

XII.

Über die Involutionsformen des Gonokokkus Neisser und ihre Rolle als intraepitheliale Zellparasiten.

(Aus dem Königl. Anatomisch-Biologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Prof. Dr. Hans Herzog, Berlin

(Hierzu Taf. III, IV u. 7 Textfiguren.)

A. Einleitung.

Die vom Verf. in Hinsicht auf die Ätiologie des Trachoms in Budapest und Triest (1909, 1910) angestellten Untersuchungen (vgl. die diesbezüglichen vorläufigen Mitteilungen ^{1, 2, 3, 4}) führten bei den Bemühungen um die Analyse der biologischen Natur und Stellung des von v. Prowazek in die von ihm aufgestellte Gruppe der Chlamydozoen eingereihten Trachomerregers zu der Feststellung, einmal daß der Gonokokkus auf gewissen Stadien der Kultivierung besondere, durch einen bestimmten morphologischen Habitus gekennzeichnete Involutionsformen bildet, sodann, daß mit diesen Organismenformen morphologisch-identische Keimelemente auch klinisch in Fällen von gonoblennorrhöischer Konjunktivitis in Abstrichpräparaten von der erkrankten Schleimhaut anzutreffen sind, und daß schließlich gleichartige Keimformen auch experimentell auf der lebenden normalen Konjunktivalschleimhaut durch Verimpfung reinkultivierter normaler Gonokokkenkeime zur Entstehung zu bringen sind, wobei sie im Falle der Einlagerung in das Protoplasma von Konjunktivalepithelien entweder sich in regellos zerstreuter Anordnung befinden oder zusammenhängende Zoogloënmassen formieren, nach Art der epithelialen Zelleinschlüsse, wie sie erstmalig von Halberstädter und von Prowazek ⁵ als ätiologisches Substrat des Trachoms beschrieben sind.

Auf die Bedeutung und die Beziehungen dieser Feststellungen zur Ätiologie des Trachoms soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, beziehungsweise nicht das Hauptgewicht gelegt werden.

Die vorliegenden Darlegungen sollen vielmehr in Anlehnung an die Beobachtungen früherer Untersucher, insbesondere Wertheims, einer weiteren Freilegung des Problems des Gonokokkus Neisser in biologischer, pathogenetischer und klinischer Hinsicht gewidmet sein. Bumm ⁶ hat die hier in Betracht kommenden Richtlinien bereits im Jahre 1897 klar vorgezeichnet:

„Wenn auch heute die Gonorrhoe zu denjenigen Erkrankungen des Menschen gehört deren parasitärer Ursprung am allersichersten erwiesen ist, so ist doch die Biologie des Gonokokkus noch in mancher Beziehung dunkel. So wissen wir z. B. über einen etwaigen Virulenzwechsel, wie er bei vielen anderen pathogenen

Bakterien vorkommt, beim Gonokokkus nur sehr wenig. Hier hätten weitere Experimente einzusetzen.“

Es handelt sich hier in der Tat um das Punctum saliens der Gonorrhoelehre, insonderheit mit Rücksicht auf denjenigen Standpunkt der Virulenzfrage, wie er durch die Neisser'sche Schule bis zum heutigen Tage allgemein festgelegt ist. Es sind seit der Zeit, die man als klassische Periode der Gonorrhoe-forschung bezeichnen möchte, in welcher die Grundlagen der Gonorrhoelehre durch Neisser, Bumm, Wertheim, Finger und Jadassohn aufgebaut sind, keine nennenswerten Fortschritte, wenn man von gewissen Feststellungen bezüglich des kulturellen Verhaltens (Thalmann, Urban), sowie bezüglich der speziellen Art der Giftwirkung des Gonokokkus (Nicolaÿsen, de Christmaas, Kraus und Grósz, v. Wassermann) absieht, zu verzeichnen.

