

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend-Pathologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin [Direktor: Geheimrat O. Lubarsch].)

Untersuchungen über die Strepto-Pneumokokken in ihren Beziehungen zueinander und zum Wirtsorganismus.

Von

Erich K. Wolff.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 19. Februar 1922.)

1. Einleitung. Technische Vorbemerkungen (S. 97).
2. Der „Lentakeim“ (S. 103).
3. Die Entstehung des Mäusepneumokokkus (S. 115).
4. Die Menschenpneumokokken (S. 129).
5. Der Formenkreis. — Schluß (S. 150).

Die *Gruppe der Strepto-Pneumokokken*, wie man die leider heute noch nicht selten gesondert abgehandelten beiden Rassen besser zusammenfassend bezeichnen sollte, hat im Laufe der Jahre bereits eine so eingehende Bearbeitung und so häufige Darstellung erfahren, daß es einer besonderen Begründung bedarf, wenn man sich von neuem der Aufgabe unterzieht, mit einem nicht geringen Einsatz von Zeit und Mitteln die alten Fragen anzugehen. Sie mag darin liegen, daß es lockend und auch lohnend erschien, der ungeheuren Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen auf diesem einen Forschungsgebiet von einem *einheitlichen Gesichtspunkt* aus nachzugehen und den Versuch zu machen, die Vielfältigkeit durch Aufdeckung der Beziehungen zueinander und Ableitung auseinander in unserer Vorstellung zu vereinfachen. Der einheitliche Gesichtspunkt ist ein *allgemein-pathologischer*: der einzelne Keim beschäftigt uns vorwiegend als *Krankheitserreger*; sein *Zustand* interessiert uns als der des einen Partners im Infektionskampf; mit seiner *Entwicklung* und *Entwicklungsmöglichkeit* befassen wir uns in Hinsicht auf die *Krankheitsentstehung*. Gerade mit Rücksicht hierauf müssen wir in den Kreis unserer Untersuchungen auch die Keime der Gruppe hineinbeziehen, die offenbar nur ein Schmarotzerdasein in unserem Organismus führen und müssen uns nicht zum wenigsten auch aller der gewöhnlich etwas stiefmütterlich behandelten sogenannten atypischen Formen annehmen; die der systematisierende Bakteriolog oft genug als störend empfindet. Da wir aber davon ausgehen, und

dieser Satz sei mit aller Präzision gleich an dieser Stelle ausgesprochen, daß die *phänotypische Mannigfaltigkeit* ganz wesentlich auf die *Vielartigkeit der Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Keim* zurückzuführen ist, ist uns jeder einzelne Keim, den wir nach der Loslösung aus seinem Verhältnis zum Wirt in der Hand haben und mit bakteriologischer Methodik analysieren können, gleich wichtig als Zeuge des Infektionsgeschehens im weitesten Sinne. So leicht es sich zeigen läßt, daß unter einheitlichen Bedingungen ein einheitlicher Phänotypus auch aus phänotypisch differentem Ausgangsmaterial entsteht, so eindeutige Zeugen also die gemeinhin als „*Typen*“ bezeichneten Erscheinungsformen für die Art der Beziehungen zwischen Wirt und Keim darstellen, so schwer ist in jedem einzelnen Falle der „*Atypie*“ gerecht zu werden. Hieran wird jede einseitig bakteriologische Systematik scheitern. Sie gerät aber geradezu ins Uferlose, wenn sie die rein saprophytären Vertreter der Gruppe zu ordnen versucht, da die hier gegebenen ökologischen Beziehungen einer Typenentstehung ungünstig sind. Hier gilt es, zwischen Wichtigem und Unwichtigem zu unterscheiden, wobei die Wertmessung vom Standpunkt der Infektionspathologie aus erfolgt: wichtig ist der Saprophyt, der zum Parasiten werden kann, unwichtig der, dem diese Potenz fehlt.

Die Wahl der Strepto-Pneumokokkengruppe für das geschilderte Vorhaben hat ihren Grund in mehreren Umständen. Rein technisch bietet sich hier der Vorteil, an einem kleinen Versuchstier, der weißen Maus, arbeiten zu können; ich habe dies auch fast ausschließlich getan und nur zur Lösung bestimmter, nur unter Hinzuziehung von anderen Tierarten zu lösender Fragen auch Meerschweinchen und Kaninchen benutzt. Vor allem aber ist doch wohl von allen Erregergruppen die Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen gerade in dieser eine der größten, und entsprechend groß ist die Mannigfaltigkeit der mit den einzelnen Formen zusammenhängenden Krankheitsbilder. Ein stark hämolytischer Streptokokkus, ein *Streptococcus viridans*, ein Pneumokokkus — das Erysipel, die Endokarditis lenta, die Pneumonie, um nur einige kontrastreiche Beispiele zu nennen, daneben dann noch die Fülle der sog. saprophytären Keime derselben Gruppe, die der Mundhöhle, des Stuhls, der Milch, und man könnte daran zweifeln, daß so differente Dinge überhaupt als zusammengehörig betrachtet und gemeinsam in einer Gruppe zusammengefaßt und besprochen werden dürften. Nachdem aber der Beweis erbracht war, daß eine solche Zusammengehörigkeit einzelner Glieder dieser Gruppe tatsächlich besteht und die experimentelle Überführung gänzlich differenter Typen ineinander gelungen war, war der weiteren Erforschung der Beziehungen zueinander und zum Wirtsorganismus der Weg gebnet.

Die Grundlage für die vorliegende Untersuchung ist die systematische Durchführung dessen, was Kruse als *Individualanalyse* bezeichnet und

gefordert hat. Wegweisend waren stets die von *Lubarsch* bereits 1899 aufgestellten Leitsätze von der Abhängigkeit des Zustandes des Mikroorganismus von seinen Lebensbedingungen¹⁾. Zur Verfügung stand das reiche Sektionsmaterial des Instituts sowie in weitem Umfange das Material der Klinik. Nur ihm verdanke ich es, daß ich mir selbst ein Urteil über das Auftreten der einzelnen Form und seine Bedeutung bilden konnte. Den größten Raum nahmen aber die experimentellen Untersuchungen ein, die darauf gerichtet waren, durch möglichst Nachbildung natürlicher Verhältnisse die Entstehungsbedingungen der einzelnen Form aufzudecken. In welchem Umfang dies überhaupt möglich ist und wie enge Grenzen hier letzten Endes doch gesteckt sind, wird im einzelnen ausgeführt werden. Der wesentliche Gewinn des Tierexperiments war der Einblick in *prospektive Potenzen*, der sich der gewöhnlichen bakteriologischen Analyse entzog. Alle angewandten Methoden sind alt und nur wenig für den besonderen Zweck modifiziert.

Ich brauche wohl nicht hervorzuheben, daß die Fülle der Probleme eine zu große ist, um von einem einzelnen auch nur annähernd hinreichend bearbeitet zu werden. Allein die Durchführung der Individualanalyse so vieler Stämme stellt ganz erhebliche Anforderungen schon an die technische Leistungsfähigkeit. Ich habe dennoch versucht, wenigstens eine möglichst große Zahl differenter Stammindividuen in meine Untersuchungen hineinzubeziehen und im Laufe der Zeit wohl viele hundert Stämme oft mehrfach in verschiedenster Hinsicht geprüft. So weit es mir wichtig erschien, wurde auch mit dem betreffenden Stamm ein Immunsorum hergestellt, bisweilen von einem Stamm mehrmals, zur Prüfung des jeweiligen „Zustandes“.

Im wesentlichen beschränkt sich die Darstellung auf die „grünwachsenden“ Strepto-Pneumokokken, während die hämolytischen Rassen weniger Berücksichtigung finden. Die Zusammenhänge beider haben *Kuczynski* und ich bereits in mehreren gemeinsamen Arbeiten dargelegt, worauf ich mich im allgemeinen nur zu beziehen brauche. Diese gemeinsamen Untersuchungen sind auch der Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit; manches findet sich bereits an anderer Stelle kurz angeführt, so besonders in unserer 4. Streptokokken-Mitteilung (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 29), hat aber erst jetzt seine ausführliche Darstellung erfahren.

„Varietates levissimas non curat botanicus.“ Dieses berühmte *Linné*sche Wort gehört der Geschichte an. Die ihm folgenden Systematiker haben sich im Gegenteil immer mehr und mehr in der Erfassung kleiner und kleinster Unterschiede verloren und geglaubt, mit der Erweiterung des Systems durch die Vermehrung der Artbenennungen unsere Vorstellungen von der organischen Welt auch zu vertiefen. Gleichzeitig

¹⁾ Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Bergmann 1899.

hat sich die Forschung aber auch bemüht, die einzelnen Erscheinungsformen als Glieder einer Entwicklungsreihe zu bewerten und einzuordnen; in diesem Sinne beschäftigen auch uns heute gerade die „levissimae varietates“, denn aus ihnen läßt sich oft am ehesten Werden und Vergehen der ganzen Formenreihe in ihrem inneren Zusammenhange begreifen; jegliche besondere Erscheinungsform ist uns wichtig als Produkt von Entwicklungsmöglichkeit und Entwicklungsbedingung. Nur unter diesem Gesichtspunkt verlohnt sich unseres Erachtens die Mühe so zahlreicher und systematisch durchgeführter Untersuchungen.

Vorbemerkungen zur Methodik.

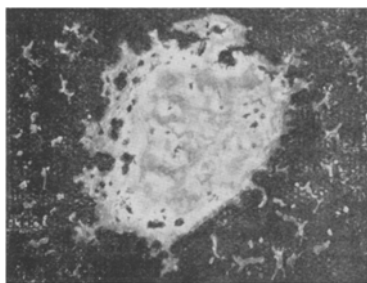
Die Agglutination. Zur Herstellung von Immunserum wurden ausschließlich Kaninchen benutzt. Man gelangt ziemlich leicht in den Besitz agglutinierender Sera, wenn man 3- bis 5mal intravenös Kochsalzeinreibungen von Blutagar-kulturen einverleibt und zwar in Zwischenräumen von 2—4 Tagen. Handelt es sich um kaninchenvirulente Stämme, so muß man zunächst mit bei 52° abgetöteten, erst nach geschaffener Grundimmunität mit lebenden Keimen immunisieren. Allerdings ist der Titer der Sera im allgemeinen nicht sehr hoch, oft nur 1:80 oder 1:160 gegenüber dem Herstellungsstamm. Da aber die Agglutination innerhalb der Verdünnungen 1:5 bis 1:40 für alle Fälle hinreichend scharfe Ausschläge gibt, ist dieser Umstand zu vernachlässigen. Von amerikanischer Seite ist bekanntlich für Zwecke der Pneumokokkendiagnose ein bestimmter Verdünnungsgrad jedes Typenserums als differentialdiagnostisches Optimum angegeben worden, so für die Pneumokokkentype I die Verdünnung 1:20, für die Type II unverdünntes Serum und ebenfalls die Verdünnung 1:20, für die Type III die Verdünnung 1:5. Diese Methode der Agglutination mag wohl für praktische Zwecke ausreichen, wenn es sich nur darum handelt, schnell einen Typus I oder II zu erkennen, für vergleichende Untersuchungen benötigt man natürlich stets die Anlegung einer vollständigen Verdünnungsreihe. Ich habe später ausschließlich alle Sera gleichmäßig in der Verdünnung 1:5 bis 1:40 verwandt. Auf die Verwendung des unverdünnten Serums habe ich vollständig verzichtet, da ich gar nicht selten unspezifische Reaktionen erhielt. Zumeist kommt man übrigens mit nur zwei Verdünnungen 1:5 und 1:10 völlig aus; nach Zusatz der Bakterienaufschwemmung arbeitet man dann mit 1:10 und 1:20.

Die Beschaffung der Bakterienaufschwemmung in geeigneter Form findet ihre einfachste Lösung, wenn man die bewachsene Bouillon ohne weiteres benutzt, ähnlich wie dies seinerzeit von *Clough* (*Journ. of exp. med.* **30**) empfohlen wurde und jetzt wohl allgemein geübt wird (*Yoshioka*, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* **96**). Als Nährboden diene jede beliebig zusammengesetzte Serum- oder Ascitesbouillon, die ein einigermaßen reichliches diffuses Wachstum gewährleistet. Sehr üppiges Wachstum ist gar nicht einmal erwünscht; die Reaktion fällt oft am schärfsten und klarsten aus, wenn nur eine mäßig starke Trübung zu verzeichnen ist und das Präparat möglichst gleichmäßige Verteilung, d. h. keine Zusammenballung oder Verklumpung zeigt. Daß bei dieser Methode nur diffus wachsende Stämme brauchbar sind, ist selbstverständlich; einen sog. Streptococcus conglomeratus kann man so lange schütteln, wie man will — er wird nie ein zur Agglutination einwandfrei geeignetes Material abgeben¹⁾. Haben wir

¹⁾ *Dochez*, *Avery* und *Lancefield* haben eine Methode angegeben, nach der es gelingt, spontan agglutinierende Streptokokken in eine homogene Aufschwemmung zu bringen (*Journ. of exp. med.* **30**, 188). Sie verwenden sehr sorgfältig

aber diffuses Wachstum, so übertrifft die Homogenität die jeder künstlichen Aufschwemmung, sei es eine Kochsalzaufschwemmung von Schrägagar oder eine Aufschwemmung abzentrifugierter Keime einer flüssigen Kultur. Man hat demnach nichts weiter zu tun, als zur Serumverdünnung (in viertel oder halben Dosen) die gleiche Menge bewachsener flüssiger Kultur hinzuzusetzen. Zumeist kann man nach 1stündigem Brutschrankaufenthalt bereits das Resultat ablesen. Auf jeden Fall läßt man aber den Versuch dann noch bis zum nächsten Tage bei Zimmertemperatur stehen und wiederholt die Ablesung.

Die typische Pneumokokkenagglutination unterscheidet sich ganz wesentlich von den sonst bekannten Formen. Die spezifische Agglutination geht unter Bildung grober membranartiger Fetzen vor sich; mitunter findet sich im Röhrchen nur eine einzige zusammenhängende Haut in der im übrigen völlig klaren Flüssigkeit flottierend. Die Abbildung zeigt ein solches Beispiel bei Betrachtung im Agglutinoskop. Neben der einen großen fetzigen Masse sind hier noch einige kleine Klümpchen zu sehen. Bei schwächer wirkenden Seris oder bei steigender Verdünnung fehlt dies Phänomen, und die Agglutination tritt zumeist in Form grober Klumpen auf. Es finden sich des weiteren alle Übergänge zur feineren bis feinen Agglutinationsform; letztere *kann* unspezifisch sein, ohne daß aus ihrem Auftreten ein sicherer Schluß in dieser Richtung zulässig wäre, wie er heute schon bei der Proteusagglutination und bei der Paratyphusagglutination (Weil und Felix, Schiff) praktisch gezogen wird. Man kann heute nur sagen, daß die grobe Fetzenbildung und die grob-klumpige Agglutination stets spezifisch ist, daß die feinkörnige Agglutination spezifisch sein kann.



Typische Pneumokokkenagglutination.
(Betrachtung im Agglutinoskop.)

Die Komplementbindung. Wesentlich schwieriger war es, für die Komplementbindungen geeignete Extrakte herzustellen. Die Methode mußte vor allem größte Konstanz gewährleisten und hinreichend einfach sein, um das gleichzeitige Arbeiten mit so zahlreichen Stämmen, wie sie gelegentlich zu einem Versuch benötigt wurden, technisch zu ermöglichen. Am wenigsten hierzu geeignet war die klassische Methode der Extraktbereitung durch Abschwemmung 24stündiger Agarkulturen von Kollerschalen mit nachfolgendem längerem Schütteln (evtl. Frieren und Tauen) und Zentrifugieren. Erstens ist das Verfahren recht kostspielig, da man große Agarmengen benötigt, ferner macht die Agarkultur der Pneumokokken erhebliche Schwierigkeiten, wenn man reiche Ausbeute benötigt; auf jeden Fall ist man gezwungen, vorher eine flüssige Kultur anzulegen und dann durch Übergießen die Kollerschale zu beimpfen; vor allem aber ist die Zusammensetzung der Abschwemmung äußerst inkonstant, die Beimengung von Ascites ist schwankend und störend, noch störender die des Agars, die sich bei dem Festhaften der Kollerschale und hinsichtlich Reaktion und Salzgehalt eingestellte Nährbouillon (ohne Zucker); die abzentrifugierten Bakterien werden mit demselben Medium gewaschen und dann in ihm aufgeschwemmt. Die Einstellung ist schwierig, schon geringe Schwankungen gefährden die Reaktion; einen Teil der Stämme kann man auch auf diese Weise nicht in eine agglutinable Form überführen. — Derselben Methodik hat sich Bliß bei seinen Untersuchungen über die Scharlachstreptokokken bedient (Journ. of exp. med. 36, 5. 1922).

nien nicht vermeiden läßt, da sie die Reaktion in hohem Maße erschwert. Man bekommt die unangenehmsten Eigenhemmungen der Extrakte, die sich erst in hoher Verdünnung verlieren — dann ist man aber auch u. U. schon an der Grenze der Wirksamkeit des Extraktes angelangt. Wegen ihrer Ungeeignetheit für Reihenversuche habe ich diese Methode bald völlig verlassen und nur noch mit Extrakten gearbeitet, die direkt aus bewachsenen flüssigen Kulturen hergestellt waren. Die Verwendung der Bouillonkultur als Antigen ist uns u. a. in der Diagnostik des *Bang*schen Bacillus geläufig, und zwar wird hierbei eine Serumbouillonkultur ohne weitere Vorbehandlung verwandt (siehe *Klimmer*, Spezifische Diagnostik des durch den *Bang*schen Bacillus verursachten Abortus. Ergebn. d. Hyg., Bakteriöl., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie 1). Es erschien mir wünschenswert, soweit wie möglich auch noch vom Serumzusatz als evtl. die Reaktion störender Beimischung freizukommen und fand in dem von *Kuczynski* und *Ferner* hergestellten Standardnährboden (siehe Klin. Wochenschr. 1923) in Form von „Standard-Bouillon“ das gesuchte Medium. Die saprophytischen Keime wachsen darin üppig bei direkter Öseneinreibung von Platte, bei empfindlicheren Keimen, z. B. Pneumokokken, empfiehlt es sich, von Ascitesbouillonkulturen auszugehen und von ihnen aus durch Überpipettieren den Standardnährboden zu beimpfen. Die dabei evtl. noch beigemischten Ascitesmengen sind zu gering, um zu stören. Derartige 24-Stundenkulturen werden 3mal hintereinander in Salzeismischung gefroren und schnell im Wasserbad bei 45° aufgetaut, dann etwa 30 Minuten lang im Schüttelapparat geschüttelt und bis zur völligen Klärung zentrifugiert (etwa 10 Minuten lang). Die so hergestellten Extrakte genügten allen Anforderungen. Die Nährbodengrundlage allein zeigte keine Spur von Eigenhemmung, der fertige Extrakt ebenfalls zumeist gar keine oder nur ganz geringe, die Zusammensetzung der Grundlage ist denkbar konstant. Die Verschiedenheit der Wachstumsdichte nach 24 Stunden läßt sich ohne weiteres hinreichend gut durch nachträgliches Verdünnen ausgleichen. Dazu hat die Methode der Herstellung den Vorzug größter Einfachheit und Billigkeit; es ist sehr leicht möglich, sich für einen Versuchstag eine große Reihe von Extrakten nebeneinander herzustellen. Ich habe deshalb auch stets auf die Konservierung durch Zusatz von Carbol verzichtet, sondern die Extrakte höchstens für die Dauer von 1 Woche im Frierkasten aufbewahrt und bei später angesetzten Versuchen stets neue Extrakte hergestellt (siehe auch *Yamaguti*, Centralbl. Bakt. 1923). Die Technik der Reaktion war die übliche. Nach Einstellung des hämolytischen Systems Feststellung der Gebrauchsdosis von Extrakten und Serum und dann Anstellung des Hauptversuches mit variierten Serummengen. Letzteres ist notwendig, wenn man z. B. die einzelnen Pneumokokkentypen voneinander trennen will, wie im speziellen Teil an Beispielen gezeigt wird. Die Absorption der gewaschenen Keime mit Immunserum als Vorbereitung für die Komplementbindung, wie sie neuerdings *Christensen* empfiehlt, wurde nur vereinzelt vorgenommen.

Die *Präcipitation* ließ sich mit den Extrakten nicht ausführen; alle Versuche waren negativ. Die Verdünnung der reagierenden Substanz ist wohl zu groß, um makroskopisch sichtbare Reaktionen zu geben. Die von *Friedberger* erwiesene Überlegenheit der Komplementbindungsreaktion über die *Präcipitation* zeigt sich auch hier.

Die Immunserumherstellung war für die Komplementbindung dieselbe wie bei der Gewinnung agglutinierender Sera. Man muß aber damit rechnen, daß ein gewisser Prozentsatz von Seren sich als ungeeignet erweist, indem im Verlauf der Immunisierung unüberwindbare Eigenhemmungen im Serum auftreten können. Gar nicht selten beobachtet man das paradoxe Verhalten, daß das Serum bei

höherer Konzentration nur ganz geringe oder keine Eigenhemmung zeigt, daß dann bei zunehmender Verdünnung die Eigenhemmung ebenfalls zunimmt, um erst wieder bei höheren Verdünnungsgraden abzuklingen. Mit solchen Seris kann man im allgemeinen keine brauchbaren Versuche anstellen. Eine Austitrierung ist von vornherein ausgeschlossen, da man dann in die eigenhemmende Verdünnung gerät; aber auch in Verdünnungsgraden, die ohne Extraktzusatz die Hämolyse nicht hemmen, stellen sich, wohl infolge der großen Labilität der Serumeiweißstoffe, bei Zusatz jedes Extraktes, also unspezifische, Hemmungswirkungen ein.

Der Lentakeim.

Ich habe mich zur Wahl dieses Namens entschlossen, weil ich glaube, am ehesten zu einer Verständigung über diesen eigenartigen Keim zu gelangen, wenn ich ihn nach seiner Herkunft benenne, nämlich den Klappenauflagerungen bei *Endocarditis lenta*. Damit wird die ursprüngliche Bezeichnung des Keimes als *Streptococcus viridans* (Schottmüller) nicht angetastet, insofern als auch das, was ich Lentakeim nennen möchte, zur Gruppe des Viridans gehört. Der Umfang, den aber diese Gruppe im Laufe der Zeit angenommen hat, die nicht geringe Zahl recht differenter Formen, die unter diesem Namen zusammengefaßt werden und die infolge der Erweiterung des Begriffs eingetretene Verwässerung desselben machen eine besondere Bezeichnung einer besonderen Form notwendig. Die ursprüngliche Bezeichnung des Viridans war von Schottmüller auf Grund seiner Blutplattenbefunde für alle die Keime (mit Ausnahme der Pneumokokken) gewählt worden, die im Gegensatz zu den hämolysierenden Stämmen ohne Hämolyse, vielmehr mit der bekannten grünlichen Verfärbung des Nährbodens wuchsen. Zwar zählt er als wichtigsten Fundort das Blut an Endokarditis erkrankter Personen auf, dann aber auch die verschiedensten Erkrankungen der oberen Luftwege und der mit ihnen kommunizierenden Organe (Conjunctivitis, Rhinitis, Bronchitis, Lungenabsceß, Pleuraempyem) sowie Affektionen des Darmes und der mit ihnen in Verbindung stehenden Organe (Enteritis, Perityphlitis, Pankreasnekrose, Leberabsceß, Peritonitis) und läßt die Frage offen, ob diese Streptokokkenform nicht mit der sich auch sonst auf den Schleimhäuten aufhaltender Streptokokken, wie sie z. B. von Kruse und Pansini beschrieben worden sind, identisch sind. Zur Charakterisierung wird außer dem Verhalten auf der Blutplatte vor allem die geringe Mäusevirulenz angegeben; das Wachstum in Bouillon ist meist diffus, bisweilen aber auch klar mit Bodensatz, mikroskopisch finden sich die verschiedensten Diploformen, kurze, längere bis ganz lange Ketten. Später hat dann Schottmüller speziell für die Endokarditisstreptokokken die Angabe gemacht, daß sie nicht nur schwer züchtbar und sehr schwer in künstlicher Kultur zu erhalten seien, sondern auch ganz besonders der Blutbactericidie in hohem Maße unterlegen waren. Ich halte es für zweifelhaft, ob gerade die letzteren Kriterien zu einer Charakterisierung dieses besonderen Keimes aus-

reichen; sie sagen doch wohl nicht mehr aus, als daß der betreffende Mikroorganismus entweder so weitgehend an das Milieu interne des Wirtsorganismus angepaßt ist, daß er jedem Nährmittelwechsel äußerst abgeneigt ist oder daß er in seiner Vitalität durch irgendwelche Einflüsse so stark beeinträchtigt ist, daß er binnen kurzem rettungslos zugrunde geht. Dies Phänomen zeigt doch noch in viel höherem Maße die noch so wenig bekannte Gruppe der anhämolysierenden Streptokokken, der γ -Streptokokken der amerikanischen Nomenklatur, den wir geneigt sind, als einen dem zur Zeit seiner Isolierung bereits seinem Untergang geweihten, weil weitgehend fermentarmen (vielleicht verarmten!) Keim aufzufassen (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 92). Auf jeden Fall scheint die Charakterisierung bislang nicht zu genügen, und die Verwirrung der Namengebung steigt nur an, wenn man daran festhält, auch diese auf Grund ihrer Herkunft besonders aus der Gruppe herausgehobene Form als *Streptococcus viridans* zu bezeichnen in dem Sinne, daß dieser Viridans der Erreger der Endocarditis lenta sei. Ich halte es deshalb für praktischer und leichter zu Verständigung führend, wenn man die ätiologische Bezeichnung „*Lentakeim*“ wählt und unter Viridans die ganze durch das gleiche Phänomen charakterisierte Gruppe bezeichnet, das, was der Amerikaner α -Typus oder „green-producing *Streptococcus*“ nennt. Das dies ein Sammelname ist, zeigt die Verschiedenheit der hierunter subsummierten Formen. Als Zwischenstufe zwischen dem Viridans und dem Hämolysierender kennt die amerikanische Literatur dann noch den α^1 -Typus. *Kuczynski* und ich (l. c.) haben ferner die Bezeichnung „Pseudoviridans“ eingeführt für die nicht selten unter natürlichen Bedingungen und dann auch im Experiment auftretenden Formen, die nach anfänglichem Grünwachstum innerhalb weniger Passagen erneut zum Hämolysierender ertüchtigten, also wohl nur als vorübergehend fermentativ beeinträchtigt aufzufassen waren.

