenossenschaften und die Grenzen ihrer Verbreitung mit Hilfe der schon reich ausgebildeten ökologischen Forschung zu erklären. Seitdem ist die zuerst mit Hilfe weniger geeigneter Versuchspflanzen entstandene Physiologie auf eine breitere Grundlage gestellt worden, und auch die Anatomie begnügt sich nicht mehr damit, Grundtypen aufzustellen, sondern vergleicht den Bau verschiedener Pflanzen und selbst derselben Art unter verschiedenen Bedingungen. Damit ist ein Material geschaffen worden, das der Pflanzengeographie zugute kommen muss. Diese umgekehrt bietet der physiologischen Ökologie, der Wissenschaft der Gegenwart und Zukunft reichliche Fragestellungen. Denn nur dadurch, dass die durch bloße Beobachtung gewonnenen Deutungen der Zusammenhänge zwischen Bau und Aufgabe der Teile im Versuch erhärtet werden, gewinnt das Ganze die genügende Sicherheit, um weiter darauf zu bauen, und wird der Blick des Forschers so geschärft, dass er nicht an oberflächlichen Deutungen hängen bleibt. Es sei hier nur an zwei Beispiele von sehr vielen, den Laubwechsel und die Ameisenpflanzen erinnert, die deutlich zeigen, wie wichtig der Versuch auch für pflanzengeographische Fragen ist.