Und das aus schwerwiegenden Gründen:

Einmal wegen der Schwierigkeit der kulturellen Technik. Weder Fingers nach höchst interessanten Prinzipien zusammengesetzter Harnagar, noch Wertheims Rinderblutserumagar, noch v. Wassermanns Nährgemisch haben neben den Nährböden, in denen nach E. Wertheims Prinzipien natives menschliches Blutserum als wichtigster Bestandteil (neben dem Pepton) zur Verwendung gelangt, sich auf die Dauer Geltung verschaffen können. Über die allgemeine Brauchbarkeit von Králs Gonokokkennährboden⁷, mit Rinderblutserum, bei dessen Verwendung in Form von Dauerplatten erst nach 3—4 Monaten die Entwicklung einer vierten Generation erfolgte — eine Erscheinung, wie sie Král bei keinem anderen Mikroorganismus, von welchem sich manche in seinen Dauerkulturen bis 6 Jahre lang lebensfähig erhalten, hat beobachten können — sind seither nähere Erfahrungen nicht bekannt geworden, obwohl derselbe entschieden, da es sich um einen durch Kochen effektiv sterilisierbaren Nährboden handelt, einen wesentlichen technischen Fortschritt darstellt.

Man ist also nach wie vor, besonders wenn es sich um die kulturelle Verimpfung von spärlichen, mehr oder weniger involvierten Keimen und um protrahierte Kultivierungen, wie sie im Sinne der Bumm'schen Forderung (vgl. oben) liegen, darauf angewiesen, maximal empfindliche und dieserhalb mit unverändertem menschlichen Serum versetzte Nährböden in der Originalform Wertheims oder in der Modifikation nach Kiefer zu verwenden. Zu der Schwierigkeit der fortlaufenden Beschaffung von geeignetem, insbesondere nicht zu stark alkalischem (Finger), menschlichem Blutserum tritt als weiteres erschwerendes Moment hinzu, daß eine zweifelsfreie Sterilisierung des Wertheim agars unmöglich ist und infolgedessen von der Entnahme des Blutes bis zum Gießen der Platte oder dem Füllen der Röhren mit absoluter Asepsis vorgegangen werden muß, wodurch eine derartig exakte und subtile Technik erforderlich wird, wie sie nur ganz außergewöhnlich geschulten Laboratoriums- und sonstigen Hilfskräften zur Verfügung steht. Die Fülle und Größe dieser Schwierigkeiten erhellt wohl am

besten daraus, daß immer wieder neue Nährböden als angeblich mit dem Wert - heim agar gleichwertig empfohlen werden.

Der Hauptgrund für die Stagnation der Gonorrhoelehre seit etwa einem Dezennium ist jedoch wohl zweifellos darin zu erblicken, daß, entsprechend den eigenartigen Pathogenitätsverhältnissen des Gonokokkus, als brauchbares Objekt für experimentelle Impfungen im allgemeinen ausschließlich nur der menschliche Körper in Betracht kommt. Die Zeiten nun, in denen es zahlreichen Forschern möglich war, zwecks Förderung der Gonorrhoeforschung Impfungen am Menschen vorzunehmen, Versuche, auf denen der Bau der heutigen Gonorrhoelehre der Hauptsache nach sich gründet, sind heute vorüber. Das soziale Gewissen, von einer allenthalben wachsenden Presse geschärft, ist heute in diesem Punkte — im Gegensatz zu der Leichtherzigkeit, mit der im sexuellen Verkehr eine Gonorrhoe aquiriert und übertragen wird — in dem Maße empfindlich, daß eine Impfung mit lebenden Gonokokken am Menschen auch bei erteilter Einwilligung selbst dann nicht rätlich erscheinen dürfte, wenn es sich darum handelt, eine bereits bestehende gonorrhoeische Infektion wegen ihres torpiden Verlaufes damit zur Ausheilung zu bringen, also etwa in der Art vorzugehen, wie es noch Finger bei seinen umfassenden Versuchen tun konnte. Die Berechtigung eines rigoroseren Standpunktes ist allerdings insofern zuzugeben, als inzwischen unsere Anschauungen über die Gefährlichkeit des Gonokokkus eine erhebliche, täglich zunehmende Erweiterung erfahren haben.