Neuerdings hat sich ja auch die Klinik auf den Boden unserer experimentell gewonnenen Anschauungen gestellt. *Lämpe* weist in seiner Arbeit über die Endocarditis lenta nach, daß sowohl unsere Vorstellungen über die Entstehung des Viridanskeimes aus dem hämolysierenden Streptokokkus wie die damit zusammenhängende Auffassung vom Wesen der Endocarditis lenta als Immunitätsgeschehen mit allen klinischen Beobachtungen bestens in Einklang zu bringen ist und hält auch die Charakterisierung und Benennung des Pseudoviridans für angebracht und mit der praktischen Erfahrung vereinbar. (Dtsch. Arch. f. klin. Med. 141).

Die Schwierigkeit beginnt, wenn man es versucht, eine Charakterisierung des *Lentakeimes* zu geben, die sich als stets zutreffend und zuverlässig genug erweist, um diese Form von den anderen Formen der Gruppe zu unterscheiden. Dies ist aber die Voraussetzung dafür, daß der ätiologische Begriff *Lentakeim* Bestand bekommt und praktisch verwertbar wird; sonst ist die begriffliche Unklarheit in nichts gebessert und man behält besser die Gruppenbezeichnung Viridanskeim bei,

die zwar nur auf ein, aber immer ein wichtiges Merkmal aufgebaut ist. Besitzt nun der Lentakeim derartige Stigmata, die seine Absonderung rechtfertigen, besitzt er sie vor allem stets und unter allen Umständen, müssen wir mit einer einheitlichen Erscheinungsform rechnen oder mit mehreren?

Die Beantwortung dieser Frage hat mehr als nur theoretisches Interesse. Gelangen wir in den Besitz einer derartigen Kennzeichnung, so wären wir der Zweifel überhoben, die uns stets befallen, wenn wir aus dem Blut oder Urin der Kranken mit ungeklärter Diagnose grüne Streptokokken züchten und als Bakteriologen die Ätiologie des Falles aufklären sollen, oder wenn wir, wie so oft aus Leichenorganen, derartige Stämme vom α -Typus gewinnen und ein Urteil über die Bedeutung des betreffenden Keimes als Krankheitserreger abgeben sollen. Bei der Häufigkeit derartiger Befunde, deren Unklarheit wohl schon jeder Kliniker, Pathologe und Bakteriologe gelegentlich sehr unangenehm empfunden hat, ist jede Möglichkeit einer Identifizierung eines isolierten Stammes zu begrüßen. Bei der enormen *Verbreitung* der grünwachsenden Streptokokken auf den Schleimhäuten der Nase, des Mundes, des Rachens, der Augenbindehaut, im Stuhl, in der Milch usw. sind sonst Irrtümer der bakteriologischen Diagnostik unvermeidbar. Mit der bloßen Benennung *Viridans* ist nichts gewonnen, da hierunter in gleicher Weise saprophytäre wie parasitäre Typen zusammengefaßt werden. Die parasitären, speziell die der Endocarditis, allein auf Grund ihrer Hinfälligkeit in künstlicher Kultur charakterisieren zu wollen, wie *Schottmüller* dies tut, scheint nicht für alle Fälle ausreichend; immerhin wird damit ein für bestimmte Zustände kennzeichnendes Merkmal in die Diagnostik eingeführt.

Die Unbestimmtheit der Definition des Lentakeimes hat zur Folge gehabt, daß bis heute die Endocarditis lenta weder in vivo noch in obductione bakteriologisch einwandfrei zu diagnostizieren war. Man hat meines Wissens auch keine weiteren Versuche gemacht, der Eigenart des Wesens des Lentakeimes, die sich nach der Eigenart des Krankheitsbildes erwarten ließ, nachzugehen. Allerdings gelangt ja auch der klinische Untersucher zu selten in den Besitz von aus dem Blut gezüchteten Stämmen; das ist ganz verständlich, da wir die Hinfälligkeit gerade der in die Zirkulation ausgeschwemmten Keime kennen. Wir wissen doch auf Grund der Sektionserfahrung, daß die blanden Infarkte zum Wesen der Endocarditis lenta gehören, daß die in die Organe von den Herzklappen verschleppten keimhaltigen thrombotischen Massen rein mechanische Wirkungen auslösen und nicht zu Keimvermehrungen führen, sondern in Keimuntergang ausgehen. Auch das Blut ist ja bei diesen Zuständen kein Vermehrungsort, sondern ausschließlich ein Transportweg. Bedenkt man ferner, daß die vom Sitz der Infektion, der

Herzklappe, fortgeschwemmten Keime erst den Capillarkreislauf passieren müssen und hier sicher zu einem hohen Prozentsatz abgesiebt werden, so wird es verständlich, daß die Ergebnisse der klinisch-bakteriologischen Blutuntersuchung derart unzuverlässig sind.

Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen auf diese Ergebnisse einzugehen. Sie finden sich in der klinischen Literatur hinreichend oft zusammengestellt. Auffallend hohen Prozentzahlen, so denen von *Salus* (Med. Klinik 1920), von *E. Libman* [Vortrag Hufelandsche Gesellschaft 1922¹⁾] und anderen, stehen recht niedrige positive Befunde anderer Untersucher gegenüber (s. *Lämpe*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 141). Wir selbst halten auf Grund der Untersuchung des großen Materials, das uns dank dem Entgegenkommen der I. und II. med. Klinik zur Verfügung stand, durchgeführt mit der verschiedenartigst variierten Methodik, die diagnostische Untersuchung des Blutes und des Urins für sehr wenig verläßlich. Zu oft gelingt es auch trotz wiederholter Kulturversuche bei einwandfreien, später durch die Sektion bestätigten Fällen nicht, den gesuchten Keim zu züchten. Unsere positiven Befunde waren spärlich und längst nicht in jedem Falle beweisend, wie in obductions aufgedeckte Irrtümer zeigten. Ein derartiger Fall ist seinerzeit von *Gudzent* mitgeteilt worden (Klin. Wochenschr. 1922, S. 644). Wir glaubten, die klinische Diagnose auf Endocarditis lenta durch unseren positiven Befund stützen zu können; die Sektion ergab, daß sowohl die Klinik wie der bakteriologische Untersucher getäuscht war. Wegen dieser Schwierigkeiten hatten *Kuczynski* und ich seinerzeit empfohlen, die bakteriologische Untersuchung durch die Prüfung auf die Abtötungsfähigkeit des Patientenvollblutes auf geeignete hämolytische Streptokokken durch die sog. Bactericidieprüfung mittels der *V-B-K* (*Vollblutkultur*) zu ergänzen (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 29). Es ließ sich erweisen, daß das überlebende Blut des Lentakranken hinzugefügten Hämolyticus-

¹⁾ *Libmann* unterscheidet Fälle von „subakuter Streptokokken-Endocarditis“ in „the bacterial stage“ und in „the bacteria-free stage“ (Brit. med. journ., August 1920). Bakterienfrei werden nur die Fälle genannt, bei denen auch die Untersuchung der Klappen in obductions die Abwesenheit oder nur ganz spärliche Anwesenheit der Streptokokken ergibt. Nach seinen Erfahrungen an einem großen Material (ca. 300 Fälle) gehen 25 Prozent aller Fälle in den bakterienfreien Zustand über, ohne deshalb zu genesen. Im ganzen wurden nur vier Heilungen beobachtet; alle anderen Fälle starben an den Folgen der Infektion. — An anderer Stelle (Americ. journ. of the med. sciences, Nov. 1913) findet sich folgende wichtige Anmerkung: „Es ist eine interessante Tatsache, daß in Fällen von subakuter bakterieller Endocarditis im bakteriellen Stadium Bakterien praktisch immer im Blut zu finden sind, wenn die Temperaturen nicht sehr stark erhöht sind. Hingegen ist es bei den Fällen mit hohen Temperaturen und sehr ausgesprochenen Schwankungen zeitweilig unmöglich, aus dem Blut Bakterien zu züchten, obwohl sie in ganz enormen Mengen in den Herzklappen vorhanden sind.“ — Siehe ferner: Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1923. Bd. 80.

keimen keine Existenzmöglichkeit gewährte. Die Keime gingen in verhältnismäßig kurzer Zeit zugrunde oder aber büßten ihre hämolytischen Fähigkeiten ein und wurden „vergrünt“, während im Gegensatz dazu Normalblut denselben Keimen üppigste Wachstumsbedingungen bot, so daß diese sich unter Zerstörung des Blutes vermehrten.

Will man sich über die Natur des Lentakeimes unterrichten, so bietet die Untersuchung des *Leichenmaterials* in jeder Hinsicht günstigere Bedingungen. Man hat nicht nur die Sicherheit der Diagnose, sondern man ist auch in der Lage, den *Krankheitsherd* selbst, die *Herzklappe*, zu untersuchen. Man erzielt die besten Resultate und gelangt am ehesten zu seiner Herkunft nach einwandfreiem Material, wenn man bei der möglichst bald nach dem Tode erfolgenden Sektion ein Stückchen Herzklappenthrombus mit sterilen Instrumenten abschneidet, vorsichtig mehrmals in steriler Kochsalzlösung abspült, dann im sterilen Mörser zerstampft und den Brei auf einer Schottmüller-Blutplatte ausspatelt. Auf diese Weise gelangt man oft in den Besitz von Reinkulturen grünwachsender Kokken, die sich im allgemeinen bald an den Nährboden gewöhnen und sowohl in Plattenpassage wie auch auf flüssigen Nährböden der üblichen Art gut weiterführbar sind; die Keime sind gar nicht sehr anspruchsvoll; sicherlich viel weniger als die Pneumokokken. Gleichzeitig werden natürlich stets auch die einzelnen Organe, Leber, Milz, Nieren, Hoden, sowie das Leichenblut auf ihren Keimgehalt untersucht. Die Ergebnisse sind hier viel schlechtere. Zwar verfüge ich über eine Reihe von Fällen, in denen aus jedem untersuchten Organ die grünen Streptokokken gezüchtet wurden; dem steht aber eine größere Anzahl gegenüber, bei der nur die Ausspatelung des Klappenthrombus Erfolg hatte. Wenn man im histologischen Bilde die oft ganz enormen Anhäufungen gut färbbarer Kokken in allen Schichten des Thrombus sieht, nimmt dies Ergebnis auch nicht weiter Wunder.

Die so gewonnenen Stämme wachsen in der Regel unter *diffuser Trübung* der Bouillon mit meist nicht nur geringem Bodensatz; das mikroskopische Bild zeigt zumeist *Diploformen* oder ganz *kurze Ketten* deutlich aus Diploformen zusammengesetzter Glieder. Längere Kettenbildung ist im allgemeinen selten. Eine *Schleimhülle* fehlt, die Stämme sind *weder gallelöslich noch optochinempfindlich*. Die *Pathogenität* für Mäuse ist *sehr gering* oder fehlt ganz. Das Wachstum auf Schottmüller-Blutplatten zeigt keine Besonderheiten, die sie etwa einwandfrei von anderen grünwachsenden Stämmen unterscheiden ließen. Je mehr verschiedenartige Stämme dieser Gruppe man im Laufe der Zeit untersucht und hinsichtlich ihres kulturellen Verhaltens auf festen Nährböden beobachtet, desto vorsichtiger wird man in seinem Urteil über die Natur eines Stammes auf Grund der makroskopischen Betrachtung der Kolonie. Eine Ausnahme macht selbstverständlich der Mucosus. Bei den übrigen

Stämmen der Gruppe haben sich aber alle Kriterien, so der Feuchtigkeitsgrad, die Tönung des Grüns usw. so häufig als trügerisch erwiesen, sie unterliegen zumal so oft einer Veränderung schon nach einer Plattenpassage bei geringfügigster Abweichung der Nährbodenzusammensetzung, daß wir im allgemeinen auf eine makroskopische Diagnose verzichten. Auch die *Bielingsche* Blutagarmodifikation hat sich uns bisher nicht bewährt; über die *Seitzsche Methämoglobinplatte* fehlt mir bisher ausreichende Erfahrung. Ich glaube jedenfalls, daß man vorläufig auf die Heranziehung *aller* bakterio-serologischen Hilfsmittel nicht verzichten darf, wenn man eine zuverlässige Aussage über die Natur des Keimes machen will; man muß meines Erachtens zum mindesten untersuchen das Verhalten gegenüber Galle und Optochin, die Schleimhüllenbildung (sehr gut hat sich mir die *Hissche* Kapselfärbung bewährt, s. *Heim*, Lehrb. d. Bakt., 6. u. 7. Aufl., S. 495), die Spaltung des Inulins, die sog. Präcipitation des Acites-Glucose-Agars nach *Libman* (*Journ. Med. Research* 1901, 1), die durch Agglutination und Komplementbindung aufzudeckenden Beziehungen und nicht zum wenigsten das Verhalten im Tierversuch, wobei, wie ich später auszuführen habe, nicht nur die aktuelle, sondern auch die potentielle Virulenz zu berücksichtigen ist. Diese Methoden haben in den meisten von mir untersuchten Fällen Anwendung gefunden. Ich werde späterhin nicht in jedem einzelnen Fall die ganze Analyse anführen, sondern nur das, was jeweils wichtig erscheint. Ich müßte sonst die vorliegende Arbeit mit unendlich vielen, sich zum Teil sehr ähnlichen Protokollen überlasten. Mein Gesamturteil baut sich aber auf dieser Fülle der Einzeluntersuchungen auf.

Zur Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage nach der *Charakterisierung der Lentastämme* bemerke ich vorweg, daß es nach meinen Erfahrungen *nicht eine einheitliche Erscheinungsform* gibt, daß ich aber im Laufe der Zeit bei der angegebenen Kulturmethode aus den Klappenauflagerungen in den Besitz einer Reihe von sich sehr nahestehenden Stämmen mit einer Reihe gemeinsamer Merkmale gelangt bin, die ich aus diesem Grunde als den „*typischen*“ Lentastamm bezeichnen und mit dieser Benennung meinen Ausführungen zugrunde legen möchte. Ihnen stehen die „*atypischen*“ Formen gegenüber, deren Zusammenfassung bislang nicht möglich war.

Abgesehen von den weniger wichtigen, weil nicht charakteristischen äußeren Merkmalen, die ich oben geschildert habe, also die Wuchsform und -art auf festen und flüssigen Nährmitteln, lassen die typischen Lentastämme zwei wichtige Beziehungen erkennen, einmal durch die *Agglutination* nachweisbare zum *Pneumokokkenserum Typus II* und dann durch die *Komplementbindung* nachweisbare *zueinander*. Im wesentlichen die Feststellung dieser Beziehungen hat mich dazu bestimmt, einen Teil dieser Stämme als mit besonderen Merkmalen ausgestattete Erscheinungsform zusammenfassend als „*Lentatypus*“ zu bezeichnen.

Die in der Tabelle I wiedergegebene agglutinatorische Prüfung wurde im Mai vorigen Jahres mit den mir damals zufällig zur Verfügung stehenden Lentastämmen vorgenommen. Die Typisierung ist in diesem Falle noch nach amerikanischem Muster (sowie mit liebenswürdigst vom Rockefeller-Institut überlassenen Pneumokokkentypenserum) vorgenommen, d. h. der Versuch ist nur mit einer bzw. zwei Verdünnungen jedes Serums in diagnostisch optimaler Höhe vorgenommen und auf eine Austitrierung verzichtet worden. Später habe ich stets, wie in den Vorbemerkungen ausgeführt, mit allen Seren die Verdünnungsreihe von 1 : 5 bis 1 : 40 angesetzt. Mit einem Teil der Stämme ist überdies der in der Tabelle wiedergegebene Versuch späterhin noch öfters wiederholt worden, auch unter Verwendung selbst hergestellten Typenserums und hat stets das grundsätzlich gleiche Ergebnis gehabt.

Aus der Tabelle geht unzweifelhaft hervor, daß zum mindesten 3 der hier untersuchten Stämme sehr enge agglutinatorische Beziehungen zum Pneumokokkentypus II aufweisen, nämlich der Stamm 5405, 49

und 1359. Hätte man es mit Stämmen zu tun, die auch im übrigen als Pneumokokken zu bezeichnen wären, so würde der Ausfall der Reaktion bei diesen 3 Stämmen ohne weiteres die Diagnose: echte Pneumokokken, Typus II, gestatten, während die übrigen 2 Stämme, 1065 und 6164, zu den Untergruppen von demselben Typus zu rechnen wären. Was den Typus der Agglutination anlangt, so war es zumeist die grobklumpige Form, hingegen nicht die oben beschriebene, den echten Pneumokokken eigentümliche grob-fetzige Form. Daß, wie selbstverständlich, auch die erstgenannten 3 Stämme sich im übrigen serologisch *nicht* wie echte Pneumokokken, Typus II, verhalten, ergibt die einfache Gegenprobe mit einem Lentaserum (s. Tabelle II, nächste Seite).

Danach vermag also das mit dem Lentastamm hergestellte Serum keinen Pneumokokkus II zu agglutininieren, während es ja gerade für die echten Pneumokokken II charakteristisch ist, daß sich alle Stämme im Kreuzversuch decken. Die Stämme werden also vom Typenserum II agglutiniert, vermögen ihrerseits aber kein Serum zu erzeugen, das den Typus agglutiniert; in dieser Beziehung gleichen sie den mit II a, II b, II x usw. bezeichneten, die von den amerikanischen Autoren eben wegen dieser (einseitigen) Beziehungen als Untergruppen vom Typus II bezeichnet werden, von anderen Autoren zu den Pneumokokken IV gerechnet werden. Diese Pneumokokkenstämme werden allein durch

Tabelle I. (Stämme aus Endoc. lenta gez.)
I. V. 1922. Typisierung der Lentastämme nach amerikanischem Muster.

Pneumok.- Serum	Type I 1:20	Type II		Type III 1:5
		unv.	1:20	
5405	+	++++	+++	—
	fein	grob	grob	
1065	+	++++	—	—
	fein	grob		
6164	+	+++	+	++
	fein	grob	fein	fein
49	+-	++++	++	+
		grob	grob	fein
1359	+	+++	++	—
	fein	grob	grob	

diese Beziehungen zu Typus II zusammengefaßt; die wechselseitige Agglutination mit den einzelnen Seris läßt die Einheitlichkeit vermissen, die die echten Typen I und II auszeichnet. Mit der Bezeichnung II a, II b, II x sind nur einige der häufiger vorkommenden Typen benannt; ihre Zahl ist sicherlich viel größer. Unsere Lentastämme lassen nun ebenfalls im Kreuzversuch die Einheitlichkeit vermissen, wie die folgende Tabelle zeigt (Tabelle III).

Tabelle II.

10. V. 1922. Agglutination der Pneumokokken mit dem Lentaserum 1359.

Serum	1:5	1:10
Pneumok. I (34)	—	—
„ II (48)	—	—
„ III (66)	—	—

Tabelle III.

Agglutinatorisches Verhalten der Lentastämme zueinander.

Serum 1359 (Lentastamm)	1:10	1:20
Stamm 1359	++++ grob	+++ grob
„ 49	—	—
„ 1065	—	—
„ 5405	—	—

Aus der Tabelle III geht hervor, daß das Serum 1359 nicht imstande ist, einen der anderen Stämme zu agglutinieren, auch nicht den Stamm 49, worauf ich besonders aufmerksam machen möchte.

Neuerdings bin ich nun in den Besitz eines Lentastammes gelangt, der in jeder Hinsicht meinem ältesten Stamme, 1359, gleicht. Es handelt sich um den Stamm 1061 aus der Klappenauf Lagerung der gleichnamigen Sektion gezüchtet. Der Stamm wird ebenfalls vom Serum Typus II agglutiniert, das von ihm hergestellte Serum agglutiniert hingegen den echten Typus II nicht, jedoch agglutiniert es, und zwar gleich stark wie den eigenen Stamm, den Stamm 1359 und 49. Die folgende Tabelle zeigt deutlich diese Beziehungen.

Tabelle IV.

2. II. 1923. Agglutination der Pneumokokken und Lentastämme.

Stamm	J.-Serum Lentast. 1061 1:10	Pneumokokken-J.-Serum 1:10		
		Typus I	Typus II	Typus IV
Pneumok. I (35). . . .	—	++++ fetzig	—	—
Pneumok. II (48) . . .	—	—	++++ fetzig	—
Pneumok. IV (F 3) . .	—	—	—	+++ grob
Lentast. 1061	++++ grob	—	++ grob	—
Lentast. 1359	++++ grob	—	++ grob	—
Lentast. 49	+++ grob	—	++ grob	—

Die Tabelle IV ist vereinfacht und gibt nur die Ergebnisse bei einer Serumverdünnung (1 : 10) wieder. Daraus läßt sich alles Notwendige entnehmen. Auf die ebenfalls angeführten Stämme des Typus IV komme ich später zurück. Eine weitere Erläuterung der Tabelle erübrigt sich wohl. Wichtig erscheint mir allein daraus die Tatsache, daß sich genau wie bei den sog. atypischen Pneumokokken II auch bisweilen unter den Lentastämmen *serologisch gleichartige* Stämme finden. Wie häufig dies der Fall ist und ob man auch hier eine Unterordnung in a, b oder x treffen kann, läßt sich erst an Hand eines viel größeren Materials entscheiden. Auch im Kreuzversuch, also bei Verwendung vom Serum 1359, gibt die Agglutination des Stammes 1061 (im Gegensatz zu den vorhin angeführten Stämmen) ein positives Resultat.

Um Mißverständnissen vorzubeugen möchte ich gleich an dieser Stelle betonen, daß es mir fern liegt, auf Grund des geschilderten agglutinatorischen Verhaltens die *Lentastämme den Pneumokokken zuzuordnen*. Hierfür fehlen ja sämtliche übrigen Merkmale, so die Gallelöslichkeit, Optochinempfindlichkeit, Virulenz, Inulinspaltung, Schleimhülle usw. Wie der Erwerb der Agglutinabilität gegenüber dem Typenserum II zu deuten ist, muß vorläufig offen gelassen werden. Die im nächsten Kapitel gegebene Darstellung von der Pneumokokkenentstehung gibt vielleicht einige Hinweise. In der amerikanischen Literatur finden wir öfter als Pneumokokken bezeichnete Stämme beschrieben, die von allen 3 Pneumokokkentypenserum agglutiniert wurden, ohne daß sie ihrerseits entsprechende Agglutinogene aufwiesen, und die ebenfalls wichtiger Pneumokokkenmerkmale ermangelten. Hier ist der Versuch einer Deutung noch schwieriger. Daß man die Beobachtung aber einfach mit der Bezeichnung als *unspezifische Reaktion* abtun könnte, halte ich für nicht berechtigt. Ich muß später auf die ganze Frage noch eingehen und zurückkommen.

Die Agglutinationsprobe findet ihre wertvolle Ergänzung in der Komplementbindungsreaktion, wofür als erstes Beispiel die folgende Tabelle (V) Zeugnis ablegt.

Die Stämme und Sera sind dieselben, wie die oben beschriebenen und bei der Agglutination verwandten außer den Stämmen Y 28 und Y 19, 2 Mundsaprophyten, dem Stamm 861, einem „atypischen“ Lentastamm und dem Stamm 6605, einem aus einer Kieferhöhleneiterung gezüchteten Viridans. Der Gegensatz zum Ergebnis der Agglutination tritt deutlich zutage. Von den 4 untersuchten Lentastämmen geben 3 mit dem einen Lentaserum eine stark positive Reaktion; agglutinatorisch sicher differente Stämme, wie 1359 und 49, reagieren gleich (wenigstens gegenüber diesem einen hier geprüften Serum). Positiv reagiert ferner ein diffus wachsender Mundhöhlensaprophyt, der agglutinatorisch weder Beziehungen zu einem der Lentastämme noch zum Pneumo-

Tabelle V.
Komplementbindungsversuch mit Pneumokokken-
serum II und Lentaserum 1061.

Extrakt	J.-Serum, Pneumokokken- typus II	J.-Serum, Lentast. 1061	Norm.-Serum
1359	—	++++	—
1061	—	++++	—
49	—	++++	—
861	—	—	—
6605	—	—	—
Y 19	—	++++	—
Y 28	+++	—	—
F1	+++	—	—
48	+++	—	—
35	+++	—	—

Stamm 1359 = Lentast.	6605 = Viridans aus Kiefer-	F1 = Pneumokokkus IV
1061 = "	höhle.	48 = " II
49 = "	Y 19, Y 28 = Mundhöhlen-	35 = " I
861 = "	saprophyten.	

Serum	1:12,5	Amboceptor	1:2400
Extrakt	1:2	Hammelblutkörper	1:20
Komplement	1:20		

kokkentypus II gezeigt hatte. Negativ reagieren sämtliche echte Pneumokokken (Typus I, II, IV) sowie ein Lenta- und der Kieferhöhlenstamm. Andererseits reagieren die Lentastämme sämtlich mit dem Pneumokokkenserum II bei der Komplementbindung negativ, während sämtliche echte Pneumokokken hiermit positiv reagieren, also Stämme, die sich agglutinatorisch streng voneinander unterscheiden. Hierauf wird im nächsten Kapitel ausführlicher einzugehen sein.

Um das Wesentliche noch einmal kurz zu wiederholen, 3 Stämme gleichartiger Herkunft, in ihrem agglutinogenen Aufbau teilweise verschieden (49 von den beiden anderen!) in ihrer Agglutinabilität gegenüber einem heterologen Serum (Typus II) übereinstimmend geben eine stark positive Reaktion im Komplementbindungsversuch mit einem von dem einen der 3 Stämme hergestellten Serum. Ein vierter Lentastamm läßt sowohl bei der Agglutination (in den Tabellen nicht angeführt) wie in der Komplementbindung alle beiden Beziehungen vermissen. Die bei der Agglutination zutage tretenden Beziehungen der 3 Stämme zum Serum Typus II kommen bei der Komplementbindung nicht zum Ausdruck.

Wie der differente Ausfall der Agglutination und der Komplementbindung zu bewerten ist und welche Schlüsse sich daraus ziehen lassen, soll erst bei Besprechung der Pneumokokkenverhältnisse, deren Eigentümlichkeit ja auch schon aus der Tabelle erhellt, ausgeführt werden. Hier genügt mir die Feststellung der *doppelten Beziehungen*, die durch die beiden Reaktionen aufgedeckt werden.

Die Charakterisierung der hier näher geschilderten Lentastämme wird noch durch die Feststellung der *Invariabilität* in künstlicher Kultur vervollständigt. Bei zahlreichen Aufspaltungsversuchen erwies sich stets die Kultur als völlig einheitlich; sie hat sich auch während langer Plattenpassagen in ihrem antigenen Aufbau wie auch in ihrer Agglutinabilität in keiner Weise verändert. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten des auf der letzten Tabelle angeführten Mundhöhlensaprophyten Y 19, der im Laufe der Plattenpassagen in verhältnismäßig kurzer Zeit die hier deutlichen Beziehungen zu den Lentastämmen verlor. Diese Beobachtung ist nicht unwichtig, weil sich darin eine besondere Eigentümlichkeit des betreffenden Keimes ausdrückt; es entspricht dies Verhalten seiner Saprophytennatur! Dies ist in diesem Zusammenhang jedoch weniger bedeutungsvoll als die Feststellung, daß wenigstens vorübergehend auch andersgeartete Keime im Komplementbindungsversuch aufdeckbare Beziehungen zu den Lentakeimen haben. Es ist dieser Stamm Y 19 übrigens der einzige aus einer großen Anzahl untersuchter Mundhöhlenkeime, der mit dem Serum 1061 derartig reagierte. Die negativen Befunde sind nicht angeführt; im übrigen habe ich bei Besprechung der Mundhöhlensaprophyten noch kurz darauf zurückzukommen.

Leider fügen sich nun nicht alle Lentastämme dem angegebenen Schema ein, sondern die Beobachtung „atypischer“ Stämme, wie z. B. des einen in der Tabelle bereits angeführten Stammes 861 ist nicht selten. Im Gegensatz zu dem geschilderten *einheitlichen* Lentatypus *entbehren* alle diese Stämme der *Einheitlichkeit* und müssen sie auch entbehren, wenn unsere Vorstellung vom Wesen dieser Formen zutreffend ist.

Tabelle VI.

Von Spatelplatte aus Herzklappe Sektion 1146 am XI. 23. Isolierte Stämme.

Stamm	Wachstum in Bouillon	
	makroskopisch	mikroskopisch
1146 ₁	diffuse Trüb.: wenig Bodensatz	Diplokokk., kurze u. lange Ketten
1146 ₂	desgl.	desgl.
1146 ₃	desgl.	desgl.
1146 ₄	klar; krümeliger Bodensatz	sehr lang verschlungene Ketten
1146 ₅	wie 1—3	Diplokokken, kurze Ketten
1146 ₆	diffus getr. m. krümel. Bodensatz	Diplok. kurze u. sehr lange Ketten
1146 ₇	wie 4	wie 4

Ich führe als Beispiel das Ergebnis der Untersuchung des Falles 1146 (Tabelle VI) an, weil die hier durchgeführte Analyse wichtige Gesichtspunkte eröffnet. Die Ausspatelung der Klappenvegetation wurde wie gewöhnlich vorgenommen und ergab ein rein grünes Wachstum auf der Blutplatte, die Weiterführung erfolgte dann aber derart, daß eine

Anzahl der einzeln stehenden Kolonien für sich weitergeführt wurden unter der Bezeichnung als 1146,1 bis 1146,7. Auf diese Weise wurde versucht, von der Zusammensetzung der Bakterienmasse in der thrombotischen Auflagerung ein klareres Bild zu gewinnen, als wenn wie gewöhnlich nur eine einzige Kolonie oder gar ein Gemisch von mehreren in weiterer Plattenpassage als „der“ Stamm weitergeführt wurde. Dieselbe Methodik hatte sich uns bei der Durchuntersuchung der Bakterienverhältnisse der Mundhöhle bewährt. Das Ergebnis war ganz eindeutig: brachte man diese verschiedenen parallel weitergeführten Stämme gleichzeitig auf ein flüssiges Nährmittel, also Ascitesbouillon, so wuchsen 5 von den 7 Stämmen als Diploformen unter diffuser Trübung der Bouillon, während die beiden anderen in langen Ketten als krümeliger Bodensatz wuchsen. Diese Wachstumseigentümlichkeiten blieben auch im Laufe weiterer Passagen erhalten, nur wurde die Diploform immer mehr von kürzeren bis längeren Ketten verdrängt. Sämtliche Stämme waren galleunlöslich, optochinunempfindlich, völlig avirulent. Die Agglutination ließ keinerlei immunbiologische Beziehungen, weder zum Pneumokokkenserum noch im Kreuzversuch untereinander erkennen. Die Komplementbindung fiel mit allen mir zu Verfügung stehenden Seris, natürlich mit Ausnahme des homologen, negativ aus.

Ein ganz entsprechendes Ergebnis brachte die Untersuchung des Lentafalles 1025. Auch hier die Aufspaltung in voneinander gänzlich differente Formen.

Unlängst bin ich durch die Freundlichkeit von Herrn Geheimrat *Schottmüller* in den Besitz eines von ihm aus dem Blute gezüchteten, als *Viridans* bezeichneten Stammes gelangt. Der Stamm zeigte eine äußerst geringe Wachstumsenergie. Wachstum auf Ascitesagar und Ascitesbouillon einigermaßen gut, in letzterer in Diploform und ganz kurzen Ketten unter diffuser Trübung, auf Blutplatte sehr kümmerlich. Eine *Einordnung* in eine bekannte Gruppe war durch *keine* immunbiologische Reaktion möglich.

Diese Beispiele mögen genügen. Sie zeigen, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, daß mit einer stets zutreffenden und daher für alle Fälle diagnostisch verwertbaren Charakterisierung des Lentakeimes nicht zu rechnen ist. Es fragt sich überhaupt, ob wir danach noch die Bezeichnung Lentakeim, wie sie oben angewandt wurde, aufrecht erhalten können. Will man dies, so kann man nicht umhin — wie ich dies auch schon getan habe — einerseits von *echten, typischen Lentakeimen* und andererseits von den *atypischen Keimen* zu sprechen. Ich bin mir völlig bewußt, daß dies viel Mißliches hat. Es liegt dies Verhalten aber in der Natur der ganzen Gruppe so tief begründet, wir begegnen so oft in dem Formenkreis dem Gegensatz einer fixierten Type und den varia-

blen unfixierten Erscheinungsformen, daß wir diese Tatsache hinnehmen und uns bemühen müssen, ihre Bedeutung aufzuklären.

Es ist hier noch nicht angängig, dieser grundsätzlich wichtigen Frage nachzugehen, weil die damit verbundenen Vorstellungen erst auf Grund der in den folgenden Kapiteln niedergelegten Beobachtungen gewonnen sind. Es wird erst die experimentelle Erzeugung des Pneumokokkus aus weniger differenzierten Vorstufen darzustellen sein, weil hier ein Einblick in die Entstehung eines fixierten Typus gewonnen werden kann, der Rückschlüsse auf die Bedeutung der fixierten Lentaform zuläßt; sodann sind die Verhältnisse der entdifferenzierten bzw. noch nicht differenzierten grünen Keime an einigen Beispielen genauer zu schildern, weil sich hier Analoga zu den atypischen Lentakeimen finden. Hier sei nur soviel gesagt: die gleichartige und in gewissem Umfange einheitliche Ausprägung des echten Lentakeimes ist für uns der Ausdruck eines *gleichgerichteten Infektionsgeschehens*. Nicht etwa, daß der Lentakeim auf Grund der bestimmten Artung die Krankheit erzeugt, sondern vielmehr seine so beschaffene Artung ist eine Folge des Krankheitsprozesses im weitesten Sinne. Aus dem Zusammentreffen geeigneter Keime und der geeigneten Situation des Organismus, die wahrscheinlich am ehesten als bestimmte geartete Immunitätslage zu denken ist, ergibt sich auf der einen Seite die Krankheit des Makroorganismus und auf der anderen gleichzeitig die „*Einstellung*“ des Mikroorganismus. Sie ist einheitlich, aber nur bei einer bestimmten Mittellage, bei Störungen des Gleichgewichtes, so bei Überwiegen der Abwehrfähigkeit des Makroorganismus kann es zu einem Verlust dieser Einstellung des Mikroorganismus kommen, aus dem differenzierten fixen Typus wird der mannigfaltige unfixierte Typus „entdifferenziert“. Diese Gefahr ist bei der Lentaerkrankung für den Keim dauernd beim Kreisen im Blute gegeben; vielleicht ist ihr auch ebenso wenigstens zeitweise ein Teil der oberflächlich in den Klappenauflagerungen sitzenden Keime unterworfen.

Die Entstehung des Mäuse-Pneumokokkus.

„Man wird sich hier vergegenwärtigen müssen, daß die Bakterien und insbesondere die Streptokokken sehr wenig differenzierte Lebewesen darstellen, die sich in ihren Eigenschaften in weiten Grenzen an die Verhältnisse ihrer Umgebung anzupassen vermögen. In diesem Gedankengange dürfen wir die besonderen Eigenschaften eines Streptokokkus als bedingt ansehen, sowohl durch die Umstände, denen er zeitig ausgesetzt ist, wie durch seine vorausgegangenen Schicksale. Diese Momente führen bei den Streptokokken nicht zur Bildung einer stabilen Zellmasse, eines Arctcharakters, sondern bedingen nur gewisse, der weiteren Wandlung unterworfenen Zustände. Unsere Einteilungen und Bezeichnungen laufen deshalb auf nichts mehr als auf eine Fixierung solcher mehr oder minder passagerer Zustände hinaus, sind Notbehelfe, deshalb

aber doch nicht ganz wertlos, weil sie die Verständigung erleichtern und auch praktisch gewisse Schlüsse auf das pathogene Verhalten gestatten.“ (v. Lingelsheim, Kolle-Wassermann IV. S. 455).

Man kann meines Erachtens das Wesen der Streptopneumokokkengruppe nicht besser kennzeichnen, als mit diesen wenigen Worten v. Lingelsheims¹⁾. Was er hier im engeren Sinne für die eigentlichen Streptokokken aussagt, gilt uneingeschränkt unter Einbeziehung der Pneumokokken für die ganze Streptopneumokokkengruppe. Inzwischen hat sich manches, was damals erst als Problem zur Diskussion gestellt werden konnte, experimentell erweisen lassen. Die Möglichkeit der experimentellen Nachbildung von naturgegebenen Erscheinungsformen, der weitere Ausbau der bakterio-serologischen analytischen Methoden haben immer mehr den Beweis dafür erbracht, daß allein die Vorstellung von *Erscheinungsformen* als *Zuständen* berechtigt ist und daß eine Klassifizierung nach äußeren Merkmalen wohl praktischen Wert haben kann, aber ohne Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes leeres Schema bleibt. Unsere eigenen Bemühungen haben stets das Ziel gehabt, den Bedingungen, unter denen es zur Ausbildung einer Erscheinungsform kommt, nachzugehen, und sie haben u. a. den Erfolg gehabt, die Überführbarkeit eines Nicht-Pneumokokkus in einen Pneumokokkus zu erweisen. Damit war auch andererseits die Zusammengehörigkeit dieser so sehr differenten Typen unter einem Speziesbegriff begründet worden, da wir ja sehr abweichende Formen unter einem Artbegriff zusammenfassen „wenn wir auf experimentellem Wege die Umwandlung der einen in die andere durch Kultur unter veränderten Bedingungen jederzeit willkürlich hervorrufen können“ (O. Hertwig, Das Werden der Organismen, 3. Aufl. S. 275).

Die seinerzeit von uns nur kurz mitgeteilten Befunde sind inzwischen nicht nur noch mehrfach bestätigt worden, sondern das ganze Gebiet hat seitdem eine wesentlich eingehendere Bearbeitung erfahren. Besonders konnte die immunbiologische Untersuchung nach verschiedenen Richtungen hin durchgeführt werden und hat zu Ergebnissen geführt, die wir zum Teil bereits auf Grund unserer damaligen Kenntnisse und Auffassung erwarten konnten. Es ist unerläßlich, wenigstens die wichtigen Punkte unserer früheren Veröffentlichung hier kurz anzuführen.

Wir gingen bei unseren *Umwandlungsversuchen* von einer Reihe von „grünen“ Stämmen aus, die in Diploform oder in kurzen Ketten wuchsen, völlig *galleunlöslich*, *optochinunempfindlich* und *vuzinempfindlich* waren, *keine Schleimhüllen* besaßen, *Inulin nicht spalteten* und erst bei Einverleibung großer Mengen (1 ccm) im genehmen Medium (am besten Bouillon) imstande waren, sich in der Bauchhöhle des Versuchstieres,

¹⁾ Dieselben Gedankengänge finden wir schon früher bei Lubarsch (Ergebn. d. allg. Path. u. patholog. Anatomie 3, 1. 1897 und „Zur Lehre von den Infektionskrankheiten und Geschwülsten“, Bergmann 1897).

der weißen Maus, zu vermehren und den Tod des Tieres herbeizuführen. Ging man mit der Keimmenge herunter oder wählte man eine Kochsalzeinreibung, so erwiesen sich diese Stämme als völlig unfähig, den Abwehrkräften des Organismus Widerstand zu leisten und gingen in Kürze zugrunde. Dies diene als Maßstab für die Beurteilung der (aktuellen!) Virulenz der Ausgangsstämme. Ihrer Herkunft nach waren einige der Stämme von Fällen von *Endocarditis lenta* gezüchtet, einige stammten aus den inneren Organen im Verlauf einer *Otitis media* Verstorbenen, andere wurden zufällig bei den *Sektionsuntersuchungen* in Blut und Milz von Leichen gefunden, bei denen die Sektion sonst keinen Hinweis auf eine Kokkeninfektion irgendwelcher Art ergab.

Die auf die genannte Weise durchgeführte *Tierpassage* derartiger Stämme bewirkt zumeist nicht mehr als eine unerhebliche und flüchtige Steigerung der Virulenz, die im übrigen *ohne* eine *nachweisbare Änderung* des Charakters des Keimes erfolgt. Diese Virulenzsteigerung, unter Umständen in weiteren Passagen mit kleinerer Dosierung noch mehr gesteigert, dient uns aber dazu, den Keim zum Haften im Wirtsorganismus zu bringen und damit die Voraussetzung für eine *echte Infektion* unter aktiver Beteiligung beider Teile zu schaffen, an Stelle der *Pseudo-infektion*, wie man die hemmungslose Durchwucherung des Wirts durch den massenhaft eingeführten Mikroorganismus in Anbetracht der im wesentlichen passiven Rolle des ersteren wohl besser bezeichnet. Gelingt dies — und das ist sicher nur bei einem Teil der Stämme mit ganz bestimmten Potenzen, und auch hier nicht jedesmal der Fall — und setzt sich der eingebrachte Keim im Infektionsverlauf dem unterliegenden Wirte gegenüber durch, so hat sich gleichzeitig damit eine ganz wesentliche Umstellung des Keimes vollzogen: wir züchten nunmehr aus dem kranken oder toten Tier den sog. „*wirtseigenen*“ *Pneumokokkus*, an Stelle des eingebrachten „*Streptococcus viridans*“.

Der ursprünglich galleunlösliche, optochinunempfindliche, kapselfreie, Inulin nicht spaltende, kaum virulente Keim, ist gallelöslich, optochinempfindlich, kapseltragend geworden; die Virulenz kann bereits jetzt sehr erhebliche Grade erreicht haben, sie ist bei weiteren Passagen ohne weiteres bis zur höchsten Pneumokokkenvirulenz zu steigern. Alle diese Pneumokokkeneigenschaften bleiben in künstlicher Kultur genau so lange wie bei den übrigen „echten“ Pneumokokken erhalten.

Leider stellt die Erreichung dieses Zieles an die Ausdauer — und auch an das Glück! — des Experimentators recht hohe Anforderungen. Solange man über die Eignung der Stämme zur Umwandlung im Unklaren ist und mangels jeder anderen Prüfungsmöglichkeit erst der Erfolg die Potenzen aufdeckt, ist man genötigt auf breitester Grundlage zu arbeiten. Uns blieb ebenfalls nichts anderes übrig, bis wir die ersten Anhaltspunkte gewonnen hatten. Aber auch dann, wenn man im Besitz eines

Keimes ist, der sich als geeignet erwiesen hat, bedarf es großer Geduld und Anlegung breiter Serien, sonst ereignet es sich zu leicht, daß die Passage im entscheidenden Moment abreißt. Der Erfolg hängt ja von zu vielen Faktoren ab, die wir entweder nicht kennen oder jedenfalls nicht beeinflussen können. Die Virulenz des Keimes muß so beschaffen sein, daß er nicht zu schnell den Organismus unter Vernichtung des Lebens durchheilt, denn dann bleibt die Anpassung aus, sie darf aber auch nicht so gering sein, daß der einverleibte Keim zugrunde geht, bevor sich die Anpassung vollzogen hat. Von seiten des Wirtsorganismus kann man auch sagen, daß seine Abwehrkräfte ebenfalls ganz bestimmt eingestellt sein müssen, wenn der gewünschte Effekt zustande kommen soll. Treffen diese verschiedenen Momente richtig zusammen, so vollzieht sich, sicherlich nicht zum wenigsten unmittelbar unter der Gegenwirkung des Wirtsorganismus, in *verschieden langer Zeit* die mit der Vernichtung des angegriffenen Feindes endende *Anpassung* des Mikroorganismus. Denkbar bleibt natürlich auch, daß trotz eingetretener Anpassung der Infektionskampf für den Makroorganismus günstig endet; falls es dabei nicht zur sichtbaren Erkrankung kommt, vermehren diese Fälle die Zahl der negativen Ergebnisse.

Nach alledem ist man nicht imstande, eine Versuchsanordnung anzugeben, die für alle Fälle zutreffende Bedingungen enthält. Bei einem aus einer Endocarditis lenta gezüchteten sog. Viridanskeim gelang die Umwandlung in drei verschiedenen Versuchsreihen, die $\frac{1}{2}$ Jahr auseinanderlagen.

Einer dieser Versuche sei hier angeführt:

Stamm 1359. Am 26. 11. 20 aus Herzblut einer Endocarditis lenta (Sektion) gezüchtet.

Wachstum in Bouillon: Diplokokken und kurze Ketten.

Wachstum auf Blutplatte: Viridanstypus.

Gallenlöslichkeit: negativ.

Optochinempfindlichkeit: bei Verdünnung 1 : 500 noch Wachstum.

Vuzinempfindlichkeit: bei Verdünnung 1 : 80 000 erstes Wachstum.

Inulin: nicht angegriffen.

Schleimhüllen: fehlen.

Virulenz: Dos. min. let. 1 cem Ascitesbouillonkultur i. p.

16. VI. 1921. Maus 1 1 cem Ascitesbouillonkultur St. 1359 i. p.

17. VI. 1921. Tot, reichlich Diplokokken ohne Kapseln in Herzblut und Peritoneum. Aufschwemmung von Herzblut in 0,3 NaCl-Lösung subcutan auf Maus 2, Beimpfung eines Ascitesbouillonröhrchens.

19. VI. 1921. Maus 3 0,7 cem dieser Bouillon (aus Maus 1) i. p.

Maus 4 0,3 cem dieser Bouillon (aus Maus 1) s. k.

20. VI. 1921. Maus 3 schwer krank. Punktion ergibt reichlich Diplokokken ohne Kapseln.

7. VII. 1921. Maus 2 agonal getötet, im Herzblut spärliche Diplokokken, auf Blutplatte rein grünes Wachstum.

11. VII. 1921. Maus 4 agonal getötet. Befund wie bei Maus 2.

Der aus Maus 2 und 4 gezüchtete Stamm ist gallelöslich, optochinempfindlich (bei 1 : 240 000 erstes Wachstum) mit Schleimhülle versehen, greift Inulin an und tötet regelmäßig und schnell bei niedriger Dosierung (geprüft bis 0,001 cem).

In diesem Versuch war demnach bereits durch die erste Passage die Virulenz hinreichend gesteigert, daß die subcutane Impfung haftete, und zwar sowohl bei direkter Weiterimpfung des Herzblutes wie bei Verwendung der Bouillonkultur. In beiden Fällen war der Erfolg nach fast genau der gleichen Zeit zu verzeichnen, nämlich nach 20 bzw. 21 Tagen. Die Anpassung hatte sich vollzogen; die Mäuse starben an *Pneumokokkensepsis*. In anderen Fällen ging die Entwicklung schneller, dauerte nur 7—8 Tage. Ich führe hierfür noch folgendes Beispiel an:

Stamm 610. Am 9. VI. 1922 aus Herzblut von Endocarditis lenta (Sektion) gezüchtet. Auf Blutplatte zarte, grüne Kolonien; in Bouillon feine und grobe Diplokokken und Kokken in kurzen Ketten. Bouillon getrübt. Galle negativ. Optochin: bei Verdünnung 1 : 500 noch Wachstum, Vuzin: bei Verdünnung 1 : 40 000 erstes Wachstum. Keine Schleimhüllen. Inulin: negativ.

11. VI. Maus 610, 1 0,5 cem Bouillonkultur i. p. — überlebt. *Maus 610*, 2 1,0 cem Bouillonkultur i. p. — am 12. VI. tot; im Herzblut reichlich Diplokokken, davon Bouillonkultur.

12. VI. Maus 610, 3 0,3 cem Blutauflschwemmung von Maus 612, 2 in NaCl s. k. — überlebt.

13. VI. Maus 610, 4 0,5 cem Bouillonkultur aus Maus 610, 2 i. p. — überlebt. *Maus 610*, 5 1,0 cem Bouillonkultur aus Maus 610, 2 i. p. — am 14. VI. tot, Befund wie bei Maus 2. Verimpfung von Herzblut und Anlegung einer Bouillonkultur.

14. VI. Maus 610, 6 0,3 cem Blutauflschwemmung aus Maus 610, 5 s. k. — überlebt.

15. VI. Maus 610, 7 0,5 cem Bouillonkultur aus Maus 610, 5 i. p. — stirbt am 18. VI. an einer Stäbcheninfektion. *Maus 610*, 8 0,3 cem Bouillonkultur aus Maus 610, 5 s. k. — am 23. VI. krank, am 24. agonal getötet: im Herzblut spärliche Diplokokken; auf Ascitesbouillon: gallelöslich. Optochin: bei Verdünnung 1 : 120 000 noch kein Wachstum, Vuzin: bei 1 : 2000 bereits Wachstum. Virulenzversuch: Bouillonkultur 0,3 cem 1 : 50 tötet Maus 610, 9 in 24 Stunden. Daraus gewonnene Kultur tötet 0,3 cem 1 : 200 in derselben Zeit. Nach einigen Passagen töten 0,0001 cem regelmäßig in 24 Stunden. Aus Herzblut stets Diplokokken mit Schleimhüllen.

(In *Kursivschrift* sind die Mäuse, in denen die Passage fortgeführt wurde).