Unter anscheinend ausnahmsweise günstig liegenden Verhältnissen konnte Verfasser in zwei Fällen, und zwar einmal auf die Konjunktiva eines Anophthalmus, im zweiten Fall auf die Konjunktiva eines völlig erblindeten Auges je eine Inokulation mit lebenden, rein kultivierten Gonokokken vornehmen. In beiden Fällen entstanden derartige Schwierigkeiten, daß der erste Impffall von vornherein mit dem Manifestwerden des Impfeffektes für eine wissenschaftliche Verwertung ausschied. während in dem zweiten Fall eine erschöpfendere Beobachtung des Krankheitsbildes in klinischer, pathologisch-anatomischer und bakteriologischer Hinsicht nur bis etwa zum Ablauf der dritten Krankheitswoche möglich war. Immerhin reichte diese kurze Beobachtungszeit aus, um zu der im Sinne der Fragestellung des Impffexperimentes erstrebten Erkenntnis zu führen, daß der Mikrooccus gonorrhoeae (Flügge) ebenso wie auf der Kultur, so auch auf der lebenden Schleimhaut die gleichen involvierten Formen bildet.

Die damals per tot discrimina rerum gewonnenen Resultate sollen nunmehr ausführlicher, als es bisher aus äußeren Gründen an anderer Stelle geschehen konnte, vorgelegt und durch weitere Beobachtungen gelegentlich der seither im hiesigen Königl. Anatomisch-Biologischen Institut (Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. O. Hertwig) fortgesetzten Untersuchungen ergänzt werden. Zuvor erscheint es jedoch unerläßlich, den gegenwärtigen Stand der Virulenzfrage des Gonokokkus N. zu präzisieren.

B. Zur Frage der Virulenzschwankungen des Gonokokkus und zur Klinik der chronischen Gonorrhoe.

Bekanntlich gelangte A. Neisser schon sehr bald nach der Bekanntgabe seiner fundamentalen Entdeckung zu der Aufstellung des Satzes, daß eine Verminderung der Virulenz des im lebenden Körper angesiedelten Gonokokkus auch bei noch so langem, selbst jahrelangem Bestehen der Gonorrhoe nicht existiere. An diesem Standpunkt änderte sich nichts, als es B u m m ³⁴ erstmalig gelungen war, Reinkulturen des Gonokokkus zu züchten und hierbei das Vorkommen der regressiven Metamorphose (vgl. weiter unten) der Kokken festzustellen, aus welcher man auch das ganz allgemeine Vorkommen einer parallel gehenden Abschwächung der Virulenz hätte folgern können. Gegen die Zulässigkeit einer solchen Schlußfolgerung wäre auch an sich nichts weiter einzuwenden gewesen:

„Durch umfangreiche Versuche, welche S m i r n o w in dem Institut von F l ü g g e angestellt hat, hat sich als ziemlich allgemein zutreffend die Tatsache herausgestellt, daß der Verlust der Virulenz mit einer allgemeinen D e g e n e r a t i o n des betreffenden Bakterienstammes verbunden ist.“ (Günther.)