Die erste Passage durch Maus 2, die mit Einverleibung großer Mengen erzwungen war, hatte keine hinreichende Virulenzsteigerung zur Folge gehabt. Bei der folgenden Serie mußte dieselbe große Dosis angewandt werden, um zum Ziele zu kommen (Maus 5). Die daraus gezogene Kultur haftete nun bei subcutaner Verimpfung auf Maus 8 (während die intraperitoneale bei Maus 7 jedenfalls nicht akut zum Tode führte). Nach 8 Tagen erkrankte die Maus, aus ihr wurde der „echte“ Pneumokokkus gezüchtet.

Ganz besonderes Interesse verdient in vieler Hinsicht die „Anpassung“ des Stammes 28 Y. Ich führe diesen Versuch deshalb hier ausführ-

licher an und werde später noch mehrmals hierauf zurückgreifen müssen, weil sich an diese Beobachtung unmittelbar wichtige Fragen der Entstehung der menschlichen Pneumokokken anschließen.

Stamm 28 Y aus der Mundhöhle von Dr. Y. zugleich mit zahlreichen anderen grünen Stämmen von Spatelplatte isoliert. Wachstum auf Blutplatte: Viridans-typus. Wachstum in Bouillon: krümeliger Bodensatz, *sehr lange verschlungene Fäden*, darüberstehende Flüssigkeit klar. Gallelöslichkeit negativ. Optochinempfindlichkeit: bei Verdünnung 1 : 2000 üppiges Wachstum. Inulinspaltung: negativ.

Komplementbindung: 1. Extrakt 28 Y reagiert *positiv mit allen Pneumokokkenseris* (siehe Tabelle IX).

2. Serum 28 Y gibt schwach positive Reaktion mit Extrakt Pneumokokkus I, II und IV.

Tierversuche: Maus 28, I am 1. XI. 22 0,3 ccm Bouillon s. k.; 3. XI. krank, agonal getötet, im Herzblut Diplokokken = *Passagestamm 28, I*.

Maus 28, II am 8. XI. 0,3 ccm Bouillon s. k.; 12. XI. tot. Herzblut Diplokokken = *Passagestamm 28, II*.

Maus 28, III am 15. XI. 0,4 ccm Optochinbouillonkultur 1 : 160 000 s. k.; 16. XI. tot. Herzblut in Bouillon: lange verschlungene Ketten.

Maus 28, II, 1 am 23. XI. 0,3 ccm Bouillon, *Passagestamm 28, II* s. k.; 25. XI. agonal getötet, aus Herzblut *Passagestamm 28, II, 1*.

Passagestamm 28, II, 1. Wachstum auf Blutplatte: unverändert; in Bouillon: starke Trübung, Diplokokken. Optochinempfindlichkeit: bei 1 : 160 000 noch völlige Wachstumshemmung. Gallelöslichkeit: *positiv*. Inulinspaltung: *positiv*.

Komplementbindung: *unverändert (positiv mit allen Pneumokokkenseris)*.

Agglutination: *positiv mit Serum „Mäusepneumokokkus“, negativ mit Serum 28 Y und allen Pneumokokkenseris* (s. Tabelle VII).

Tierversuch: 0,03 ccm töten innerhalb 24 Stunden (nicht weiter austitriert).

Dieser Fall liegt ganz wesentlich anders als die beiden anderen angeführten Beispiele. Ein nach allen Merkmalen, besonders auch nach Wuchsform (lange Ketten) und Herkunft (Speichel) ausgesprochener *Nichtpneumokokkus*, der jedoch durch mit Hilfe der *Komplementbindung eigenartige Beziehungen* zu den *echten Pneumokokken* erkennen läßt, ist, wie in drei zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholten Tierversuchen immer wieder bestätigt wird, in gewissem Umfange *mäusevirulent*. In zweien dieser drei Versuche tritt er uns nach der 2 Tage währenden Passage in gänzlich veränderter Form entgegen und erweist sich bei weiterer Untersuchung als ein „echter“ *Mäusepneumokokkus*, im 3. Falle tötet er zwar ebenfalls, und zwar schon innerhalb eines Tages, wird aber in unveränderter Erscheinungsform aus dem Passagetier herausgezüchtet.

Diese 3 Beispiele werden die vorliegenden Verhältnisse der Umwandlung oder Anpassung hinreichend beleuchten. Die große Zahl der negativ verlaufenden Versuche brauche ich nicht im einzelnen darzustellen. Bisweilen wurde auf die verschiedenste Weise der Versuch gemacht, die Anpassung zu erzwingen, durch ganz schnelle Passagen mit vorzeitiger Unterbrechung des Infektionsablaufes, durch Verimpfung auf

die verschiedenste Weise und in verschiedenster Menge, stets ohne Erfolg; immer wieder wird der injizierte Stamm unverändert aus dem Tier herausgezogen bzw. die Passage reißt bei zu geringer Dosierung ab.

Die geschilderten Beobachtungen führten unmittelbar zu zwei Fragestellungen: einmal, wie verhält sich der Umwandlungsstamm *a)* zum Ausgangsstamm *b)* zu den anderen Umwandlungsstämmen und *c)* zu den übrigen Pneumokokken und dann: sind wir imstande, irgendwelche Stämme als zur Umwandlung geeignet zu erkennen, d. h. gibt es irgendwelche *Kennzeichen* der Stämme, die uns den Erfolg unserer Versuche einigermaßen sicher voraussagen lassen, so daß nicht allein der Erfolg den Rückschluß auf die Eignung zuläßt. Zur Beantwortung der Fragen wurden die einzelnen Stämme mit Hilfe der *Agglutination* und der *Komplementbindung* untersucht.

Tabelle VII.

Agglutination der Ausgangs- und Umwandlungsstämmen mit den entsprechenden
15. IV. 22. L-Serien.

Stämme	Immunserum 1359			Immunserum 1359 k				Immunserum 5777/59	
	unvtd.	1:5	1:10	1:5	1:10	1:20	1:40	1:10	1:20
K 1359	+	—	—	++++	++++	+++	+	+++	++
IV.	grob	—	—	grob	grob	grob	fein	+++	++
29	—	—	—	+++	+++	+++	++	+++	++
5777/59	+	—	—	++++	++++	+++	+	+++	++
1359	grob	—	—	grob	grob	grob	grob	+++	++
5777	+	—	—	++++	+++	+++	++	+++	+++
28/II, ₁	grob	—	—	grob	grob	grob	grob	—	—
19.II.23	++++	++++	++++	—	—	—	—	—	—
	grob	grob	grob	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0	0	0	++++	++++	+++	+	0	0

Stamm 1359 am aus Endocarditis lenta gezüchtet
 „ k „ 11. IV. 22 „ Maus gezüchtet (Anpassungs-Serie III Stamm 1359)
 „ IV. „ 19. VI. 21 „ „ „ („ „ II „ 1359)
 „ 29. „ 10. V. 21 „ „ „ („ „ I „ 1359)
 „ 5777/59 „ 20. VI. 21 „ „ „ („ „ I „ 5777)
 „ 28/2 „ 17. XI. 23 „ „ „ (Mundhöhlensaprophyt)

Das Immunserum 1359 ist mit dem mehrfach angeführten Lenta-stamm 1359 vor jeder Mäusepassage hergestellt. Es agglutiniert nur den eigenen Stamm, hingegen weder andere Lentastämme, z. B. 5777 (s. auch Tab. II), noch die „umgewandelten“ Stämme. Stamm 28 Y wuchs als *Streptococcus conglomeratus*, konnte daher nicht agglutiniert werden. Das Serum 1359 k ist mit dem angepaßten Stamm 1359 (Passage k) hergestellt, das Serum 5777/59 mit der 59. Passage des der Anpassungsserie des Stammes 5777. Es zeigt sich, daß sämtliche angepaß-

ten Stämme vom Serum 1359 k sowohl wie vom Serum 5777/59 agglutiniert werden, während sie die Agglutinabilität gegenüber dem Serum des Ausgangsstammes (1359, 5777) verloren haben. Sie haben aber auch gleichzeitig die alten Agglutinogene verloren, denn das Serum des Anpassungsstammes agglutiniert nicht mehr den Ausgangsstamm. *Durch den Vorgang der Anpassung ist aus den differenten Ausgangsstämmen ein einheitlicher Typus hervorgegangen, der wirtseigene Stamm, der Mäusepneumokokkus.*

Dies Resultat konnte nicht überraschen. Der „wirtseigene Stamm“, wie wir das Produkt der Anpassung bezeichnet hatten, konnte nicht nur in den äußeren Merkmalen verändert sein, sondern eine Veränderung seines antigenen Aufbaus war vorauszusagen, da alle Merkmale des angepaßten Stammes für eine weitgehende Änderung seiner fermentativen Leistungen sprach und bei der Abhängigkeit von Stoffwechsel und antigenem Aufbau letzterer geändert sein mußte. Nahm man an, daß jedesmal derselbe Mechanismus letzten Endes in Kraft trat, der ganze Komplex des Infektionsgeschehens in seinem im einzelnen noch nicht zu übersehenden Widerspiel der angreifenden und abwehrenden Kräfte, so konnte es nicht wundernehmen, daß der *gleichartige Ausgang*, nämlich der Sieg des Mikroorganismus, an eine *gleichgerichtete Einstellung* desselben gebunden war, bzw. daß diese das gleichartige Produkt desselben Vorganges darstellte. Die Anpaßbarkeit vorausgesetzt führt der Vorgang der Anpassung *aus ungleichem Ausgangsmaterial zu gleichem Endprodukt.*

Die *agglutinatorischen Beziehungen* des „Mäusepneumokokkus“ zu den *Menschenpneumokokken*, wie man zweckmäßiger die aus menschlichen Erkrankungen isolierten Pneumokokken I—IV bezeichnet, stellen sich folgendermaßen dar.

Tabelle VIII.

10. 7. 1922. Agglutination der Menschen- und Mäusepneumokokken.

		Pneumokokken-J.-Serum									J.-Serum Mäusepn.		
		I			II			III			1359 k		
		1:5	1:10	1:20	1:5	1:10	1:20	1:5	1:10	1:20	1:5	1:10	1:20
29/1359	Mäuse- Pneumok. pneumok.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	+++
k/1359		—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
59/5777		—	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	+++	++
Pn. I	Menschl. Pneumok.	++++	++++	++++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pn. II		—	—	—	++++	+++	+++	—	—	—	—	—	—
Pn. III		—	—	—	—	—	—	++++	++++	++	—	—	—

Daraus ergibt sich ohne weiteres die agglutinatorische *Sonderstellung* des Mäusepneumokokkus. Das Fehlen der agglutinatorischen Beziehungen ist deswegen auch von besonderem Interesse, weil auch hier die Komplementbindung sich ganz anders verhält.

Tabelle IX.

5. XII. 1922. Komplement-Bindungs-Versuch. Die Ausgangs- und Umwandlungsstämme mit Immunsrum von menschlichen Pneumokokken, einem Lenta-Stamm und einem Mäusepneumokokkus.

Extrakt	J.-Ser. Pneumok. I.			J.-Ser. Pneumok. II.			Ser. 1359 k Mäusepneum.			Lenta-St. 1061		
	1:5	1:10	1:40	1:5	1:10	1:40	1:5	1:10	1:40	1:5	1:10	1:40
1359	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++
1359 k	+++	+++	++	++	++	—	++++	++++	++++	—	—	—
28 Y	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	—	—
28 Y II	+++	+++	++	++++	++	±	++++	++++	++++	—	—	—

1359 Endocard. lenta; St. vor der Anpassung.

1359 k angepaßter Stamm.

28 Y Mundsaprophyt vor Passage

28 Y II „ nach Mäusepassage

Extrakt 1:2

Kompl. 1:15

Ambocept 1:2000

Aus der Tabelle geht folgendes hervor: Der Ausgangsstamm 1359 gibt eine positive Reaktion sowohl mit dem homologen Serum wie mit dem Serum des Lentastammes 1061 und verhält sich negativ gegenüber allen Pneumokokkenseris; nach der Anpassung ist das Verhältnis umgekehrt: positive Reaktion mit jedem Pneumokokkenserum und negative mit dem „Lenta“-Serum. Stamm 28 Y hat sich in seinem Verhalten nicht geändert; er zeigt bereits vorher, in seiner saprophytischen Erscheinungsform, verwandtschaftliche Beziehungen zum Pneumokokkentypus, die nach der Änderung des Typus nur noch in verstärktem Maße (und dauerhafter) hervortreten.

Die spezielle Einstellung dieses Pneumokokkus auf den Wirt, in dem er entstanden ist, äußert sich auch in seinem Verhalten gegenüber anderen Tierarten. Trotz höchster Mäusevirulenz ist die Meerschweinchen- und Kaninchenvirulenz recht gering. Das knüpft ja an lange bekannte Tatsachen an. Bei der Vaccine, beim Virus fixe liegen doch wohl ähnliche Verhältnisse vor. In seiner „Epidemiologie, Ätiologie und Bekämpfung der Diphtherie“ schreibt Behring: „... aber jene besondere Art der Virulenzveränderung ohne feststehende Skala der krankmachenden Wirkung der verschiedenen Tierarten ... hat schon ihr Analogon; wir wissen, daß der Streptococcus longus für Mäuse hochvirulent gemacht werden kann und gleichzeitig dabei an krankmachender Fähigkeit für Kaninchen Einbuße erleiden kann (Knorr)“. „Die Fraenkel-Weichselbaumschen Diplokokken konnte ich ... durch Tierpassage ohne Schwierigkeit stärker virulent machen, aber immer nur elektiv; mit der Kaninchenvirulenz stieg beispielsweise die Mäusevirulenz durchaus nicht pari passu“ (S. 88, Anm.). Für die Tatsache, daß die weiße Maus nicht nur für die eigenen Pneumokokken, sondern auch für die anderer Spezies, z. B. des Menschen empfänglich ist, haben wir noch keine Erklärung; dieses Tier erwies sich auch, wie gelegentliche Beobachtungen zeigten, für empfänglich gegenüber Meerschweinchenpneumokokken. Die Beziehungen brauchen eben nicht wechselseitig zu sein; die Einstellung des Keimes ist nur ein Faktor; während wir in seiner Analyse allmähliche Fortschritte machen, legen unsere Kenntnisse von der Natur dessen, was wir *Empfänglichkeit* nennen, also der Rolle des anderen Partners noch sehr im Argen. Das epidemiologisch wichtigste Beispiel, in dem

eine wechselseitige Virulenz des Menschen- und Tierkeimes vorzuliegen scheint, haben wir ja in der Pest. *Baumgarten* versucht die Beziehungen unserem Verständnis dadurch näher zu bringen, daß er die Ansicht äußert, der Receptorenapparat, dem Keim in dem einen Organismus angezüchtet, sei zufällig auch für den anderen Organismus, also wechselseitig für Ratte und Mensch gut akkommodiert. (Lehrbuch der pathogenen Bakterien, S. 377.) Es erscheint zweifelhaft, ob damit viel für unsere Vorstellung gewonnen ist. Wenn wir vom „wirtseigenen“ Stamm sprechen, so wollen wir nur den Keim seiner Genese nach charakterisieren und seine besondere damit zusammenhängende Einstellung auf den Wirt, die sich uns deutlich in der Bildung des einheitlichen agglutinatorischen Typus ausdrückt, kennzeichnen. Wir nehmen an, daß es sich im wesentlichen um eine Einstellung der Fermentleistung handelt; darüber hinaus wissen wir nichts auszusagen; daß aber ein derart z. B. auf den Menschen eingestellter Keim direkt den Mäuseorganismus anzugreifen vermag, ohne daß eine vorherige Umstellung erforderlich wäre, zeigt das Beispiel der Mäusepassage des Menschenpneumokokkus, worauf in anderem Zusammenhang noch zurückzukommen sein wird. Vielleicht bringt das weitere Studium dieser sehr interessanten Beziehungen weitere Aufklärungen in der wichtigen Frage der Infektiosität eines bestimmten Keimes für einen bestimmten Organismus.

Ein *Mißerfolg* eines Anpassungsversuches ergibt sich ohne weiteres aus jeder zu irgendeinem Zeitpunkt der Passagereihe vorgenommenen Prüfung des Stammes. Welche Methode man anwendet, bleibt sich gleich: Ist die Umstellung erfolgt, so sind alle Pneumokokkenmerkmale ausgesprochen vorhanden, anderenfalls fehlen alle. Mitunter glaubt man, daß die sichtliche Zunahme der Virulenz ein Zeichen des Erfolges sei, aber die Komplementbindung zeigt noch keine Zugehörigkeit zum Pneumokokkentypus oder die Agglutination ist noch unverändert dieselbe des Ausgangsstammes. In einem Falle (Anpassungsserie 1061) erkrankte die Maus der 4. Passage 5 Tage nach der subcutanen Impfung mit 0,3 ccm Bouillonkultur. Die Sektion ergab tatsächlich das Vorhandensein von grünen Keimen in den Organen, aber daneben bestand eine Stäbcheninfektion der Leber. Diese hatte wohl auch die Krankheit bedingt und die damit verbundene Schwächung war anscheinend der Grund dafür, daß der injizierte Keim sich so lange hatte am Leben halten können, ohne daß eine Umstellung erfolgt wäre. Er erwies sich nämlich als völlig unverändert gegenüber dem Ausgangsstamme.

Der Einwand, es könnte sich bei der geschilderten Pneumokokkenentstehung um nichts anderes als die Auswahl bereits in dem Ausgangsstamm vorhandener Pneumokokken gehandelt haben, ist in keiner Beziehung stichhaltig. Nicht nur daß uns ungezählte Ausspatelungs- und Isolierungsversuche immer wieder von der einheitlichen Zusammensetzung der betreffenden Stämme aus ein und demselben Nicht-Pneumokokkus überzeugt hatten, haben sich dieselben Keime doch auch während jahrelanger Plattenpassage in keiner Beziehung verändert! — auch alle übrigen Tatsachen sprechen gegen die Annahme. Wie können wir anders die „*Vereinheitlichung*“ der differenten Ausgangsstämme verstehen,

wenn wir in ihr nicht die „spezifische“ *Ausprägung* durch den betreffenden Wirt erblicken — sollte etwa der so typisierte Keim oder dessen Vorstufe in den so ganz verschiedenartigen Stämmen verborgen sein, um dann bei der Passage ausgewählt zu werden? Zudem handelt es sich ja gar nicht um Passagen im gewöhnlichen Sinne. Der vielumstrittene Mundpneumokokkus des Menschen, der sog. Typus IV, von dem noch die Rede sein wird, tritt bereits nach der ersten 24-Stunden-Mäusepassage (des Mundspeichels) in die Erscheinung, der Mäusepneumokokkus hingegen braucht bei der geschilderten Versuchsanordnung eine gewisse Zeit der Gewöhnung; er tritt gerade nicht nach der ersten 24-Stunden-Passage auf (mit Ausnahme des ganz anders liegenden Falles 28 Y), sondern die Voraussetzung für sein Entstehen ist *das längere Verweilen* eines nicht aktuell virulenten Keimes. Wir müssen auf Grund der vorliegenden Tatsachen mit einer ganz besonderen Beschaffenheit, einer *Eignung* des ganzen betreffenden Stammes zur Pneumokokken-Umwandlung rechnen, wie sie sich bei einem und demselben Stamm bei zeitlich weit auseinanderliegenden Versuchen immer wieder offenbart; welche und wieviele Einzelindividuen jedesmal von der Umstellung betroffen werden, darüber nach dem Vorliegenden auch nur eine Vermutung zu äußern, wäre heute noch verfrüht.

Leider hat die immunbiologische Untersuchung keine Merkmale erkennen lassen, die uns auf die *Eignung* eines Stammes zur *Anpassung* hinweisen könnten; alle anderen Merkmale versagen ebenfalls. Die ursprüngliche Annahme, daß es zum mindesten als Diploform unter Trübung des Nährbodens wachsende Stämme sein müßten, hat sich auch nicht bestätigt, als die Umstellung des in langen Ketten wachsenden Mundsaprophyten 28 Y zum Mäusepneumokokkus gelang. Allerdings liegen hier etwas andere Verhältnisse als bei den übrigen Stämmen vor, die den Fall gesondert betrachten lassen, nämlich die durch die Komplexbindung erwiesene Beziehung zum Pneumokokkentypus, deren Feststellung in diesem einen Falle eine richtige Voraussage gestattet hatte. Bezüglich der anderen Stämme haben wir aber noch keine Möglichkeit, ihre prospektive Potenz zu erkennen, sondern allein der Erfolg entscheidet vorläufig über die Eignung. Der Erfolg selbst hängt aber so sehr von der angewandten Technik einerseits und von einer Reihe noch unüberschbarer Faktoren andererseits ab, so daß schon eine Verbesserung der Methodik oder die Aufdeckung irgendeines die Umwandlung begünstigenden Umstandes gänzlich andere Resultate zeitigen kann; vielleicht erweisen sich dann noch Stämme als anpaßbar, die wir heute noch nicht anpassen können.

Clough, der mit ähnlichen Stämmen, wie unsere Ausgangsstämme, Versuche machte, konnte nur bei 2 von 9 Stämmen eine erhebliche Virulenzsteigerung erzielen, während die anderen 7 Stämme auch bei

Schnellpassagen durch 14 Mäuse völlig versagten. (Journ. exp. Med. XXX, S. 126). Er weiß aber auch keinen Grund für dies Verhalten anzugeben oder Merkmale zu nennen, durch die sich diese 2 von den übrigen unterscheiden.

Die Änderung der agglutinogenen und agglutininbindenden Eigenschaften durch die Tierpassage, der wir ja auch (als eines von vielen Zeichen!) bei unseren Versuchen begegnet sind, ist nicht nur von allgemein-biologischem Interesse, sondern hat auch eine gewisse praktische Bedeutung insofern, als die Immunserumherstellung diese Tatsachen berücksichtigen muß. Von diesem Gesichtspunkt hat auch *F. Meyer* die Frage angegangen und dabei — wohl als erster — die Feststellung gemacht, daß hämolytische Streptokokkenstämme verschiedener Art nach Tierpassage einen einheitlichen agglutinatorischen Typus annehmen können (Dtsch. med. Wochenschr. 1902). Es waren aber — bezeichnenderweise — nur sehr schwach virulente Stämme hierzu geeignet. Stark virulente durchheilten den tierischen Organismus ohne Änderung ihrer antigenen Natur. Bei den „grünen“ Stämmen liegen sicher ähnliche Verhältnisse vor; den stark virulenten sind, wie später auszuführen sein wird, in mancher Beziehung die „echten“ Pneumokokken gleichzusetzen. Im übrigen ist *Meyer* nicht weiter auf das Phänomen eingegangen; die Verhältnisse liegen ja bei den hämolytischen Streptokokken insofern schwieriger, als die vielen anderen Merkmale, die der umgewandelte grüne Stamm gegenüber dem Ausgangsstamm aufweist, hier fehlen, und man vorläufig nur den agglutinatorischen Typus und die Virulenzverhältnisse zur Beurteilung heranziehen kann. Merkwürdigerweise haben so erfahrene Untersucher wie die amerikanischen Autoren *Dochez*, *Avery* und *Lancefield* die hier gegebenen Fragestellungen nicht erkannt. Sie geben nur ihre negativen Ergebnisse wieder, ohne sich mit dem Problem auseinanderzusetzen. Sie sagen wörtlich folgendes: „Frühere Untersucher fanden, daß frisch isolierte menschliche Stämme ihre antigenen Eigentümlichkeiten während der Tierpassage ändern und daß dies Verfahren der Ausbildung der Tiervirulenz zu einem gemeinsamen antigenen Charakter aller Stämme führt; wir konnten keine Belege für diese Annahme finden; tatsächlich verliehen Immunsera, hergestellt mit menschlichen Stämmen, die keine Passage durchgemacht hatten, auch den Passagestämmen gegenüber hohen Schutz. Die antigenen Unterschiede zwischen den Passagestämmen sind ebenso groß wie zwischen denen, die keine Passage durchgemacht haben.“ (Journ. of exp. med. XXX, S. 212.)

Das Verhalten anderer Erregergruppen sei nur an einigen Beispielen aus der Literatur hier kurz zum Vergleich herangezogen. Beim *Bacterium coli* konnte *van Loghem* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 88. 1922) durch seinen Schüler *Ter Poorten* zeigen, daß sich eine Vereinheitlichung,

oder wie er sagt, „Vereinseitigung“ der verschiedenen Typen durch geeignete Kulturverfahren (Zucht in Kollodiumsäckchen im Kaninchen) erreichen ließe; die so behandelten Stämme waren ebenso wie gelegentlich spontan auftretende Abänderungen lactose-negativ und agglutinierten sich mit ihren Seris gegenseitig, wurden aber nicht von den echten Koliseris agglutiniert. Diese Abänderung war *vorübergehend* und wird sicher mit Recht als *Abänderung* durch *Verlust* betrachtet. Was uns daran interessiert ist die hierbei festgestellte enge Beziehung zwischen *agglutinatorischem Verhalten* und *fermentativer Leistungsfähigkeit*¹⁾. So sind sicherlich auch unsere parasitischen Pneumokokken gegenüber den saprophytischen Ausgangsstämmen fermentativ eingeengt — aber die von uns beobachtete Umwandlung erstreckt sich nicht nur auf eine derartige Einbuße mit ihren direkten Folgen, sondern die besonderen Bedingungen ihrer Entstehung führen andererseits zur Entwicklung schlummernder Potenzen, die der Abänderung durch Verlust als Gewinn gegenüberstehen. Zudem gehört unsere Umwandlungsform *nicht* in den *Kreis der spontanen Abänderungen* des Ausgangsstammes und ferner ist die (agglutinogene) Umstellung *nicht vorübergehend, sondern dauernd*. Es liegt also keine Veranlassung vor, die angeführten Versuche irgendwie mit den unserigen zu identifizieren. Noch weniger ist dies zulässig bei den zahlreichen Versuchen, die antigene Struktur eines Keimes in der künstlichen Kultur zu verändern. Die bisherigen Methoden haben stets nur einen Verlust und zumeist *einen vorübergehenden* erreicht, sei es, daß man an die älteren Versuche von *Bordet* über den *Keuchhustenbacillus* oder die neueren von *Braun* und seinen Mitarbeitern über den *Proteus* sowie die Typhus-Coligruppe (Carbolnährböden, Minimalnährböden) denkt, während das, was man als Gewinn oder Erwerb neuer Eigenschaften (über die Berechtigung dieser Bezeichnung soll hier nicht diskutiert werden) bezeichnen könnte, fehlt. Die sog. Agarkulturen von *Bordet* gingen bei Nährbodenwechsel wieder in die alte Form der „Blutbakterien“ über, durch Kultur im Immunsorum ihres Geißelapparates beraubte *Typhusbacillen* (*Braun*) wurden bei Zucht auf den früheren Nährböden wieder begeißelt, die durch Carbolzusatz erzielte O-Form des *Proteus* ging bei gewöhnlicher Agarkultur wieder in die H-Form über. Zudem war bei *Keuchhustenbacillus* wohl das agglutinatorische Verhalten verändert, während stets beide Arten die gleiche Komplementbindung zeigten.

Wir selbst haben mannigfache Versuche unternommen, dieselbe *Umstellung des Saprophyten zum Parasiten durch Modifikationen der künstlichen Kultur* zu erzielen. Bisher ohne Erfolg. Es ist damit nicht gesagt, daß es nicht gelingen kann. Im weitesten Sinne ist diese ganze Umwandlung nur der Ausdruck einer Stoffwechseländerung, einer Einstellung die unter einem ganz bestimmten Zwange vor sich geht. Wir müssen diesen Zwang vorläufig als den großen Unbekannten, als den Infektionsvorgang bezeichnen. Da aber von *Kuczyński*²⁾ nachgewiesen werden konnte, daß die von uns zuerst im Tierexperiment erzielte Umwandlung des *Hämolyticus* in den *Viridans* auch durch ganz bestimmte Wahl des Nährmediums sich *in vitro* erzwingen läßt, und daß — im Gegensatz zu den eben angeführten Versuchen — der er-

¹⁾ Siehe hierzu auch *Schmitz*: „Es kann festgestellt werden, daß jedesmal mit Änderung der fermentativen Eigenschaften auch die agglutinativen sich ändern.“ (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I. Orig. 83. 1919.)

²⁾ Kurze vorläufige Mitteilung Klin. Wochenschr. 1922, S. 1413.

zwungene Fermentverlust ein dauernder ist (ob dauernd oder nicht dauernd, ist wohl weniger grundsätzlich verschieden als vom Grade der Schädigung abhängig!) besteht die Hoffnung, auch dem anderen Ziele näherzukommen. Allerdings handelt es sich bei dem genannten Vorgang wohl ebenfalls ausschließlich um den Verlust von Eigenschaften. Nicht nur das hämolytische Vermögen, sondern auch jede Virulenz des Keimes war geschwunden, während ja unsere Pneumokokken vornehmlich ganz erheblich an Virulenz zugenommen hatten. Was nun aber die Virulenz anlangt, so ist es nicht mehr unwahrscheinlich, daß ebenfalls die stoffliche Zusammensetzung des betreffenden Keimes von größter Wichtigkeit ist (ich erinnere an das eben angeführte Beispiel des Stammes 28!); wir sehen gerade bei den Pneumokokken immer wieder, in wie hohem Maße Eigenart der Zusammensetzung und Virulenz zusammengehören; gelänge es uns, sie in der erwünschten Weise zu beeinflussen, so ist es sehr leicht möglich, daß auch in vitro aus avirulenten Keimen virulente werden und daß damit der geheimnisvolle Begriff der Virulenz eines seiner Geheimnisse beraubt ist. Ich glaube mich deshalb auch zu einer gewissen Zuversicht berechtigt, weil ja unlängst *Kuczynski*¹⁾ für den Fleckfiebererreger zeigen konnte, wie allein durch *geeignete Nährbodenbedingungen die völlig avirulente aninfektiöse Virusform in die typisches Fleckfieber erregende Form umgezüchtet werden konnte.*

Boddaert hat interessante Beobachtungen über die Umwandlung der agglutinatorischen Eigenschaften der *Paratyphus-B-Bacillen* mitgeteilt (Dtsch. med. Wochenschr. 1910). Ein „echter“ *Paratyphus-B-Stamm*, der ursprünglich vom eigenen Immunserum und gleich hoch von einem *Mäusetyphus-Immunserum*, etwas schwächer von dem Serum des *Enteritisstammes Aerttryck*, noch schwächer vom *Paratyphus-A-Serum* und gar nicht vom *Gärtnerserum* agglutiniert wurde, konnte durch Gewöhnung an das Kaninchen in mehreren Passagen dahin gebracht werden, daß er die Agglutinabilität gegen das eigene Serum völlig, gegen die anderen fast völlig verlor, mit Ausnahme des *Mäusetyphusserums*, von dem er auch nach der 6. Passage in gleicher Höhe agglutiniert wurde. Eigentümlicherweise trat nach der 3. Passage mit dem vorher negativen *Gärtnerserum* schwache Agglutination auf. Das merkwürdige ist hier, daß die Gewinnung der neuen Kaninchenspezifität zwar mit einem Verlust der ursprünglichen Spezifität verbunden war, daß aber die Beziehungen zum *Mäusetyphusserum* unverändert blieben. Die sich hier offenbarenden interessanten immunbiologischen Zusammenhänge lohnen erneute Bearbeitung.

Die Veränderung der Agglutinabilität, die bei den angeführten Versuchen im Mittelpunkt des Interesses stand, würde ich für sich allein betrachtet bei der Pneumokokkenentstehung nicht so hoch bewerten. Agglutinatorisch verschieden sind trotz enger Zusammengehörigkeit die verschiedenen Typen der Pneumokokken, die aufgespalteten Stämme des *Gärtnerbacillus* (*Seligmann* und *Sobernheim*), die Aufspaltungen des *Coli* usw. und agglutinatorisch verschieden ist auch der grüne Ausgangs-

¹⁾ Med. Klinik 1922; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 242.

stamm und der umgewandelte Pneumokokkus. Sie unterscheiden sich aber in anderen Eigenschaften viel mehr! Ich schätze schon die Differenz im Verhalten gegenüber der Komplementbindung wesentlich höher ein, da sie ganze Gruppen umfaßt und die Zugehörigkeit zu zwei verschiedenen derartigen Gruppen meines Erachtens tiefergreifende, man kann auch sagen gröbere Unterschiede aufdeckt. In Übereinstimmung damit erweisen sich ja auch fast alle übrigen, nicht immunbiologischen Merkmale, ganz wesentlich geändert — und dem muß man meines Erachtens die Hauptbedeutung beimessen — weil sie einmal einen echten Saprophyten und das andere Mal einen echten Parasiten kennzeichnen.

Die ganze Frage der Umwandlung saprophytärer Keime in parasitische ist ja in letzter Zeit erneut in Fluß gekommen. Ich erinnere nur an die Anpassung der saprophytären *Weil-Spirochäten* [Uhlenhuth und Zuelzer¹⁾], sowie an die von Kolle, Schloßberger und Pfannenstiel²⁾ durchgeführte Anpassung saprophytischer säurefester Stäbchen an das Meerschweinchen, die zur Ausbildung echter Tuberkelbacillen führte. Wir erleben es ja jetzt, daß hinsichtlich dieser Anpassung erfahrene Untersucher genau entgegengesetzte Resultate erzielt haben, und noch dazu unter Verwendung derselben Ausgangsstämme³⁾. Wir können heute noch für keine der beiden Parteien Stellung nehmen. Es sei dies Beispiel hier nur erwähnt, um zu zeigen, auf welche Schwierigkeiten derartige Versuche stoßen können. Bei den zahlreichen unbekannten Faktoren, mit denen man dabei zu rechnen hat, beruht vieles auf rein persönlicher, nicht zu vermittelnder Erfahrung des Experimentators³⁾ daneben auf der Möglichkeit, in großzügigster Weise arbeiten zu können. Unseres Erachtens muß auch bei der Bewertung derartiger Ergebnisse der Gesichtspunkt maßgebend sein: ein positives Resultat eines zuverlässigen Beobachters wird durch 10 negative eines anderen nicht aufgewogen! Ich glaube mich mit dieser Auffassung mit beiden Parteien eins. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß nicht eine endgültige Klärung der Frage überflüssig sei; im Gegenteil, sie ist bei der Wichtigkeit der Dinge von höchstem Interesse!

Die Menschenpneumokokken.

Ist nach dem eben ausgeführten die Annahme berechtigt, daß der Pneumokokkus nur ein ganz bestimmt charakterisierter Zustand eines „grünen“ Kokkus ist, der die Art seiner Ausprägung den besonderen

¹⁾ Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 85, 1921); Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 43.

²⁾ Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Ther. 1921, Heft 12; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52.

³⁾ Heymann und Strauß, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 30. — Strauß, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 98. — Lange, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 11 u. 30; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 93.

Lebensbedingungen im Wirtsorganismus verdankt, mit anderen Worten ist der *Pneumokokkus der wirtseigene Streptokokkus*, so muß es gelingen, die tierexperimentell gewonnenen Vorstellungen mit den uns bekannten Tatsachen aus der menschlichen Pathologie, also mit dem spontanen Auftreten der einzelnen Pneumokokkenformen unter ganz bestimmten Umständen in Einklang zu bringen. Die Typeneinteilung der Pneumokokken habe ich schon in den früheren Abschnitten als bekannt vorausgesetzt und brauche auch jetzt auf die Tatsachen nicht näher einzugehen, da diese seit den grundlegenden Untersuchungen von *Neufeld* und *Haendel* so häufig und ausgedehnt abgehandelt worden sind, daß ein Hinweis auf die nunmehr wohl auch in Deutschland überall bekannte Monographie des Rockefeller-Institutes von *Avery, Chickering, Cole* und *Dochez* (Monograph Nr. 7) genügt. Hier findet sich das wichtigste bis zum Jahre 1917 vorliegende Material verarbeitet. *Neufeld* selbst bezieht sich seinem Referat im Verein für Innere Medizin (Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 2) ebenfalls im wesentlichen auf diese Publikation. Soweit später wichtige Beobachtungen zum vorliegenden Thema mitgeteilt sind, wird im Zusammenhange darauf einzugehen sein.

Zur schnellen Orientierung möchte ich nur eine Tabelle aus der genannten Monographie wiedergeben (S. 90).

Tabelle X.

Vorkommen der Pneumokokken-Typen bei Lobärpneumonie.

Type	I	in 151 Fällen	Vorkommen = 33,3 %
"	II	" 133	" " = 29,3 %
"	II a	" 6	" " = 1,3 %
"	II b	" 4	" " = 0,9 %
"	III x	" 9	" " = 2,0 %
"	III	" 59	" " = 13,0 %
"	IV	" 92	" " = 20,2 %
		Zahl der untersuchten Fälle	454

Die Tabelle gibt über die Beteiligung der verschiedenen Pneumokokkentypen bei der *Lobärpneumonie* Aufschluß. Type I und II zusammen ergeben 62,6%. Typus III, der sog. *Pneumococcus mucosus*, ist mit 13% vertreten, die Gruppe IV¹⁾, die alle die Pneumokokken umfaßt, die weder zu I, noch zu II, noch zu III gehören und die im Gegensatz zu den Typen I—III keinen agglutinatorisch einheitlichen Typus betrifft, wurde in 20% der Fälle gefunden. IIa, b, x sind Pneumokokkenstämme, die zwar alle vom Serum Typus II agglutiniert werden, ihrerseits aber kein Immunsrum zu erzeugen vermöchten, das den „echten“ Typus II zu agglutinieren imstande wäre. Die Bezeichnungen a, b, x weisen darauf hin, daß diese Stämme auch untereinander agglutinatorisch different sind und in einer Reihe von Untergruppen auftreten.

¹⁾ Die Bezeichnung „Gruppe IV“ ist der Bezeichnung „Typus IV“ entschieden vorzuziehen, siehe später.

Versucht man, die Methode der *Komplementbindung* in der eingangs angegebenen Weise zur Einteilung der Pneumokokken heranzuziehen, so sieht man sich angesichts der in Tab. XI niedergelegten Resultate vor anfänglich etwas verwirrende Tatsachen gestellt. Falls man nicht die Verdünnungsreihe des Serums verhältnismäßig hoch hinaufführt, kommt man zu dem Ergebnis, daß alle „echten“ *Pneumokokken*, gleich welcher Herkunft und Typisierung, ob von Mensch oder Tier mit *sämtlichen Pneumokokkenimmuneris positiv reagieren*, also nicht nur mit dem homologen oder typengleichen, sondern ebenfalls mit allen heterologen, typenfremden. Wir haben dies Verhalten schon bei Besprechung des Mäusepneumokokkus kurz erwähnt (s. Tab. VII).

Tabelle XI.

3. XI. 1922. Komplementbindung. Die echten Pneumokokken I, II, IV und einiger anderer grüner Stämme.

	Pn.-I.-Ser. I K 632 1:12,5	Pn.-I.-Ser. II K 1413 1:12,5	Pn.-I.-Ser. IV K 4954 1:12,5	Serum K 4955 Lenta-St. 1061 1:12,5
Viridans 6583	—	—	—	—
Pneumokokkus 34 (I)	++++	+++	++++	—
„ 35 (I)	++++	+++	+++	—
„ 44 (II)	++++	++++	+++	—
„ 42 (II)	+++	++++	+++	—
Lenta-Stamm 1359	—	—	—	++++
„ 861	—	—	—	—
Viridans 6645	—	—	—	—
Stamm Y 28	++++	++++	+++	—
Pneumokokkus Fi (IV)	++++	+++	++++	—

Serum 1:12,5, Extrakt 1:2, Kompl. 1:15.

Tabelle XI gibt einen solchen Komplementbindungsversuch wieder. Geprüft wurden drei Pneumokokkensera, je eines vom Typus I, II und IV, sowie ein vom Lentastamm 1061 hergestelltes Immuneserum 4955.

Die Extrakte sind hergestellt von zwei Pneumokokkenstämmen Typus I (St. 34 und 35) und Typus II (44 und 42), von einem Pneumokokkus Typus IV (Fi), einem typischen Lentastamm (1359), einem atypischen Lentastamm (861), zwei Viridansstämmen aus Kiefercysten (6583 und 6645) und einem Mundhöhlensaprophyten (Y 28). Das mit allen Extrakten negativ reagierende Normalkontrollserum ist bei der Wiedergabe der Tabelle fortgelassen; sie ist auch insofern vereinfacht, als nur das Ergebnis bei einer Serumverdünnung (1:12,5) berücksichtigt ist.

Diese scheinbare Gleichartigkeit der verschiedenen Pneumokokkenstämmen aller vier Typen und des einen bereits im vorigen Abschnitt besprochenen Nicht-Pneumokokkus 28 Y kann verschwinden, wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, wenn man die *Austitrierung* der Sera vornimmt, jedoch gelingt es *nicht* in *jedem* Fall, auf diese Weise die Typen zu trennen.

Tabelle XII.

3. XI. 1922. Aus titrierung des Pneumokokkus Imm.-Ser. Typus I gegenüber homologen und heterologen Stämmen.

Serum 682 (35)	1:25	1:50	1:100	1:200	1:400
28 Y	+	±	—	—	—
34 (I)	++++	++++	++	±	—
48 (II)	+++	++	—	—	—
Fi (IV)	+++	++	—	—	—

Gezeigt wird hier an dem Beispiel des einen Serums Typus I, daß bei zunehmender Serumverdünnung der homologe Typus noch in solchen Stufen eine positive Reaktion gibt, bei denen der heterologe Typus bereits negativ reagiert.

Der Nichtpneumokokkus (28 Y) ist bei der Serumverdünnung 1 : 25 nur noch schwach positiv, bei 1 : 50 fraglich, Pneumokokkus II und IV sind bei 1 : 100 negativ, während der homologe Typus I bei 1 : 100 noch positiv, bei 1 : 200 fraglich und erst bei 1 : 400 ganz negativ reagiert.

Vergleicht man hiermit Tab. IV (S. 110), so wird der große Unterschied der Ergebnisse deutlich. Benutzt wurden beim Agglutinationsversuch dieselben Sera wie bei der Komplementbindung. Hierbei erweist sich jeder Pneumokokkenstamm auf das Serum des homologen Typus beschränkt. Daß die Lentastämme nicht nur vom Lentaserum, sondern auch vom Pneumokokken-Immunserum Typus II agglutiniert werden, sich aber bei der Komplementbindung demselben Serum gegenüber negativ verhalten, wurde bereits oben erwähnt.

Wir stellen also vorläufig fest, daß die Komplementbindung Zusammengehörigkeiten aufzeigt, die bei der Agglutination nicht zutage treten, daß aber auch andererseits die Agglutination Beziehungen aufdeckt, die bei der Komplementbindung verborgen bleiben.

Mit dem Versuch, dieses Ergebnis auszuwerten, nähern wir uns dem zentralen Problem vom Wesen der beiden immunbiologischen Reaktionen, begeben uns aber auch gleichzeitig auf schwieriges theoretisches Gebiet. Ich glaube aber, daß die hier mitgeteilten Tatsachen im Verein mit weiter unten auszuführenden gewisse, einigermaßen gut begründete Schlüsse zulassen werden.

Von *Christensen* ist neuerdings gezeigt worden, daß es gelingt, das Ergebnis der *Komplementbindung* der Pneumokokkentypen mit dem Ergebnis der *Agglutination* in Einklang zu bringen, wenn man das betreffende Pneumokokkenimmunserum vor Anstellung der Reaktion mit einem unter Erhitzung auf 65° abgetöteten Pneumokokkenstamm absättigt (Cpt. rend. de la soc. de biol. Bd. 86). Mit einem derart präparierten Serum ließ sich dann ohne weiteres die Trennung der Typen durchführen. Versucht man diese Befunde mit unseren — allerdings vom Agglutinationsphänomen her gewonnenen — Vorstellungen vom antigenen Aufbau des Mikroorganismus zu deuten, so käme man zu der Annahme, daß bei der Erhitzung auf 65° der typenspezifische Anteil

des Keims verlorenginge und nur ein allen Pneumokokken gemeinsamer Restteil übrigbliebe; er wäre imstande den „stabilotropen“, auf diesen gemeinsamen Anteil eingestellten, Antikörper (nach der Nomenklatur von Schiff, [Ztschr. f. Imm. 1922, 33] für die Paratyphusgruppe eingeführt), abzusättigen; der übrigbleibende „labilotrope“ vermittelte dann die spezifische Reaktion. Wäre diese Vorstellung richtig, so müßte sich die einfache Nutzenanwendung für die Agglutination ziehen lassen. Das ist aber nicht der Fall: ich habe den Versuch gemacht, durch Herstellung eines Serums mit auf 100° erhitzten Pneumokokken des Typus II, in den Besitz eines nicht mehr typenspezifischen, agglutinierenden Serums zu gelangen. Dies ist aber völlig mißlungen: dies Serum reagierte ebenso stark und ebenso spezifisch wie das „echte“ Serum Typus II und zwar wie dieses ebenfalls auch mit den Lentastämmen. So viel läßt sich heute mit Sicherheit sagen, daß eine Übertragung von Vorstellungen von einer Immunitätsreaktion auf die andere nicht ohne weiteres zulässig ist, zumal, wenn es sich um sicher ihrem Wesen nach so grundverschiedene Reaktionen, wie Agglutination und Komplementbindung, handelt; ebensowenig lassen sich bei einer Bakteriengruppe gemachte Erfahrungen direkt auf andere Bakteriengruppen übertragen.

Das Ergebnis ist ein anderes, wenn man die *Präzipitation* und die *Komplementbindung* miteinander in Parallele stellt. Blake hat gezeigt, daß es bei der Präzipitation der Pneumokokken eine verhältnismäßig breite „unspezifische“ Zone gibt, innerhalb derer alle Pneumokokken-sera mit allen Pneumokokkentypen positiv reagieren; erst bei Verwendung höherer Verdünnungen (die dann als optimale für diagnostische Zwecke angegeben werden), trennt sich die „spezifische“ von der unspezifischen Reaktion (Journ. of exp. med. Bd. XXVI). Den Ausdruck „unspezifisch“ muß man meines Erachtens beanstanden: diese Präzipitation umfaßt in dieser Zone analog der Komplementbindung ganz spezifisch die Gruppe der Pneumokokken; man kann die Reaktion in diesem Falle daher als *pneumokokken-* oder *gruppenspezifisch* bezeichnen und ihr die *Typenspezifität*, wie sie in erster Linie die Agglutination zum Ausdruck bringt, gegenüberstellen. Die grundsätzliche Übereinstimmung der Präzipitation und der Komplementbindung ist ja selbstverständlich, wenn man die Ansicht vertritt, daß die Komplementbindung nichts anderes als eine durch Anwendung eines Indicators verfeinerte Präzipitation darstellt.

Man hat nun aber auch versucht, mit Hilfe der *Agglutination* „eine teilweise Rezeptorengemeinschaft“ der verschiedenen Pneumokokkentypen nachweisen zu können. Yoshioka teilt mit, (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 96), daß sich gelegentlich Typensera finden, die über mehrere Typen übergreifen, allerdings diese Eigenschaft verhältnismäßig rasch verlieren und dann typenspezifisch werden. Einen Schutz verlieh solch übergreifendes Serum niemals gegen die Infektion mit

heterologen Stämmen. Ich selbst habe bisher solche Beobachtungen nicht machen können, trotz Herstellung einer größeren Anzahl von Immunseris und Prüfung fast unmittelbar nach der Blutentnahme. *Yoshioka* fand übrigens auch, daß sich durch aktive Immunisierung von weißen Mäusen ein auf heterologe Typen übergreifender, gewisser Schutz erreichen ließ. Allerdings scheint mir sein Hinweis auf die Mitteilungen von *Cecil* und *Austin* (Journ. of exp. med. 28, 34) nicht berechtigt. Wenn diese Autoren von den Ergebnissen ihrer praktischen Immunisierungsversuche berichten, daß sie mit einer Mischvaccine aus allen 3 Typen nicht nur Schutz gegen Pneumonien mit einem dieser Typen, sondern auch mit Typus IV und sogar gegen Streptokokkenpneumonien erzielen konnten, so liegen hier doch wirklich ganz besonders unübersichtliche Versuchsbedingungen vor, zumal wenn man die Unzuverlässigkeit eines derartigen Menschenexperimentes (Vergleich der Zahl der spontan Erkrankten mit und ohne Impfschutz) in Rechnung stellt. Was das hier eigentlich nur nachgewiesene Übergreifen des Impfschutzes auf den Typus IV anlangt, so glaube ich, daß die dieser Gruppe zuteil gewordene Gleichbewertung mit den anderen Typen unberechtigt und unsere Schlüsse aus seinem Vorhandensein oder Fehlen revisionsbedürftig sind.

Yoshioka hat nun noch auf andere Weise versucht, das Problem der gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen Typen zu lösen (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 97). Indem er die typischen Pneumokokkenstämme schädigenden Einwirkungen (Austrocknung, Züchtung bei 39° u. dgl.) aussetzte, konnte er sie so beeinflussen, daß sie mit und ohne Verlust der Agglutinationsfähigkeit für das homologe Serum die Agglutinabilität für mehrere heterologe Sera gewannen. Bisweilen wurden solche abgeschwächten Stämme auch von Streptokokkenseris agglutiniert, so wie andererseits von Streptokokken (hämolytischen) abgespaltene grüne Stämme mit Pneumokokkenseris positiv reagierten.

So wichtig diese Versuche alle sein mögen: die Beziehungen der Pneumokokkentypen zueinander sind damit noch nicht geklärt. Das Vorhandensein der gesuchten „teilweisen Rezeptorengemeinschaft“ tritt meines Erachtens viel deutlicher in dem Ergebnis der *Komplementbindung* zutage. Sie ist nicht die gröbste, nicht eine unspezifische Reaktion, sondern sie ist die feinste, gruppenspezifische. Sie weist uns auf das Vorhandensein *gemeinsamer, in Lösung gehender Inhaltsstoffe* hin¹⁾.