Das — mit dem Vorhandensein von Involutionsformen an sich kontrastierende — Aufkommen und die Behauptung des Neisserschen Standpunktes war und ist jedoch vollkommen zu verstehen. War derselbe doch nicht an der Hand theoretischer Spekulationen ausgeklügelt, sondern auf den realen Boden klinischer Tatsachen gegründet. Diese lehrten, daß auch bei noch solange bestehender gonorrhöischer Infektion, und zwar auch bei chronischem, oder selbst gar völlig symptomlosen Verlauf bei der Übertragung derselben auf ein neues Individuum im allgemeinen die Neuinfektion stets einen akuten Charakter aufweist und sich in nichts von einer Gonorrhoe unterscheidet, die von einer frischen akuten Gonorrhoe übertragen ist. Aus dieser fundamentalen Tatsache mußte man — anscheinend — folgerichtig schließen, daß die Gonokokken des ersterkrankten Falles, und mochte dessen Tripper auch noch solange bestanden haben und auch noch so milde und unscheinbare Formen angenommen haben, ihre volle ursprüngliche Virulenz bewahrt hatten. Damit wurden alle anders lautenden Thesen — „ein akuter Tripper erzeugt einen akuten, ein chronischer einen chronischen Tripper“ (L a s s a r), „der verschiedene Verlauf des Trippers ist bedingt durch eine Verschiedenartigkeit des Virulenzgrades der Gonokokken“ (C a s p a r y), „daß wohl für die Bösartigkeit des ganzen Prozesses auch eine wechselnde Virulenz der Gonokokken in Frage kommt, füge ich hier nur kurz an“ (T o u t o n ¹⁸), „es gibt ein Virus der akuten und ein solches der chronischen Gonorrhoe, das letztere ist für Frauen viel gefährlicher, als das erstere“ (M a r t i n ⁸⁵), „eine langdauernde Inkubation bei Blennorrhoe ist durch Infektion mit schwach virulenten Gonokokken zu erklären“ (P. R i c h t e r ⁸) — als abwegig zurückgewiesen.

Allein es gab doch neben klinischen Beobachtungen, welche der Allgemeingültigkeit des Neisser'schen Dogmas ohne weiteres entsprachen, wiederum auch andere, die an sich einer doppelten Deutung fähig waren.

So konnte z. B. die Ursache für die nicht allzu selten zu beobachtende Verlängerung des sog. Inkubationsstadiums in verschiedenen Momenten gefunden werden.

In Berücksichtigung des die Annahme eines Inkubationsstadiums im gewöhnlichen Sinne ablehnenden Standpunktes B u m m s — es erscheint in der Tat durchaus problematisch, ob der Beginn der Erkrankung mit dem Moment des Hervorquellens des ersten Sekrettropfens gleichzusetzen ist — möge als Inkubationsstadium vorläufig ohne jede Präjudizierung lediglich das zeitliche Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Infektion und dem Manifestwerden des Eiterflusses bezeichnet werden. In diesem Sinne sind Inkubationsstadien von einer Dauer bis zu 20 Tagen und mehr (L a n z) — der einzige in der Literatur mitgeteilte Fall von einer etwa 5 Monate langen Inkubationsdauer, erscheint in seiner Deutung durchaus zweifelhaft, es scheint hier mehr eine sekundäre Urethralinfektion, ausgehend von einer primären, vor 5 Monaten erfolgten Infektion eines paraurethralen Ganges vorzuliegen — beobachtet. In den Fällen von erheblich gegen die Norm protrahierter Inkubation könnte man nun in der Tat, falls man nur auf die aus den klinischen Beobachtungen resultierenden Argumente angewiesen wäre, im Zweifel sein, ob entweder eine Infektion mit nur schwach virulenten Gonokokken den Beginn der Schleimhauteiterung verzögert hat (P. Richter⁸), oder ob die Verzögerung durch eine erhöhte Resistenz des infizierten Individuums, bzw. durch eine relative Unempfindlichkeit desselben gegen eine Infektion mit vollvirulenten Keimen zustande gekommen ist. Die gleichen beiden Deutungsmöglichkeiten sind an sich in denjenigen Fällen gegeben, bei denen die Inkubationsdauer zwar nicht verzögert ist, welche jedoch von vornherein auffallend milde, mit geringen Reizerscheinungen, mit mehr oder weniger minimaler Sekretion und spärlichem Gonokokkenbefund verlaufen, also in denjenigen Fällen, die nach J a d a s s o h n ¹⁰ in Wahrheit und allein als Fälle von chronischem Tripper zu bezeichnen sind¹). Das wenn auch spärliche, so doch bestimmte positive Vorkommen solcher Fälle von echter chroni-