¹⁾ Wir hoffen hierüber in Kürze genauere Angaben machen zu können. Zu erinnern ist in diesem Zusammenhang an die zuletzt wieder von *Schloßberger* und *Pfannenstiel* betonte Unmöglichkeit, die sog. säurefesten Bakterien mittels der Komplementbindung zu differenzieren. (Ztschr. f. Hyg., Bd. 95, H. 1, 1922.) Wir glauben auf Grund unserer Untersuchungen über die Organspezifität, daß ein Ausbau der Technik der Antigenbereitung die Möglichkeit einer Differenzierung eröffnet.

sie ist nicht an die Erscheinungsform gebunden wie die Agglutination: phänotypisch so differente Formen wie die Pneumokokken und der oft genannte in langen Ketten wachsende Mundkeim 28 zeigen mit dieser Technik untersucht, und nur mit ihr, Gemeinsamkeiten im Aufbau, die für die Beurteilung des Keimes von ausschlaggebender Bedeutung sind. Die Typenspezifität, wie sie uns in der Agglutination entgegentritt, ist deshalb nicht weniger wichtig: ihrer Genese nachzugehen und sie damit in Beziehung zur Pathogenese zu setzen, ist ein ebenso reizvolles wie lohnendes Unterfangen. Kennen wir die Bedingungen, unter denen es zur Ausbildung eines bestimmten Typus kommt, so vereinheitlicht sich unserem Verständnis die Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen ganz wesentlich. Sobald wir aber im Experiment in der Lage sind, die naturgegebenen Formen nachzubilden, eröffnet sich uns gleichzeitig die Aussicht, auch die eigentliche Wurzel, den Anfang der Entwicklungsreihe zu erkennen. Es erübrigt sich auszuführen, welche Bedeutung dies für die Erforschung des spontanen Infektionsbeginnes, sowie des Infektionsablaufes haben kann.

Die experimentelle Überführung des Pneumokokkus vom *Typus I* in den *Typus II* und umgekehrt ist verschiedentlich versucht worden, ohne zu befriedigenden Resultaten geführt zu haben. *L. Stryker* (Journ. of exp. med. Bd. XXVI, 49) gelang es durch sehr lange fortgesetzte Kulturpassagen im homologen Immunsrum Stämme vom *Typus II* ihrer Agglutinabilität für das homologe Serum zu berauben und wenn auch nicht sehr hoch, so doch deutlich agglutinel für das Serum vom *Typus I* zu machen. Der Versuch, den Pneumokokkus *I* entsprechend zu beeinflussen, fiel weniger günstig aus; zwar sank die Agglutinabilität gegen das homologe Serum etwas ab, aber es stellte sich eine sehr geringe Agglutinabilität gegenüber dem fremden Serum ein. Der ganze Zustand war überdies vorübergehender Natur; bereits bei weiteren Nährbodenpassagen ging ein Teil der neuen Eigenschaften verloren, vollends aber trat nach einigen Tierpassagen die Rückkehr zum früheren Zustand regelmäßig wieder ein. Die letztere Angabe ist wichtig; sie zeigt uns, wie hoch wir den Grad der Beeinflussung durch die angewandte Methode einzuschätzen haben. Auch bei den erwähnten Versuchen von *Yoshioka* kam es nie zur Umwandlung eines echten Typus in einen anderen, wie ausdrücklich hervorgehoben wird. Die von ihm erzielten „abgeschwächten“, in ihrer Virulenz erheblich herabgeminderten Stämme, sind keine echten Pneumokokken, sondern den sog. atypischen Pneumokokken gleichzusetzen, wie sie in dieser Ausprägung besonders eingehend von *Clough* (Journ. of exp. med. XXX) beschrieben und analysiert worden sind. Zum Verständnis der Genese dieser Formen sind die experimentellen Ergebnisse von *Yoshioka* von Bedeutung. Auf die atypischen Pneumokokken wird später (im letzten Abschnitt) noch zurückzukommen sein.

Die zwei noch zu erledigenden *Vorfragen* nach dem *Einfluß* der *künstlichen Kultur* und der *Tierpassage* auf den Pneumokokkus sind verhältnismäßig leicht zu entscheiden, wenn es sich um den *echten typenfesten Stamm* handelt. Die unbegrenzt lange Dauer der Erhaltung des agglutinatorischen Typus ist für diese Keime von *Neufeld* und *Haendel* stets betont worden. *Cole* beobachtete einige hundert Stämme mehrere Jahre, zum Teil über 3 Jahre lang und stellte niemals eine Änderung des Typus fest, auch wenn, wie in einzelnen Fällen 100 Tierpassagen durchgeführt wurden (New York med. journ. 1915, Nr. 1). *Cloughs* Beobachtungen deckten sich hiermit völlig, ebenso die vieler anderer Autoren. Im Gegensatz hierzu gibt *Rosenow* (Journ. of infect. dis. 1914, 1 und Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 73, 1914) an, in vitro und im gewöhnlichen Tierversuch einen Übergang der Typen beobachtet zu haben, wie er ja auch den Übergang sämtlicher Formen der ganzen Streptokokkengruppe ineinander beschrieben hat. Leider fehlt seinen Versuchsanordnungen die wünschenswerte Übersichtlichkeit (zum Teil wurden seine Umwandlungen nach jahrelanger Aufbewahrung einzelner Kulturröhrchen festgestellt) und diesem Umstand ist es wohl auch zuzuschreiben, daß sich die gesamte Fachpresse, einschließlich der amerikanischen, ihm gegenüber recht zurückhaltend verhält. So interessant von ihm mitgeteilte Einzelbeobachtungen sein mögen und so wenig Zweifel gerade heute an einer Reihe von ihm zuerst mitgeteilter Tatsachen gehegt werden kann, seine Befunde sind mehr oder minder Zufallsbefunde, sind mangelhafter exakter Angabe der Technik und kritischer Auswertung nicht reproduzierbar und büßen dadurch erheblich an Wert für die Weiterarbeit ein.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich über mehr als 2 Jahre. Während dieser Zeit wurden die Stämme regelmäßig in Abständen von etwa 5 Tagen auf Schottmüller-Blutplatten (12–15% Hammel- oder Ziegenblut) weitergeführt. Die verschiedentlich vorgenommene Prüfung der echten Pneumokokkenstämmen ergab stets ein *unverändertes, agglutinatorisches Verhalten*. Daraus geht bereits mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit hervor, daß alle *diese* Stämme eine in sich *einheitliche Zusammensetzung* aufweisen müssen und nicht zur Variantenbildung neigen können. Sonst müßte sich gelegentlich eine solche Variante gegenüber der Ausgangsform durchgesetzt haben. Will man aber noch sicherer gehen, so kann man sich leicht durch den Versuch der Ausspatelung und isolierten Weiterführung sog. Klone davon überzeugen, daß alle diese Stämme — die „echten Pneumokokken“ von Mensch oder Tier — tatsächlich *einheitlich* zusammengesetzt und *invariabel* sind. Auch die Empfindlichkeit gegen die Einwirkung von *Galle* oder *gallensauren Salzen* blieb in der künstlichen Kultur erhalten, desgleichen die *Optochinempfindlichkeit*, wenngleich sie auch mit der Zeit um einige Verdünnungsstufen sank.

Die *Virulenz* für weiße Mäuse sank im allgemeinen zwar auch ab, so daß unter Umständen die Dosis let. min. bedeutend größer geworden war, war aber insofern stets in *potentia* erhalten, daß einige wenige Passagen genügten, um sie auf die alte Höhe hinaufzuführen. Bisweilen äußerte sich auch die Virulenzverminderung in einer Verlängerung der Inkubation, aber die endliche Sicherheit des Erfolges ließ in Reihenversuchen bei gleicher hoher Dosierung regelmäßig auch den alten Plattenpneumokokkus vom Viridans unterscheiden; man kann hier keine stets zutreffenden Dosierungsmengen angeben, wird aber leicht die recht breite Zone herausfinden, innerhalb derer ein Pneumokokkus *stets*, ein Viridans *nie* tötet.

Wir wissen ja besonders durch die Untersuchungen von *Braun* und *Cahn-Bronner*, wie energisch ein Keim seine spezifische Zusammensetzung zu erhalten trachtet, und wie er dazu imstande ist, wenn ihm überhaupt nur das zum Leben und Vermehrung notwendige Minimum an Nahrung angeboten wird. Die von diesen Autoren untersuchten Bakterien der Paratyphusgruppe veränderten auf den sog. Minimalnährboden ihren Aufbau niemals, wenigstens nicht qualitativ, was hier allein von Wichtigkeit ist; quantitative Verschiebungen einzelner Baustoffe wollen sie hingegen gelegentlich beobachtet haben. (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 86, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1922; 33.) Es drückt sich hierin ja auch nur das jedem Lebewesen innewohnende primitivste Arterhaltungsgesetz aus. Die fermentative Einstellung gewährt dem Organismus den *konstanten Aufbau*; erst wenn ein irgendwie gerichteter *Zwang* die fermentative Leistungsfähigkeit beeinträchtigt, kann es — falls nicht die Möglichkeit der Lebenserhaltung genommen ist — zur Umstellung oder auch nur ganz bestimmt gerichteten Einstellung des Fermentapparates kommen — mag man es als quantitative Verschiebung oder qualitative Veränderung auffassen — und in notwendiger Folge davon zur Änderung des Aufbaues selbst. Dies Phänomen haben wir bei der Anpassung des Nichtpneumokokkus an den Wirt unter Ausbildung des wirtseigenen Stammes vor uns, dem gleichen Zwange verdanken alle parasitischen Vertreter der Gruppe ihre Typisierung. Die Zucht auf den gewöhnlichen Nährböden vermag keinen solchen Zwang auszuüben; der differenzierte Keim bleibt differenziert, wenn nicht besondere Schädigungen einwirken: auch dann wird er nur zur „Verlustmutation“ herabsinken, wie der bereits erwähnte Carbol-Proteus von *Braun*.

Interessanterweise ist nun auch für den „differenzierten“ Keim, also den „echten“ Pneumokokkus die gewöhnliche Tierpassage kein Zwang mehr, der mit einer erneuten spezifischen Einstellung auf den neuen Wirtsorganismus beantwortet würde. Während der Nichtpneumokokkus sich anpassen muß oder zugrunde geht, vermag der Pneumo-

kokkus bereits kraft der von ihm im ersten Infektionsverhältnis erworbenen Fähigkeiten ohne erneute Einstellung in den Lebenskreis des neuen Wirtes einzudringen, ihn krank zu machen und zu töten, wenn wir ihm die günstigen Bedingungen unserer Injektionsversuche zuteil werden lassen. *Kein voll ausgebildeter Pneumokokkus*, gleichviel welchen Typus, *durchheilt den normalen Mäuseorganismus unter Änderung seiner Struktur*. Das sind altbekannte Tatsachen, die nur in diesem Zusammenhang unbedingt hervorgehoben werden müssen. Wir haben oben gesehen, daß selbst vorübergehend abgeänderte Formen, wie die durch Wachstum in Immunsorum von *L. Stryker* in ihrer Agglutinabilität veränderten, bei Tierpassage wieder ihre alte Typisierung zurückgewinnen. Bis zu welchem Grade der Schädigung das der Fall ist, läßt sich nicht allgemein aussagen. Wir begeben uns hier schon in das schwierige Gebiet der *atypischen* Pneumokokken, die erst im letzten Abschnitt kurz abgehandelt werden sollen.

Mit dem Versuch, die *Entstehung der menschlichen Pneumokokken* mit der *Entstehung des Mäusepneumokokkus*, wie sie oben dargestellt wurde, in Parallele zu setzen, erhebt sich von neuem die Frage nach der Bedeutung der verschiedenen menschlichen Typen, der Art ihrer gegenseitigen Beziehungen, und damit der Wunsch ihre Entstehung im Experiment zu erzwingen. Allein die Tatsache, daß dem *einen* Mäusepneumokokkus zum mindesten *drei* feste menschliche Typen und außerdem noch die Sammelgruppe IV gegenübersteht, läßt Zweifel an der Berechtigung der Übertragung unserer durch das Experiment bisher gewonnenen Vorstellungen auf die natürlichen menschlichen Verhältnisse zu.

Die Sachlage klärt sich erst, wenn wir imstande sind, entweder einen menschlichen Typus dem Mäusotypus gleichzusetzen und die anderen Menschentypen dann von diesem (Haupt-)Typus abzuleiten oder alle Typen als gleichwertige Typen zu erweisen, für die wir nur bisher die analogen Mäuseformen noch nicht kennen.

Ich habe ausgeführt, daß bisher die Überführung der ausgebildeten Typen ineinander nicht gelungen ist, weder in vitro (*Stryker, Yoshioka*), noch durch den Tierversuch. Daß der letztere je dazu geeignet sein würde, hielt ich selbst eine Zeitlang für undenkbar, da ich unter dem Eindruck der Beobachtung stand, daß alle Anpassungsversuche bei der Maus, wenn erfolgreich, nur zur Ausbildung eines „Mäusekeimes“, aber nicht eines „Menschenkeimes“ führen konnten. Zudem betraf diese Möglichkeit auch nur undifferenzierte Keime, während ja nach den bisherigen Erfahrungen differenzierte Keime, also echte Pneumokokken, z. B. des Typus I, den Mäuseorganismus unbeeinflusst passierten. Die erste Annahme halte ich auch heute noch für richtig: eine echte Anpassung eines Nichtpneumokokkus zu einem Pneumokokkus in einem Mäuseorganismus wird niemals zur Ausbildung einer menschlichen

„Spezifität“ führen können; es mögen unter verschiedenen Bedingungen möglicherweise auch andere Mäusetypen als der eine mir vorläufig bekannte entstehen können, aber niemals ein Menschentypus. Nicht ganz so aussichtslos scheint dagegen der Versuch, die ausgebildete Menschentype durch geeignete Tierpassage doch im Sinne einer Umstellung zu beeinflussen und vermitteltst des Mäuseorganismus einen menschlichen echten Typus in einen anderen überzuführen.

Es wurde der Versuch gemacht, anstelle einer normalen Maus eine *aktiv hoch immunisierte* zu verwenden und den Einfluß der gesteigerten (und auch modifizierten!) Abwehrleistung auf den dann injizierten homologen Stamm zu prüfen. Ich brauche hier nicht die zahlreichen völlig negativ verlaufenen Versuche anzuführen; teils erwies sich die Immunität als zu niedrig; die Tiere erkrankten unmittelbar und ließen einen ganz unveränderten Pneumokokkenstamm aus ihrem Herzblut züchten, teils war die Immunität zu hoch, bzw. die Dosierung oder Virulenz der Nachinfektion zu gering, so daß überhaupt kein Keim mehr aus dem gesund gebliebenen Tier herauszuzüchten war. Dann war auch nicht vorauszusagen, ob überhaupt oder leichter Typus I in II überführbar war oder umgekehrt; die *Stryckerschen* Versuche der Kultur im Immunserum ließen eher den Übergang von II in I vermuten, doch glaube ich, daß hier gänzlich andere Bedingungen vorliegen, wie sich auch diese Annahme bisher nicht bestätigte. Es gelang hingegen und zwar erst vor verhältnismäßig kurzer Zeit *in einem Versuch mit zwei völlig gleich vor- und nachbehandelten Tieren bei einem Umschlag des Typus I in den Typus II* zu erzielen, während aus dem anderen der injizierte Typus I unverändert gezüchtet werden konnte. Ich gebe im folgenden das Protokoll dieses Versuches wieder.

Protokoll 41.

Umwandlung des Pneumokokkus Typus I in Pneumokokkus Typus II.

6 Mäuse (47 A—F) 4 mal mit abgetöteten Keimen Stamm 47 (Typus I) intravenös immunisiert.

26. I. 1923. Maus 47 A 0,25 cem Ascitesbouillon Stamm 47 i. p.

27. I. Gesund. Getötet; aus Herzblut und aus Impfstelle auf Blutplatte einzelne grüne Kolonien. Isolierte Weiterführung. Agglutination am 31. I.

	Immun.-Ser. Typus I (47)		Immun.-Ser. Typus II (48)	
	1:5	1:10	1:5	1:10
Stamm 47 A, 1	++++	+++	—	—
„ 47 A, 2	++++	+++	—	—
„ 47 A, 3	++++	+++	—	—
„ 47 A, 4	++++	+++	—	—

usw.

26. I. 1923. Maus 47 B geimpft wie Maus 47 A.

27. I. Gesund, getötet. Aus Herzblut auf Blutplatte einzelne grüne Kolonien. Isolierte Weiterführung von 5 Stämmen. Wachstum in Bouillon: Diploformen. Nach zwei Bouillon- und einer Plattenpassage Agglutination am 3. II. 1923:

	Immun.-Ser. Typus I (47)		Immun.-Ser. Typus II (48)	
	1:5	1:10	1:5	1:10
Stamm 47 B, 1	—	—	++++	++++
„ 47 B, 2	—	—	++++	+++
„ 47 B, 3	—	—	+++	++
„ 47 B, 4 und 5 desgleichen.				

Der Stamm 47 hat sich seitdem als „echter“ Typus II bewährt.

Ich glaube, daß dieser Befund einwandfrei ist und damit geeignet unsere Vorstellung von der *Entstehung der agglutinatorischen Typen* und damit ihrer Bewertung in ein neues Licht zu rücken. Erstlich glaube ich nunmehr berechtigt zu sein, den Pneumokokkus Typus I dem experimentellen Mäusepneumokokkus gleichzusetzen, da II uns als die „Immunform“ des Typus I imponiert, Typus III und IV aber nicht in Betracht kommen, Typus IV schon nicht, weil es ja gar kein Typus, sondern eine Gruppe von Typen ist, auf die ich noch ausführlicher zurückkommen muß. Typus I hingegen besitzt die *Einheitlichkeit* der Erscheinungsform, die wir von „dem“ Menschenpneumokokkus erwarten müssen, er findet sich nicht nur so häufig bei der Lobärpneumonie, sondern wir begegnen ihm auch bei Entzündungen des Mittelohrs, bei Meningitis, otogener und nicht otogener Herkunft, bei Endokarditis (Thomas, ref. im Kongreßzentralbl. XVI) usw., hingegen *nicht* bei gesunden Individuen, wie den Typus IV. Der Typus III hingegen ist zwar auch agglutinatorisch einheitlich, doch nimmt er als Schleimbildner unter den Pneumokokken eine Sonderstellung ein, die ihn getrennter Betrachtung wert macht. Sein wichtigster Wirkungsbereich ist das entzündete Mittelohr und die durch direktes Übergreifen erkrankenden Hirnhäute¹⁾. Wir untersuchen seit längerer Zeit unter freundlicher Mitwirkung von Herrn Kollegen *Eggemann* der 2. Nasen-, Ohren- u. Hals-Klinik von Prof. *van Eicken* alle operierten Fälle von Warzenfortsatzeiterung; in Übereinstimmung mit den meisten Untersuchern (z. B. *Hasslauer, Süpfle*), fanden wir den Pneumococcus mucosus in der Mehrzahl der Fälle. Von anderen Pneumokokkentypen wurde nur gelegentlich der Typus I gezüchtet. Aus der „normalen“ Mundhöhle (s. d. nächsten Abschnitt), gelang hingegen die Kultur des Pneumokokkus III trotz zahlreicher Untersuchungen weder mit Hilfe des Tierversuchs, noch durch die Plattenausspatelung. Dies steht im Gegensatz zu den amerikanischen Beobachtungen; es ist aber z. B. von englischen Autoren darauf hingewiesen worden, daß bei ihnen die Mucosusbefunde viel seltener sind als in Amerika. Worauf das im besonderen zurückzuführen ist, läßt sich heute noch nicht aussagen. Es ist nicht ausgeschlossen, da ausschließlich bestimmte *Ernährungsbedingungen*, die der Pneumokokkus z. B. im entzündeten Mittelohr antrifft, ihn erst zum

¹⁾ Unlängst konnte ich einen Pn. III aus einem Fall von chronischer Spermatocystitis in Reinkultur aus dem Prostataexperiment züchten.

Mucosus machen. Sicherlich kann aber nicht jeder grüne Keim zum Mucosus werden; auch da werden wir mit bestimmt geeigneten Keimen zu rechnen haben, die wir nur noch nicht kennen. Diese Vorstellung wird durch die alten *Hlavaschen* Versuche der experimentellen Mucosus-Erzeugung durch Kultur auf hochprozentigen Zuckernährboden gestützt. Unsere eigenen Versuche darüber sind noch nicht abgeschlossen.

Am interessantesten bleibt aber nach allem die neue Vorstellung vom *Wesen des Typus II*. Unter der Annahme daß tatsächlich die, *Immunitätslage* und die direkte Immunleistung des Körpers die Entstehung dieses Typus bedingt, wird uns verständlich, daß auch Nicht-Pneumokokken in derselben Situation in denselben *agglutinatorischen Typus hineingezwungen* werden, ohne daß dabei ihre Umwandlung zum Pneumokokkus erforderlich wäre oder auch nur die entsprechende agglutinogene Umstellung erfolgte, sondern daß ganz allein ihre Agglutinabilität geändert wird. Die Beziehungen des *Lentakeims* zum Typus II erscheinen sofort in neuer Beleuchtung; ebenso die Beziehung der sog. atypischen Pneumokokken II zum echten Pneumokokkus II. Jedenfalls ist die *Vorstellung der Immunität des Wirts als eines Faktors, der den agglutinatorischen Typus des Keimes mitbestimmt*, wichtig und aufschlußreich.

Das Studium der *Pneumokokkengruppe IV* stellt den Untersucher vor neue Aufgaben; die Bezeichnung der amerikanischen Autoren als Typus IV hat nur Verwirrung geschaffen, indem sie dazu verleitet die Vorstellung vom Typus, die wir auf uns in Hinblick auf den Typus I, II und III angeeignet haben auch auf den „Typus IV“ zu übertragen; dabei handelt es sich um ein Sammelsurium von Stämmen, die zwar die Pneumokokkenmerkmale aufweisen, aber einer einheitlichen agglutinatorischen Typisierung, die ihre Zusammenfassung nach Art der anderen Typen berechtigt erscheinen ließe, ermangeln. Es sind also eigentlich die sich einer Einordnung nach immunbiologischen Grundsätzen entziehenden Pneumokokkenstämme, der nach der Aufstellung der Typen übrigbleibende Rest. Es hat zwar nicht an Versuchen gefehlt, auch innerhalb dieser Gruppe zu einer Einteilung nach immunbiologischen Prinzipien zu gelangen (*Olmstead*, Journ. of immunol. 1917, S. 425), ohne daß es zu einem brauchbaren Resultate geführt hätte, und auch hätte führen können. Denn die *Vielfältigkeit* ist ein *wesentliches Merkmal* dieser Pneumokokken und macht sie *unklassifizierbar*. Jedenfalls ergab sich diese Folgerung zwingend aus unseren Vorstellungen vom Wesen und der Genese dieser Keime.

Die hierher gehörigen Pneumokokken nehmen auch insofern eine Sonderstellung ein, als sie nicht nur in bei Krankheiten, also lobärer Pneumonie, gefunden und als deren Erreger angesehen werden, sondern in einem hohen Prozentsatz auch bei gesunden Personen. Hierüber unter-

richtet am schnellsten folgende Tabelle aus der amerikanischen Monographie (S. 90).

Aus der Tabelle geht hervor, daß abgesehen von Pneumokokkus III (Mucosus), kein typisierter Pneumokokkus (I oder II) in der normalen Mundhöhle angetroffen wird, sondern außer den „atypischen“ Stämmen des Typus II ausschließlich die unter Gruppe IV zusammengefaßten Stämme. Der einmal bei 297 Untersuchungen erhobene Befund eines Typus I, ändert die gesamte Beurteilung nicht. *Weder Typus I noch II gehören zu den normalen Mundhöhlenbewohnern*, daran ist gar nicht zu zweifeln und das haben auch alle späteren Untersuchungen immer wieder erwiesen. Vergleicht man mit dieser Tabelle die auf Seite 130 wiedergegebene Tabelle des Pneumokokkenvorkommens bei Lobärpneumonie,

Tabelle XIII.

Verteilung der verschiedenen Pneumokokkentypen im Munde gesunder Personen.

Type	Vorkommen
I	in 1 Falle = 0,8 %
II	in 0 Fällen = 0,0 %
II a	in 1 Falle = 0,8 %
II b	in 7 Fällen = 5,8 %
II x	in 14 Fällen = 11,6 %
III	in 34 Fällen = 28,1 %
IV	in 64 Fällen = 52,9 %

Pneumok. anwesend 121 mal
abwesend 176 mal

Zahl d. unters. Pers. 297

so zeigt sich gerade das entgegengesetzte Verhalten.

Während Typus I und II zusammen in über 62% der Fälle gefunden werden, treten die unklassifizierbaren Keime der Gruppe IV nur in 20, 3% der Fälle auf. Man muß sich nach diesen Befunden fragen, welche eigenartige Rolle diese Keime eigentlich spielen, da sie einmal scheinbar *im Infektionsverhältnis* zum Wirts-

organismus stehen, dies zwar an ihren sonstigen Pneumokokkeneigenschaften erweisen, jedoch die typische Ausprägung vermissen lassen und dann aber auch als *harmlose* Bewohner *normaler* Mundhöhlen auftreten.

Die Frage, ob es sich tatsächlich um *normale Schleimhäute* handelt, auf denen sich diese Pneumokokken finden, ist von Yamaguti in unserem Laboratorium bearbeitet und verneinend beantwortet worden (Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., 1923). Ich muß mich in allen Einzelheiten auf diese Veröffentlichung beziehen und kann hier nur die in diesem Zusammenhange wichtigen Ergebnisse kurz anführen. Wendet man den hierfür üblichen Tierversuch an, um sich über das Vorhandensein von Pneumokokken in der Mundhöhle zu überzeugen, indem man einer weißen Maus eine gewisse Menge des zu prüfenden Sputums intraperitoneal einverleibt, so bekommt man, wie bekannt, in wechselndem Verhältnis positive und negative Resultate, die positiven betreffen aber fast ohne Ausnahme Personen, die an *akuten oder chronischen Entzündungen* der Schleimhäute der Mund-Rachenhöhle leiden, zumeist starke *Raucher* mit der üblichen Raucherpharyngitis,

während sich fast alle Personen mit völlig gesunden Schleimhäuten, auch als pneumokokkenfrei erweisen. Die von *Yamaguti* wiedergegebenen Tabellen bringen das sehr deutlich zum Ausdruck: die starken Raucher sind fast alle Pneumokokkenträger, die Nichtraucher, sofern aus keinem anderen Anlaß entzündliche Veränderungen bestehen, beherbergen keine Pneumokokken in ihrer Mundhöhle. — Alle mittels der Mäuse-Sputum-Passage nachgewiesenen Keime gehörten in die Gruppe der unklassifizierbaren Pneumokokken IV. Bestätigen sich diese Beobachtungen weiterhin, so ist die Annahme, der irgendwie geartete Pneumokokkus IV sei ein Bewohner der *normalen* Mundhöhle, nicht mehr berechtigt, vielmehr muß man dann den Schluß ziehen, daß das Vorhandensein der Pneumokokken an den katarrhalischen Zustand der Schleimhäute gebunden ist¹⁾. Soweit ich die umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand übersehe, ist hierauf zu wenig geachtet worden. Es sind zwar sehr große Reihenuntersuchungen „normaler“ Individuen zur Klärung der Frage des Pneumokokkenvorkommens gemacht worden, z. B. die große Enquête des Rockefeller Instituts im Jahre 1905 (Journ. of. exp. med. VII), die Untersuchungen von *Valentine* und *Mishulow*, *Jacob Meyer* und vielen anderen in den letzten Jahren, neuerdings die Untersuchungen von *Seitz* (Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 48), um nur einige zu nennen, sie beschränken sich aber zumeist nur auf die statistische Erfassung der Pneumokokkenträger und Einordnung der gefundenen Pneumokokken nach den einzelnen Typen ohne den Zustand des einzelnen Pneumokokkenträgers genügend zu berücksichtigen²⁾. Dabei ist die Tatsache, daß der Pneumokokkus und zwar wie man damals mangels immunbiologischer Klassifizierung nur aussagen konnte, der weniger virulente Pneumokokkus überaus häufig in Fällen von chronischen Entzündungen der Luftwege angetroffen wird, seit langem genau bekannt. Ich führe hier nur die Arbeit von *Gromakowsky* aus dem Jahre 1902 an, der in 23 von 33 Fällen von chronischer Bronchitis im Tierversuch Pneumokokken nachweisen konnte und zwar nur dann, wenn man das frisch gesammelte Sputum im Ver-

¹⁾ In der amerikanischen Monographie (S. 93) findet sich zwar die Angabe, daß nach einer Lobärpneumonie der betreffende Pneumokokkus I oder II nur dann noch längere Zeit im Organismus erhalten und durch Sputuminjektion nachweisbar bliebe, wenn sich die Lösung verzögerte oder „some chronic respiratory condition“ vorlag. Anderenfalls konnten sich die Keime nicht halten, ebenso wie bei gesunden Personen, sei es daß sie durch natürliche Übertragung von kranken Personen zu Pneumokokkenträgern geworden oder daß ihnen direkt Pneumokokkenkulturen in die Mundhöhle eingebracht waren (wie dies von anderer Seite geschehen ist). Wir vermissen aber jede Nutzenanwendung auf die Verhältnisse des ominösen Pneumokokkus IV.

²⁾ Von neueren Untersuchern steht soweit mir bekannt, allein *Bloomfield* auf dem Standpunkt, daß der Pneumokokkus nicht in der normalen Mundhöhle vorkommt (Ref. im Kongreßzentralblatt 22, Heft 6).

hältnis von 1 : 3 mit Bouillon vermischt 24 Stunden lang bebrüten ließ und dann erst injizierte. (Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 1902, S. 212.) Aus dieser Angabe geht hervor, daß es sich auch hier um Pneumokokken der Gruppe IV gehandelt haben muß, denn sie allein stellen die hohen Bedingungen an die Art der Einverleibung beim Infektionsversuch, während die Pneumokokken vom Typus I und II in frischem Zustand in minimalster Menge und auch bei Verwendung jedes indifferenten Mediums die weiße Maus töten.

Diese *geringe Virulenz* der Pneumokokken der Gruppe IV läßt sich am deutlichsten erweisen, wenn man versucht die Kokken von dem Speichel, ihrem gewohnten Medium, zu trennen und dann dem Tier einzuverleiben. *Yamaguti* konnte zeigen, daß das Vielfache der gewachsenen und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bakterien erforderlich ist, um das Versuchstier zu töten, als wenn man den unveränderten bakterienhaltigen Speichel injiziert. Die Abhängigkeit vom gleichzeitig mit einverleibtem Medium, auf dessen Bedeutung für die Anzucht avirulenter Stämme wir in unserer IV. Streptokokkenmitteilung nachdrücklich hingewiesen haben (Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 29), ließ es denkbar erscheinen, dieser Pneumokokkus entwickle sich überhaupt erst im Mäuseorganismus aus einer *Nicht-Pneumokokken-Vorstufe*, zumal trotz ausgedehntester Untersuchungen zahlloser direkt durch das Plattenverfahren gewonnener grüner Mundhöhlenstämme bis heute kein Keim gefunden werden konnte, der mit dem durch die Tierpassage gewonnenen Pneumokokkus zu identifizieren war¹⁾. Wir haben dieser Frage sehr viel Aufmerksamkeit zugewandt, weil sie uns von großem grundsätzlichen Interesse schien; fanden wir hier eine bestimmte Vorstufe an und konnten wir die Entwicklung zum Pneumokokkus verfolgen, so war eine neue Basis für das Verständnis der Pneumokokkenentstehung überhaupt gewonnen.

Die früher ausgeführten Untersuchungen hatten zweierlei ergeben: 1. der echte mit allen Merkmalen des Pneumokokkus, also auch der Virulenz für Mäuse ausgestattete Keim durchläuft den Mäuseorganismus, ohne seine (agglutinatorische) Typisierung zu ändern; 2. der avirulente Nichtpneumokokkus kann sich unter bestimmten Bedingungen an den Mäuseorganismus anpassen und wird dann zum einheitlichen „Mäusepneumokokkus“.

Im vorliegenden Fall handelt es sich darum, daß aus einer mäßig

¹⁾ Dieser Schluß ist natürlich nicht zwingend. Es ist sehr wohl möglich, daß ein an Zahl neben dem Saprophyten der Mundhöhle stark zurücktretender Pneumokokkus sich der Auffindung durch die Methode der Plattenausspätung des Speichels entzieht, zumal er auch hinsichtlich des Nährbodens anspruchsvoller ist als der Saprophyt, hingegen im Tierversuch als einziger überhaupt infektiöser Keim sich durchsetzt, daß also der Tierversuch die Auswahl nach der Pneumokokkenseite, die Plattenkultur nach der Nichtpneumokokkenseite trifft.

virulenten uns nicht sicher bekannten Form ein in seiner Virulenz gesteigerter und noch weiter steigerungsfähiger echter Pneumokokkus hervorgeht, der eine besondere in *jedem einzelnen Fall verschiedene* agglutinatorische Einstellung aufweist, die mit der uns bekannten, durch die Anpassung an den Mäuseorganismus zu erwerbenden Einstellung nichts gemein hat. Schon dadurch wird es sehr wahrscheinlich, daß zum mindesten diese Ausprägung bereits *vor* der Mäusepassage, also während des Aufenthaltes in der Mundhöhle bestanden hat, während die Frage, ob die eigentlichen Pneumokokkenmerkmale erst hierbei erworben sind, zunächst offen bleibt. Die erstere Annahme erhebt sich aber fast zur Gewißheit, wenn man folgende Beobachtung berücksichtigt: gewinnt man in Parallelversuchen von *einer Reihe von Pneumokokkenträgern* durch den Tierversuch den „Mundpneumokokkus“, so weist *jeder eine eigene* vom anderen unterschiedliche immunbiologische *Typisierung* auf; untersucht man aber *eine und dieselbe Person zu wiederholten Malen* zu verschiedenen Zeitpunkten, so findet sich stets derselbe, *der betreffenden Person eigentümliche antigene Typus* wieder. [Tabelle XIV.¹⁾] Man wird

Tabelle XIV.¹⁾

Agglutination mit Imm.-Ser. „Yamajuti“, hergestellt aus Stamm Y. M. P. I.

Stamm	Gez. am	1:5	1:10	1:20	Kontrollser.	Dat. d. Aggl.
Y. M. P. I.	29. IX. 22	++++	++++	++++	—	20. X. 22
Y. M. P. II.	25. X. 22	++++	+++	++	—	27. X. 22
Y. M. P. III.	10. XII. 22	+++	+++	++	—	15. XII. 22
Y. M. P. IV.	15. I. 23	++++	++++	+++	—	} 18. I. 23
Dr. F.	15. I. 23	—	—	—	—	
Dr. S.	15. I. 23	—	—	—	—	
M. K.	15. I. 23	—	—	—	—	
Dr. K.	15. I. 23	—	—	—	—	

Sämtliche Stämme gewonnen durch intraperitoneale Sputum-Impfung.

Stamm Y. M. P. I—IV von Dr. Y., die 4 übrigen von 4 anderen Personen.

durch Feststellung dieser Tatsache förmlich zu der Vorstellung gedrängt, daß es eine „individuelle“ (mit Beziehung auf den Wirt!) *Ausprägung* eines Keimes gibt, die sogar stark genug ist, die Mäusepassage zu überdauern, daß also mit anderen Worten dem Menschenpneumokokkus im allgemeinen ein *Pneumokokkus der Person* im speziellen gegenübersteht. Diese Vorstellung wird durch eine zweite Beobachtung gestützt: untersucht man die durch Plattenisolierung gewonnenen grünen Keime der Mundhöhle der betreffenden Person (soweit agglutinabel) mit Hilfe der Agglutination auf ihre Beziehungen zum Immunserum des Passagepneumokokkus, so findet sich bisweilen eine wenn auch nicht sehr hohe,

¹⁾ Tab. XIV u. XV sind der Arbeit von Dr. Yamaguti entnommen.

so doch deutliche Agglutinabilität einzelner Stämme (Tabelle XV). Es wäre danach denkbar, daß auch diese Stämme auf Grund der gleichen Einwirkung die gleiche Einstellung aufgeprägt erhalten hätten oder aber diese direkt isolierten, agglutinablen Plattenstämme sind selbst die *Vorstufen* des Passagepneumokokkus, sind die gesuchten „Mundhöhlenpneumokokken“. Ich habe oben hervorgehoben, daß der Versuch, einen „echten“ Pneumokokkus durch die Methode der Plattenisolierung in die Hand zu bekommen, vergeblich gewesen ist. Wenn man dies negative Ergebnis auch nur mit der größten Reserve verwerten kann — zum mindesten spricht es nicht gegen die Annahme. Die Frage kann hier noch nicht entschieden werden; der Versuch, diesen Plattenstämmen unter Erhaltung der alten agglutinatorischen Einstellung durch

Tabelle XV.

Agglutination direkt aus Sputum (Dr. Y.)
isolierter Stämme mit Serum Y. M. P. I.

	Gez.	1:5	1:10	Kontr.
Stamm Y 1	10. I.	++	+	—
„ Y 5	10. I.	++	+—	—
„ Y 12	10. I.	+—	—	—?
„ Y 16	10. I.	+	+—	+—
„ Y 22	10. I.	—	—	—
„ Y 25	10. I.	+—	—?	—

Die übrigen gleichzeitig isol. Stämme waren nicht agglutinabel. Stamm Y. M. P. I. gewonnen durch Mäuse-Passage. Sputum Dr. Y.

die Tierpassage die eigentlichen Pneumokokkeneigenschaften anzuzüchten und sie auf diese Weise dem Passagepneumokokkus gleichzumachen; waren bisher vergeblich; doch kann dies nicht wunder nehmen, und als sicherer Beweis gegen die gemachte Annahme angeführt werden, wenn man bedenkt, welche besonderen Bedingungen erforderlich sind, um selbst den frischen Keim, der noch keiner Schädigung der künstlichen Kultur unterworfen war, zur Durchseuchung der weißen Maus zu veranlassen, daß selbst in diesem Zustande die Trennung des Keimes von dem gewohnten Medium bereits eine sehr bedeutende Beeinträchtigung der Infektiosität bewirkt.

Wir kommen demnach zu einer Vorstellung von den Pneumokokken Gruppe IV, die stark von der allgemeinen abweicht. Mag es dahingestellt bleiben, ob er überhaupt oder unter welchen besonderen Umständen (Pneumonie?) er als echter Pneumokokkus im menschlichen Organismus existiert, eins ist in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Mannigfaltigkeit seiner Typisierung mit der von Person zu Person unterschiedlichen Beeinflussung zusammenhängt. Wie wir uns diesen Vorgang zu denken haben und welche Schlüsse daraus auf die Bedeutung dieser Keime als Krankheitserreger zu ziehen sind, die Beantwortung dieser Fragen ist heute noch nicht reif.

Von allgemein-pathologischem Interesse bleibt aber die Feststellung der 2 Entwicklungsreihen, der einen, die zur Ausbildung der einheitlichen Menschentypen führt, des Pneumokokkus I als des Menschenpneumokokkus im engsten Sinne, des Pneumokokkus II als des unter

dem Einfluß der Abwehrleistung des immunen Organismus ausgewichenen Typus I, und der anderen Reihe, die die Summe der nicht recht greifbaren, vor allem durch die Einwirkung des Trägerindividuums in ihrer Typisierung bestimmten Keime der Gruppe IV umfaßt.

Es lag nahe, auf Grund dieser Vorstellungen vom Wesen der Pneumokokken und ihrer Entwicklung die vielbesprochene Frage der *Entstehung der Pneumokokkeninfektion*, insbesondere der Lobärpneumonie, durch *Autoinfektion* oder *Ansteckung* erneut aufzurollen. Dies soll aber an dieser Stelle nur so weit geschehen, als neugefundene Tatsachen Stützen für die eine oder andere Auffassung ergeben.

Der Ausgangspunkt für alle darauf gerichteten Untersuchungen ist naturgemäß die genaue Durchforschung der *Mundhöhlenflora* beim Kranken und Gesunden gewesen. Man hat aber meines Erachtens mit Unrecht das Hauptaugenmerk allein auf das Vorkommen der Pneumokokken gerichtet und geglaubt, vor allem das Vorhandensein der echten Typen zur Entscheidung der Frage heranziehen zu können. In erster Linie ist hier wieder die amerikanische Forschung zu nennen, die nicht nur das (eben besprochene) Vorkommen der einzelnen Typen bei „normalen“ Personen, sondern auch bei krank gewesen und „gefährdeten“ Personen studiert hat. Ich verweise wieder auf die Monographie Nr. 7 sowie auf die unlängst erschienene Arbeit von *Seitz*. Die aus den Untersuchungen gezogenen Schlußfolgerungen erscheinen aber in keiner Weise zwingend, ja man kann meines Erachtens die Ergebnisse mit dem gleichen Recht zur Stütze der gegenteiligen Ansicht verwenden. Die Amerikaner argumentieren folgendermaßen (S. 90 ff. der Monographie): die am häufigsten in der Mundhöhle normaler Individuen gefundenen Typen (IV) sind nur in einer Minderheit der Fälle die Erreger der Pneumonie (s. hierzu Tab. S. 130 u. S. 142). Hingegen finden sich die hauptsächlichsten Erreger der Pneumonie, die Typen I und II, praktisch niemals in der normalen Mundhöhle. „Hieraus scheint hervorzugehen, daß die durch den Typus I und II verursachte Lobärpneumonie nicht durch einen Pneumokokkus hervorgerufen wird, der sich für gewöhnlich in der Mundhöhle findet, sondern daß die Infektion von außen her erfolgt.“ Die Quelle der Ansteckung sind einmal die Kranken, und zwar nicht nur während der Erkrankung selbst, sondern auch — wenn auch zumeist nur für kurze Zeit — in der Rekonvaleszenz, und dann die gesunden Personen aus der Umgebung Kranker, die zu Pneumokokkenträgern werden können. Schließlich wird auch der Staub in den Krankenzimmern als Überträger der Ansteckung angesehen. Diese Begründung setzt als selbstverständlich voraus, daß der ganz bestimmt typisierte Keim primär gegeben sein muß, um unter sonst für die Infektion günstigen Bedingungen die Krankheit zu erzeugen. Sie fällt in sich zusammen, wenn man den Standpunkt vertritt,

daß die Typisierung auch im Verlaufe der Infektion erfolgen kann, daß sie das *Ergebnis* des *Infektionsablaufes* und nicht seine *Voraussetzung* ist. Dieser Standpunkt hat aber mindestens so viel Berechtigung wie der andere; jedenfalls darf man ihn nicht unberücksichtigt lassen, wenn man epidemiologisch so bedeutungsvolle Schlüsse zieht.

Zum Entscheid der Frage der *Autoinfektion* bedarf es einer viel genaueren Kenntnis der *gesamten grünen Mundhöhlenflora*. Die Vorstellung, daß der Pneumokokkus I und II in jedem Fall von außen eingeführt werden muß, muß widerlegt werden durch den Beweis, daß *normalerweise vorkommende Nichtpneumokokken unter gewissen Bedingungen imstande sind, die Form dieser Typen anzunehmen*, da nach allem, was wir wissen, die ausgebildeten Pneumokokken anderer Typisierung hierfür nicht geeignet sind, auch nicht die „normalerweise“ in der Mundhöhle lebenden Keime der Gruppe IV.

Yamaguti hat in der erwähnten Arbeit das Ergebnis derartiger Untersuchungen in extenso mitgeteilt. Auf die dabei festgestellten eigenartigen immunbiologischen Verhältnisse der sog. echten saprophytären Keime kann hier nicht näher eingegangen werden. Man erhält den ganz allgemeinen Eindruck einer ganz ungeheuren Mannigfaltigkeit der Erscheinungsform, die einer Einordnung die größten Schwierigkeiten entgegensetzt. Zudem macht sich auch bei Weiterführung in künstlicher Kultur die dieser Gruppe eigene Neigung zur Variation sehr störend und jeder Klassifikation entgegengerichtet bemerkbar. Die Zahl der durch die Komplementbindung nachgewiesenen Formen schien unbegrenzt groß; wohl fanden sich gelegentlich in der Mundhöhle einer Person neben sehr vielen anderen auch die gleichartig aufgebauten Keime, dieselbe Form trat auch bei verschiedenen Individuen auf, aber irgendwelche Gesetzmäßigkeiten ließen sich aus diesen Befunden nicht ableiten.

Daß die bei diesen Versuchen geübte Methodik der Plattenspatelung und isolierten Weiterführung nicht zur Auffindung von Pneumokokken führte, habe ich oben erwähnt. Bereits ausführlich habe ich die Auffindung und Analyse des *Mundhöhlenkeimes Y 28* dargestellt (S. 120.) Ich lege diesem Befunde ganz besonderen Wert bei. Ich brauche das oben Gesagte nicht noch einmal zu wiederholen, will hier nur hervorheben, daß dieser eine Stamm aus einer Untersuchungsreihe von über 50 Stämmen auf Grund der Komplementbindung, welche auffallenderweise eine sinnfällige Beziehung zu den Pneumokokken hatte ablesen lassen, herausgefunden wurde. Es handelte sich um einen in ganz besonders langen Ketten wachsenden, mit allen Kennzeichen des Saprophyten ausgestatteten Keim, der sich tatsächlich im Tierversuch zu wiederholten Malen als verhältnismäßig virulent und zugleich als anpaßbar in dem Sinne erwies, daß er aus der ersten oder zweiten Mäusepassage als in jeder Be-

ziehung echter Mäusepneumokokkus herausgezüchtet werden konnte. Ein sich scheinbar ähnlich verhaltender zweiter Stamm der Untersuchungsreihe (Y 24) verlor die allerdings schwächer ausgesprochenen Beziehungen zu den Pneumokokken so schnell, daß der zu spät vorgenommene Tierversuch negativ ausfiel.

Es ist in hohem Maße wahrscheinlich, daß der Zufall uns hier einen lange gesuchten Keim in die Hände gespielt hat, der als die *Vorstufe eines echten Pneumokokkus* zu betrachten ist. Er besitzt die notwendige potentielle Virulenz und die Anpassungsfähigkeit; er besitzt aber weder irgendein äußeres Pneumokokkenmerkmal noch eine fixe agglutinatorische Einstellung, die wir bei den Keimen des Typus IV auch schon in ihren Vorstufen bestehend annahmen, so daß sich bei ihm und zwar unmittelbar die echte Anpassung unter Annahme der spezifischen Einstellung auf den Wirt vollzieht. Der Zufall, der ihn in unseren Besitz brachte, war um so größer, als auch diesem Keim die für die echten Saprophyten charakteristische Eigenschaft der Neigung zur Variation nicht fehlte. Der Zustand, in dem wir ihn zuerst studiert hatten, verlor sich im Laufe der weiteren Passagen. Heute hat dieser Keim sowohl alle Beziehungen zu den Pneumokokken verloren (die sich übrigens seinerzeit auch wechselseitig erweisen ließen, indem das mit diesem Stamm hergestellte Immuneserum mit den Extrakten der Pneumokokken positive Komplementbindung ergab) als auch jegliche Virulenz.

Wenn man sich überhaupt auf eine *Vorstufe* festlegen will, halte ich nach unseren heutigen Kenntnissen die Annahme eines derartigen Stammes für berechtigter als z. B. die von *Neufeld* gemachte Annahme der Untergruppen II. Hierfür lassen sich weder experimentelle Beweise erbringen, noch sprechen die statistischen Erhebungen, soweit sie hier überhaupt verwertbar sind, in diesem Sinne. Ich halte es für viel wahrscheinlicher, gerade in einem *Nichtpneumokokkus* und nicht in einem *Pneumokokkus*, sei es ein atypischer Stamm II oder ein Stamm der Gruppe IV, die *Vorstufe* der echten typisierten Pneumokokken zu suchen.

Es ist selbstverständlich, daß damit das *Problem der Autoinfektion* nicht gelöst ist. Wenn wir auch glauben, die saprophytäre Vorstufe des parasitischen Keimes in einem bestimmten Falle aufgefunden und durch den Tierversuch den Beweis erbracht zu haben, daß dieser Saprophyt tatsächlich zum Parasiten werden kann, so darf doch nicht vergessen werden, daß weder der Mechanismus dieser Umwandlung uns bekannt ist, noch auch die *Bedingungen des Tierversuches* auf die (unbekannten) der *spontanen Infektion* übertragen werden können¹⁾. Diese kennen wir

¹⁾ Der gefundene Saprophyt (Y 28) stellt überdies ja auch eine besondere Erscheinungsform unter den Saprophyten dar!

nach wie vor nicht, wir haben nur einige Anhaltspunkte, in welcher Richtung sie zu suchen sein mögen und welche Faktoren in Betracht kommen. Es soll aber auch nicht der Anschein erweckt werden, als ob wir, gestützt auf diese Beobachtungen, die Krankheitsentstehung *in jedem einzelnen Falle* auf die *Autoinfektion* zurückführen und die Möglichkeit einer *Ansteckung von außen* a limine ablehnen wollten. Das kann man selbstverständlich nicht. Es ist sehr wohl denkbar, daß ein Keim, der innerhalb des einen Organismus die typische Einstellung erworben hat, bei einem zweiten Individuum zur Infektion führen kann, vorausgesetzt, daß hier die „Disposition“ dem günstig ist. Diese ganze Fragestellung ist ja durch das *Influenzaproblem* erneut aufgerollt. Hier hat man sowohl für den Influenzabacillus wie für die mischinfizierenden Keime einen derartigen Vorgang, eine erstmalig erfolgte Anpassung und danach durch Passage erfolgte Steigerung der Virulenz angenommen und diesem Umstand die verderbliche Ausbreitung der Seuche zugeschrieben. Besonders wurde dadurch dem Erklärungsbedürfnis für die Tatsache genügt, daß die Erkrankungsform selbst einerseits so wechselnd, dann aber wieder in räumlicher oder zeitlicher Umgrenzung von oft einheitlichem Allgemeincharakter befunden wurde. An der Möglichkeit solcher Einstellung ist nicht zu zweifeln, ebensowenig, daß sie sich in direkter Ansteckung von Mensch zu Mensch bemerkbar macht und die Form der Erkrankung ganz allgemein mitbestimmt. Damit ist aber auch gesagt, daß die Fragestellung nicht: *Autoinfektion oder Ansteckung* heißen darf, sondern *Autoinfektion und Ansteckung*. Wenn also die beigebrachten Beweise geeignet sind, die Vorstellung von der Autoinfektion zu stützen, so darf daraus nicht gefolgert werden, daß damit die Möglichkeit der Ansteckung bestritten wird; ihr Zustandekommen ist aber noch ebenso ins Dunkel gehüllt wie das der Autoinfektion: für beide müssen wir noch den unbekannten Faktor der „Disposition“ in Rechnung stellen.

Der Formenkreis.