¹) Da nachstehend noch mehrfach auf den Begriff des chronischen Trippers zurückzukommen ist, ist es wichtig, auf die hier bestehenden Differenzen in der Terminologie hinzuweisen. Nach J a d a s s o h n ist es unrichtig, eine langdauernde Trippererkrankung lediglich wegen ihrer langen Dauer als chronischen Tripper zu bezeichnen. Im Gegensatz zu den oben charakterisierten Fällen von wirklich chronischem Tripper werden nach diesem Autor viele Fälle fälschlich als chronische Tripper benannt, die weiter nichts anderes sind, wie einfach protrahierte und häufig rezidivierende akute Tripper. Im Gegensatz dazu handelt es sich nach F i n g e r ⁹ bei einem chronischen Tripper um eine Erkrankungsform, die eine „Äternisierung des mukös purulenten Terminalstadiums der akuten Urethritis“ darstellt.

scher Gonorrhoe im Sinne J a d a s s o h n s wird ausdrücklich zugegeben. Die Mitteilungen J a d a s s o h n s diesbezüglich lauten ¹⁰:

„Die Frage, ob es eine von vornherein chronisch verlaufende Gonorrhoe gibt, wird von den einen (V e r c h é r e, la blennorrhagie chez la femme, 1894, I, p. 112; S ä n g e r, Verhandl. d. Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, 1896 II, p. 177) bejaht, von den anderen (B u m m, ebenda, p. 443 und N e i s s e r (ebenda, p. 185) verneint. Neisser hat aber anerkannt, daß es ganz spärliche Fälle gibt Ich besitze in meinen Notizen zwei Beobachtungen glaubwürdiger, gebildeter Patienten, die längere Zeit nach dem infizierenden Koitus mit minimalen Entzündungserscheinungen und spärlichen Gonokokken zur Beobachtung kamen.“

F i n g e r ⁹ präzisiert seinen Standpunkt diesbezüglich in folgender Weise:

„Wir erwähnten oben, daß torpide, subakute Blennorrhoen zum Übergang in das chronische Stadium besonders hinneigen. Andererseits wissen wir aus der Symptomatologie der akuten Urethritis, daß diese bei kachektischen, torpiden, skrophulösen und phthisischen Individuen stets einen mehr torpiden, subakuten protrahierten Verlauf annimmt, und so liegt in diesen konstitutionellen Anomalien häufig die Veranlassung der Entstehung chronischer Urethritis. Auf eine Tatsache möchte ich nur noch hinweisen, auf die Tatsache, daß die Gonokokken bei ihrem lange dauernden Aufenthalt auf der Schleimhaut eine Abschwächung zu erleiden pflegen. Wenigstens ist von mehreren Seiten, so von N o e g g e r a t h (1872), M i l t o n (1876), S c h w a r t z (1886) darauf hingewiesen worden, daß Frauen von der chronischen Gonorrhoe ihrer Männer wieder mit chronisch verlaufender und nur in den seltensten Fällen mit akut auftretender Blennorrhoe infiziert werden. Ebenso liegen Beobachtungen vor von G a l t i é (1869) und anderen, daß auch Männer von der chronischen Gonorrhoe einer Frau mit a priori chronisch oder subakut verlaufenden Gonorrhoen infiziert werden. Eine Tatsache, die mir nach eigenen einwandfreien Beobachtungen ganz zweifellos ist, und die auch J a d a s s o h n (1898) bestätigt (S. 173).“

Wie man sieht, so ist man also auch in den zwar spärlichen, jedoch zweifellos vorkommenden Fällen von gonorrhöischer Infektion, die von vornherein unter dem Bilde einer chronischen Gonorrhoe auftritt, vor die Frage gestellt, ob dieser chronische Charakter durch eine Abschwächung der Virulenz oder durch gewisse Besonderheiten des Patienten — erhöhte Resistenz oder verminderte Reaktionsfähigkeit des Organismus desselben auf Grund gleichzeitig bestehender Dyskrasien bedingt ist.