Bei den bisher besprochenen Stammindividuen war die Aufdeckung der gegenseitigen Beziehungen und die Ableitung voneinander oder aus anderen Vorstufen deshalb möglich, weil ihre *Erscheinungsform* durch die *Einwirkung* des *Wirtsorganismus* im weitesten Sinne *geregelt* wird, weil es sich eben um echte „*Typen*“ handelt, d. h. um solche, die sich aus dem unendlichen Formenreichtum der gesamten Gruppe durch ihre durch den Wirtsorganismus ihnen aufgezwungene Einstellung hervorheben. Ganz besonders gilt dies für alle Arten von Pneumokokken, in gewissem Umfange auch, wie gezeigt werden konnte, für den sog. Lentakeim und sicherlich auch für einen Teil der hämolytischen Streptokokken. Ich bin auf diese bisher absichtlich nicht näher eingegangen, weil die immunbiologische Durchforschung dieses Formenkreises noch nicht hinreichend

weit gefördert ist, daß man heute schon eine Übersicht nach ähnlichen Prinzipien wie bei den Pneumokokken zu geben in der Lage wäre. Daß aber auch hier die gleichen Grundsätze für die Entstehung der Struktur des einzelnen Stammes maßgebend sind, geht schon aus der einen unlängst erschienenen Arbeit von *Bliss* (Journ. of exp. med. 36, 5, 1922) über die Scharlachstreptokokken hervor, in der nachgewiesen werden konnte, daß die überwiegende Mehrzahl der bei Scharlach auf der entzündeten Mund-Rachenschleimhaut gezüchteten hämolytischen Stämme einem einheitlichen agglutinatorischen Typus angehörten (80%), der sich von den unter anderen Bedingungen gezüchteten Typen unterschied. Unter weitester Berücksichtigung solcher Verhältnisse wird es sicherlich in absehbarer Zeit möglich sein, auch die hämolytische „Seite“ der Streptopneumokokkengruppe nach einheitlichen Grundsätzen zu ordnen; die Statistik allein kann hier auch nichts weiter als eine Grundlage zur Weiterforschung darbieten; hierfür fehlt es ja nicht an Anfängen; ich erinnere bloß an die Arbeit von *Dochez, Avery und Lancefield* (Journ. of exp. med. 30, 1919), die unter 125 untersuchten Stämmen 85 Stämme fanden, die sich in 4 Gruppen ordnen ließen, während 40 unklassifizierbar waren; unlängst hat ferner *F. Meyer* berichtet, daß er ebenfalls eine Gruppeneinteilung in einige wenige Gruppen durchführen konnte, in der sich die Mehrzahl der untersuchten Stämme einordnen ließ. (Med. Klinik 1923. Nr. 4.)

Diesen wenigen durch bestimmte Einwirkungen fixierten Typen unserer Gruppe steht die ungeheure Anzahl *nicht fixierter* und daher auch *weder klassifizierbarer* oder im einzelnen Falle in *ihrer Genese verfolgbarer* Keime gegenüber. Wir mußten uns schon verschiedentlich mit ihnen beschäftigen, weil sie nachweislich die Ausgangsform der typisierten Keime sein konnten. Ferner ist aber auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß ein einmal typisierter Keim wieder durch irgendwelche Einwirkung auf den Stand des nichttypisierten Keimes zurück-sinken kann, mit anderen Worten, daß der parasitische Keim zum saprophytischen wird. Wir haben oben darauf hingewiesen, daß dies im allgemeinen jedenfalls bei der gewöhnlichen Plattenpassage nicht der Fall ist: alle unsere echten Pneumokokken haben ihre Eigenschaften jedenfalls in den wichtigsten Grundzügen unverändert behalten, d. h. sie sind gallelöslich, optochinempfindlich, in gewissem Umfange auch virulent geblieben, haben ihren agglutinogenen Aufbau sowie ihre Fähigkeit der Inulinzersetzung nicht verloren. Ich möchte auf Grund dieser nunmehr langjährigen Beobachtungen die von uns seinerzeit vertretene entgegengesetzte Ansicht (Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 796) korrigieren. Es scheint mir heute um vieles wahrscheinlicher, daß ebenso wie die „*Differenzierung*“ auch die „*Entdifferenzierung*“ im wesentlichen unter der *Einwirkung des Makroorganismus* vonstatten geht. Das lehren

uns die vielen Zwischenstufen der Entwicklung, die uns der Zufall in die Hand spielt.

Man hat sich daran gewöhnt, die so häufig beobachteten Erscheinungsformen grünwachsender Kokken mit unvollständiger Ausprägung der Pneumokokkenmerkmale als „atypische“ Pneumokokken zu bezeichnen¹⁾. Es ist nur notwendig, mit dieser sog. Atypie irgendeine Vorstellung zu verbinden, die über die Annahme einer nicht zu durchdringenden Regellosigkeit hinausgehen, sonst wird „atypisch“ einfach das, was man nicht in das Schema einordnen kann. Es handelt sich hier entweder um solche Keime, die nur eine Pneumokokkeneigenschaft vermissen lassen, so z. B. die Virulenz, das Inulinzersetzungsvermögen, die Gallelöslichkeit, die Schleimhüllbildung usw., oder aber man spricht auch von „atypischen“ Pneumokokken, wenn einzig und allein die Pneumokokkenform und die Wuchsart im flüssigen Medium vorhanden ist (z. B. *Wollstein* und *Benson*, zitiert nach *Clough* l. c.). Geht man so weit, so kann man nicht nur eine Reihe der von uns als Lentakeime bezeichneten Stämme hierzu rechnen, sondern auch einen wechselnd großen Prozentsatz „echter“ Saprophyten, z. B. der Mundhöhle. In Anbetracht der großen gestaltlichen Veränderungen, denen vorzugsweise die Nichtpneumokokken unterworfen sind, die erhebliche Beeinflußbarkeit durch das Nährmedium (*Schereschewsky*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1909, 49) erscheint die morphologische Betrachtungsweise als die unrationellste. In diesen Fällen halte ich aus praktischen Gründen die Bezeichnung als „atypische“ Pneumokokken für nicht mehr berechtigt. Man muß sich aber natürlich darüber irgendwie verständigen, denn gerade im Sinne unserer Vorstellungen von der Entstehung der echten sowie der atypischen Formen ist es selbstverständlich, daß es irgendeine scharfe Grenze innerhalb der Entwicklungsreihe, sei sie auf- oder absteigend, nicht geben kann, daß man nicht mit innerer Berechtigung sagen kann, wo der atypische Pneumokokkus aufhört und der saprophytische Keim beginnt.

Eine Reihe wichtiger Beispiele aus der Gruppe der *atypischen Keime* finden wir bei *Clough* (Journ. of exp. Med. 30), daselbst auch einige Lit.). Es handelt sich um solche Stämme, die von allen 3 Typenseren agglutiniert werden, also das Phänomen zeigen, das *Yoshioka* (l. c.) in künstlicher Kultur durch schädigende Einwirkungen auf echte Typen erzeugen konnte. Die Herkunft war verschieden: Lobärpneumonie, Bronchopneumonie, Bronchiektasien, Meningitis, Appendicitis und auch die normale Mundhöhle. Die einzelnen Pneumokokkeneigenschaften waren in wechselnder Zusammenstellung vertreten bzw. fehlend:

¹⁾ Manche Autoren bezeichnen als „atypisch“ mit allen Pneumokokkenmerkmalen ausgestattete Keime, die immunbiologisch von den „echten“ Typen abweichen, also die Untergruppen von Typus II sowie die ganze Gruppe IV.

„Zwei Stämme, V und Ba, ähnelten den Streptokokken darin, daß sie nicht vollständig von Galle löslich waren, Inulin nicht spalteten und in Traubenzucker-Ascites-Agar eine Präcipitation hervorriefen. Stamm T war nicht vollständig gallelöslich, hingegen waren alle anderen Reaktionen für Pneumokokken typisch“ (S. 134).

Diese Stämme waren mit Ausnahme zweier für weiße Mäuse *avirulent*, auch durch gehäufte Passagen ließ sich keine nennenswerte Steigerung der Virulenz erzielen. *Clough* ist der Ansicht, daß es sich um „primitive, relativ undifferenzierte Formen“ handelt, von denen die echten Typen möglicherweise entstanden sein könnten. Das ist gewiß denkbar; man kann sich aber auch ebensogut vorstellen, daß diese Keime, oder wenigstens ein Teil von ihnen, die Entwicklung zum echten Pneumokokkus schon durchgemacht hat, also bei graphischer Darstellung auf dem absteigenden Schenkel der Kurve, dessen Gipfel eben der echte Typus ist, einzuordnen ist. Es fehlen uns heute die Kriterien, die in jedem einzelnen Fall die Diagnose gestatten, ob es sich um einen Keim handelt, der noch kein Pneumokokkus ist oder um einen, der bereits ein Pneumokokkus war. Letzten Endes könnten ja die „atypischen“ Formen auch ohne direkte Zugehörigkeit zum Entwicklungskreis des echten Pneumokokkus unter besonderen uns noch nicht näher bekannten Umständen entstehen, obwohl dies nicht gerade wahrscheinlich ist.

Vorläufig müssen wir uns darauf beschränken, eine möglichst ausgedehnte *Kasuistik* dieser „atypischen“ Formen zu treiben und uns eine Vorstellung über ihre Bedeutung im Formenkreis der Streptopneumokokken zu gewinnen. Um ein paar Beispiele der eigenen Beobachtung zu nennen: in einem Fall von Dakryocystitis findet sich ein Pneumokokkus (Stamm 98), der bei Erhaltensein aller sonstigen Pneumokokkenmerkmale völlig avirulent ist, bei einem Fall von Otitis media (Sektion 612, 1921), wird aus dem Mittelohr ein echter Pneumokokkus gezüchtet, während sich gleichzeitig im Blut und in der Milz ein grüner Keim findet, der zwar in Diploform wächst, aber weder gallelöslich, noch optochinempfindlich und für weiße Mäuse avirulent ist, auch keine agglutinatorischen Beziehungen, weder zum eigenen Ohrstamm noch zu irgendeinem Pneumokokkentypus zeigte; hingegen war der Blut- und Milzstamm identisch. Es gelang später, diese beiden Stämme an die Maus anzupassen und mit allen Pneumokokkeneigenschaften auszustatten. Dies gelang wiederum nicht bei einem grünen Keim, der direkt aus dem Eiter einer otogenen Meningitis (1196) gezüchtet wurde: dieser Stamm wuchs in Diploform unter Trübung der Bouillon, war aber weder gallelöslich, optochinempfindlich noch aktuell oder potentiell virulent. Ähnlich verhielten sich zahlreiche aus Pleuritiden, Abscessen verschiedenster Lokalisation usw. isolierte Stämme. Diese Beobachtungen lassen sich meines Erachtens gar nicht anders erklären, als daß

wir es hier mit dem Vorgang einer *Entdifferenzierung* unter dem *Einfluß der Gegenwirkungen* des Organismus zu tun haben. Die einfache Annahme einer *primären Viridansinfektion*, die nicht selten in solchen Fällen gemacht wird (Sawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1921) gibt hingegen sicher keine befriedigende Erklärung. Auf Grund unserer Kenntnisse von den Fähigkeiten eines derartigen Keimes müssen wir es ablehnen, so schwere Veränderungen, wie eine eitrige Meningitis auf einen Keim dieser Beschaffenheit zurückzuführen. Ich kann hierauf an dieser Stelle nicht näher eingehen und muß auf die in diesem Archiv erscheinende Arbeit von Tsuda aus unserem Laboratorium hinweisen, der die verschiedenen Formen entzündlicher Reaktion bei verschiedenartigen bakteriellen Reizen mit Keimen dieser Gruppe im Mäuseexperiment studiert hat. Das angeführte Beispiel des Falles von Otitis zeigt in dem Nebeneinander von echtem Pneumokokkus am Ausgangsherd der Erkrankung und dem abgeschwächten Keim im peripheren Blut und in der Milz, daß die Annahme einer „primären“ Pneumokokkeninfektion mit sekundärer Entdifferenzierung der Keime sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat. Es liegt keine Veranlassung vor, hier nicht dieselben Möglichkeiten anzunehmen, die wir für den hämolytischen Streptokokkus erweisen konnten. So wie es dort unter den Einwirkungen des Organismus zur Entstehung des abgeschwächten Viridanskeimes kommen konnte, so kann auch hier die Gegenwirkung des Körpers die Entdifferenzierung des Pneumokokkus bewirken.

Als Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme möchte ich eine Beobachtung von Bull anführen (Journ. of exp. med. 24). Er konnte beim Studium der experimentellen Pneumokokkeninfektion des Hundes in einem Fall 9 Tage nach der Injektion aus dem Herzblut des Tieres einen in langen Ketten wachsenden völlig avirulenten Keim züchten. Eine Septicämie, die vorher bestanden hatte und von einer 4 Tage währenden schweren Meningitis begleitet war, war zur Zeit der Erhebung des Befundes bereits seit 5 Tagen abgeklungen. Ein Rückfall trat bezeichnenderweise später nicht mehr auf. Wir haben hier also einwandfrei die Herabdrückung des hochdifferenzierten Parasiten zum Keim vom Typus des gemeinen Saprophyten. Derselbe Autor berichtet übrigens über in diesem Zusammenhang sehr interessante andersartige Beeindruckungen der injizierten Keime, Entstehung von Serumfestigkeit, Beeinflussung der Agglutinabilität usw., was als ebenfalls hierher gehörig wenigstens erwähnt sei.

Bürger und Ryffenberg haben 1907 (Journ. of infect. dis.) „Beobachtungen gewisser Eigentümlichkeiten der Pneumokokken, die während des Aufenthaltes im menschlichen Organismus erworben werden“, mitgeteilt. Sie beschreiben eine Reihe von Fällen, bei denen Keime aus dem Blute gezüchtet wurden, die eine Zwischenstellung zwischen den Pneumokokken und Streptokokken einnahmen, derart, daß sie z. B. morphologisch den Pneumokokken glichen, sich hingegen in ihrem Präzipitationsvermögen gegenüber Glucose-Ascites-Agar oder in ihrer Fähigkeit, Inulin anzugreifen, wie Streptokokken verhielten. Gelegentlich wurde bei demselben Patienten bei zwei verschiedenen Blutentnahmen einmal ein „echter“ und das andere Mal ein derart beschaffener Keim gezüchtet. Diese Stämme boten noch insofern einige Besonderheiten, als sie sich zum Teil bei Tierpassagen in

echte Pneumokokken zurückverwandelten, zum Teil aber unbeeinflussbar waren und als sie bei längerer Weiterführung auf künstlichen Nährböden immer mehr ihre Pneumokokkeneigenschaften verloren und den echten (grünen) Streptokokken ähnlich wurden.

Wenn wir erst über zahlreichere nach dieser Richtung orientierte Beobachtungen verfügen, werden wir die schwierigen Verhältnisse besser durchschauen. Sie werden noch dadurch kompliziert, daß die fraglichen Keime ganz allgemein mit dem Verlust der spezifischen Einstellung, der Typisierung, und der zunehmenden Annäherung an den saprophytären Zustand auch ihre Einheitlichkeit und Invariabilität eingebüßt haben und sowohl schon gleich bei Isolierung uneinheitlich zusammengesetzt sein können oder aber bei fortgesetzter künstlicher Kultur ihre Neigung zur Variation offenbaren. *Clough* machte bei seinen Stämmen gelegentlich dieselbe Beobachtung; er meint, daß es möglich ist, daß Pneumokokken „which are less strictly parasitic and possibly less highly differentiated“ mehr zu Mutationen neigen als die „fixed types“.

Damit berühren wir ein grundsätzlich wichtiges Unterscheidungsmerkmal der *saprophytischen* und der *parasitischen* Keime. In Hinsicht hierauf habe ich bereits wiederholt die Einheitlichkeit oder Uneinheitlichkeit, die Konstanz oder Neigung zur Variantenbildung bei Besprechung der einzelnen Formen hervorgehoben. Ich erinnere daran, daß dem typischen einheitlichen „echten“ Lentakeim, der bereits von Anbeginn an uneinheitliche „atypische“ Keim gegenübergestellt wurde. Ich möchte hier nur ergänzend einige Beispiele aus unseren Untersuchungen an den Saprophyten anführen. Im allgemeinen kann ich mich auch hier auf die Ausführungen von *Yamaguti* beziehen, der die saprophytären Keime einer eingehenden Untersuchung unterzogen hat, berichte nur im speziellen das Schicksal einiger bereits mehrfach genannter Stämme.

Der Stamm Y 28, äußerlich ein echter Saprophyt, gewonnen durch Ausspatelung des Speichels, hatte, wie bereits mehrfach erwähnt, mit der Komplementbindungsmethode Beziehungen zu den Pneumokokken erkennen lassen und sich als relativ mäusevirulent erwiesen. Auch das nach mehreren Plattenpassagen hergestellte Immunserum hatte noch das Vorhandensein derartiger Beziehungen erwiesen; mit der Zeit verlor der Stamm jedoch diese Gemeinschaft mit den Pneumokokken völlig; gleichzeitig fiel der Tierversuch negativ aus; während der Stamm sonst in 2—3 Tagen jede Maus getötet hatte, blieb nun auch die Verimpfung großer Mengen erfolglos. — Der Stamm Y 19, ebenfalls ein Mundhöhlensaprophyt, zeigte bei dem ersten Komplementbindungsversuch enge Beziehungen zu den Lentastämmen; diese Eigentümlichkeit verlor sich im Laufe weiterer Passagen völlig. — Der Stamm Y 5, ein ursprünglich in Diploform unter Trübung der Bouillon wachsender Mundhöhlensaprophyt, zeigt bei der 10. innerhalb 1 Monats vorgenommenen Überimpfung von Blutplatte auf Ascitesbouillon plötzlich Wachstum in langen Ketten. Diese Beispiele mögen genügen, weitere siehe bei *Yamaguti*.

Der Vergleich mit den Verhältnissen bei der *Typhus-Coli*-Gruppe liegt nahe. *Yamaguti* ist hierauf näher eingegangen. Der extremen

Invariabilität des Typhuskeimes steht die *extreme Variabilität des Colikeimes* gegenüber (*van Loghem*, Variabilität und Parasitismus, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 83, H. 6), d. h. auch hier ist der *Saprophyt variabel*, der *Parasit invariabel*. Ich brauche hier nicht noch einmal darauf einzugehen, wie sich diese Vorstellung unserer Gesamtvorstellung vom Wesen des parasitischen und des saprophytischen Keimes einfügt.

Nach allem muß der Versuch einer *immunbiologischen Klassifizierung*, ja jeder Klassifizierung sowohl der *atypischen* Pneumokokken wie der echten *saprophytären* Keime von vornherein zur Erfolglosigkeit verurteilt sein. Gewiß finden sich zufällig Übereinstimmungen im antigenen Aufbau, vielleicht auch völlige Identitäten, aber bei der mangelhaften Fixierung dieser Eigenschaften, bei der leichten Empfänglichkeit gegen jegliche äußeren Einflüsse und der dem Keim innewohnenden Neigung zur Variation entgleitet der Stamm dem Beobachter unter den Händen und entzieht sich der Einordnung.

In welchem Umfange die Gesamtheit der saprophytischen grünen Keime in den Entwicklungsgang der parasitischen Keime einzureihen ist, sei es als Ausgangs- oder Endpunkt, ist heute noch nicht zu sagen. Wenn wir gelegentlich Keime saprophytären Charakters finden konnten, die wir auf Grund der Analyse als Vorstufen der echten Pneumokokken anzusprechen geneigt waren, auch wiederum derartig beschaffenen Keimen begegnen, wie in dem geschilderten Experiment von *Bull*, die höchstwahrscheinlich einmal ein Pneumokokkenstadium durchlaufen haben, so bleibt zu bedenken, daß diese Befunde höchst vereinzelt sind, daß neben einigen wenigen „anpaßbaren“ Saprophyten die Mehrzahl derartiger Keime steht, die mit keinem Mittel zur Annahme des parasitischen Zustandes gedrängt werden können. Dies zwingt uns, den saprophytären Keimen doch mehr Beachtung zu schenken, als bisher üblich und sie nicht summarisch abzutun, sondern ebenfalls, so mühsam es ist, die Individualanalyse durchzuführen; dann wird man auch bei ihnen auf wichtige von der Masse abweichende Erscheinungsformen stoßen und unsere Vorstellung des ganzen Formenkreises an Inhalt gewinnen.

Der Anschluß des hämolytischen Formenkreises an den „grünen“ wurde bereits mehrfach erwähnt. In der Frage der Umwandlung der hämolytischen in die Viridansform sind wir inzwischen über die ja verschiedentlich — zuletzt von *Hintze und Kühne* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 88) — bestätigten Umwandlungen mittels des tierischen Organismus hinausgekommen und zu übersichtlicheren Versuchsanordnungen gelangt. *Kuczynski* konnte zeigen (Vorl. Mitt., Klin. Wochenschr. 1922, S. 1413) daß man *in vitro* mit verseiften Myelinen als Basis unter Zusatz

kleinster Mengen von Peptiden, Maltose oder Serum für eine Anzahl hämolytischer Keime — und zwar für jeden gesondert — ein Optimum oder besser ein Minimum an Nährmaterial ausfindig machen kann, bei dem zwar noch ein Angehen der Kultur erfolgt, aber jener partielle Hungerzustand erzeugt wird, der gerade für die Entstehung und Behauptung des Viridansphänomens wichtig ist; der ursprünglich eingesäte hämolytische Keim verlor vorübergehend oder auch dauernd seine hämolytischen Eigenschaften und sank zum Viridans herab.

Ob allerdings der in vitro oder in vivo aus dem Haemolyticus zum Viridans umgewandelte Keim seinerseits wieder als Glied des Pneumokokkenkreises aufzufassen ist, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Bis jetzt hatte es den Anschein, als ob die Beeinträchtigung der Funktionen stets so erheblich war, daß auch die Fähigkeit der Anpassung an den tierischen Organismus unter Ausbildung der Pneumokokkenform verloren war. Es ist bisher auf keine Weise gelungen, einen derartigen Keim, der stets in Diploform wächst, galleunlöslich, optochinunempfindlich, Inulin nicht spaltend usw. ist, auch nur eine nennenswerte Virulenz für die weiße Maus zu verleihen. Möglicherweise führt hier eine Verbesserung der Technik weiter. Das Urteil: „anpaßbar“ oder „nicht anpaßbar“ ist doch nur mit der Reservatio mentalis: „nach Maßgabe der uns heute zur Verfügung stehenden Technik“ zu bewerten. Vielleicht haben wir aber in diesen Formen tatsächlich so starke Schädigungszustände vor uns, daß jegliche auch potentielle Virulenz fehlt. Vielleicht kommt es auch bei den genannten Umwandlungsversuchen zu uns noch nicht bekannten Zwischenstufen, die zwar nicht wie der Pseudoviridans nach kurzer Plattenpassage wieder zur hämolytischen Wuchsform zurückschlagen, aber noch die Fähigkeit zur Anpassung unter Beibehaltung der Charaktere als grüner Stamm besitzen. An der Beantwortung dieser Frage hängt ja letzten Endes auch das Problem des Lentakeimes.

So finden sich allenthalben Lücken unserer Kenntnisse. Wir hoffen, daß die weitere Forschung, durch die vorliegenden Untersuchungen angeregt, die hier zutage liegenden Probleme von neuem angreift und klärt. Wir selbst halten es für eines der wichtigsten Ergebnisse, festgestellt zu haben, daß die große Gruppe der Streptopneumokokken von den reinsten Saprophyten bis zu den echten Parasiten trotz aller Verschiedenheiten der Erscheinungsform insofern zusammenhängt, als sich nicht nur allenthalben Übergänge finden lassen, sondern es auch gelingt, die naturgegebenen Phänotypen experimentell nachzubilden und in ihrem Wesen zu analysieren. Damit haben wir erneut einer alten Forderung von *Lubarsch*, der stets die Einheitlichkeit der ganzen Gruppe betont hat, Genüge geleistet.

Wir legen ferner gewissen Wert auf die Feststellung der immunbiologischen Beziehungen äußerlich differenter Keime. Die Methode der Komplementbindung gestattet uns, über die Methode der Agglutination hinaus Gruppencharaktere festzulegen, die scheinbar saprophytische Keime in enge Beziehung zu den parasitischen Keimen zu rücken imstande sind. Hier haben sich wichtige Rückschlüsse auf die gegenseitige Bewertung beider immunbiologischer Methoden einerseits und die Beziehung immunbiologischer Phänomene zum Wirtsorganismus andererseits ziehen lassen.

An einer neuen *Klassifizierung* ist uns nichts gelegen. Das Bacterium ist nur insoweit Gegenstand unserer Untersuchung, als sein Zustand Rückschlüsse auf das Infektionsgeschehen zuläßt, als wir daraus eine Bereicherung unserer Vorstellungen der *Infektionskrankheit* erwarten können. „*Erst dann, wenn wir uns über alle Einzelheiten des Kampfes zwischen Zellen und Bakterien klar geworden sind, wenn wir wissen, wie die Bakterien auf die Zellen wirken, ob mechanisch oder chemisch, d. h. durch bestimmte Gifte, wenn wir wissen, wie sich die Zellen dagegen wehren, werden wir die Pathogenie der Infektionskrankheiten verstehen.*“ (Virchow.)