Hier sind es nun die Argumente und experimentellen Ergebnisse von E. W e r t h e i m, welche die Gegner des Neisserschen Lehrsatzes, soweit sie sich bei der Annahme einer schwankenden Virulenz auf die Tatsache des Vorkommens eines verlängerten Inkubationsstadiums sowie des Vorkommens von vornherein chronisch verlaufenden Gonorrhoen stützten, einstweilen völlig zum Verstummen brachten ¹¹:

„Es ist eine oft aufgeworfene Behauptung, daß die chronische Gonorrhoe beim Weibe chronisch, in schleichender Weise einsetzen könne, und daß das besonders der Fall sei, wenn der Ehegatte mit chronischer Gonorrhoe behaftet in die Ehe eintrete. Auch Fritsch ist der Ansicht, daß es sich wenigstens nach der klinischen Beobachtung nicht leugnen lasse, daß ein chronischer Tripper infolge Abschwächung der Virulenz wiederum einen chronischen Tripper bei der Frau ohne schwere Symptome erzeugen könne. Neisser selbst indes hält die Behauptung, daß chronische Gonorrhoe wiederum chronische Gonorrhoe erzeuge, für absolut unerwiesen und will die scheinbar chronischen Gonorrhoeen, die von Infektionen von chronischen Fällen herrühren sollen, zurückführen auf Beobachtungsfehler. Dieser Ansicht Neissers möchte ich mich vollständig anschließen.“

W. führt nun folgendes Experiment ins Feld: Von einem 2 Jahre alten Harnröhrentripper eines Kollegen werden Gonokokken in Reinkultur gezüchtet. Die Kokken werden nun erstens 7 mal auf die kranke Urethra rückgeimpft; die Rückimpfung bleibt jedoch stets reaktionslos; zweitens wird mit denselben Kokken eine andere normale und gesunde Urethra geimpft; hier mit dem Effekt des Entstehens einer akuten typischen Urethritis gonorrhoeica.

W. schließt hieraus: „Die Gonokokken der 2 Jahre alten Gonorrhoe hatten also an Virulenz nicht das geringste eingebüßt, denn auf eine andere Urethra übertragen, erzeugten sie einen akuten gonorrhoeischen Prozeß von großer Intensität und typischer Dauer. Es fällt mir nicht ein, aus diesem einzigen Experimente den Satz zu folgern, daß bei der chronischen Gonorrhoe eine Virulenzabschwächung niemals zustande kommt; ich habe aber schon oben auseinandergesetzt, daß eine schleichend einsetzende Gonorrhoe beim Weibe absolut nicht erwiesen ist, und zu erklären versucht, wie man dazu kommt, eine solche anzunehmen. Beim Manne sind solche schleichend einsetzende Gonorrhoeen nicht bekannt, weil hier die Krankheit dem Betroffenen sofort auffällig wird. Daß es milde verlaufende Gonorrhoeen auch beim Manne gibt, ist allgemein bekannt, man darf aber solche milde Gonorrhoeen nicht als schleichend einsetzende bezeichnen; sie treten vielmehr ebenso akut auf, wie irgendeine andere Gonorrhoe. Der milde Verlauf ist wohl bedingt durch eine gewisse individuelle Resistenz. Aus alledem scheint zu folgen, daß die Gonokokken eine Virulenzabschwächung nicht erleiden, solange sie im menschlichen Körper hausen. Daß bei künstlicher Züchtung eine solche zustande kommt, ist gewiß nicht von der Hand zu weisen, wenn auch die von mir schon vor 3 Jahren erhobene Tatsache, daß eine Gonokokkenkultur von 27 Tagen noch vollvirulent war, darauf hinweist, daß ein Virulenzverlust auch bei künstlicher Züchtung nicht leicht eintritt.“

Hieran schließt sich ein zweites denkwürdiges Experiment Wertheims an, bestehend in einer Rückimpfung von der experimentell (durch Impfung von der von dem Erstfalle angelegten Reinkultur) erzeugten akuten Gonorrhoe eines zweiten Individuums auf die chronische Ausgangsgonorrhoe (2 Jahre alte Gonorrhoe

des Kollegen), und zwar nun dieses Mal mit dem Effekt einer deutlichen Exazerbation des Trippers.

Wertheim argumentiert nun hier wie folgt:

„Nicht daß sie (die Gonokokken) virulenter geworden seien. Virulent waren sie auch früher in vollem Grade, denn sie waren ja imstande, einen akuten gonorrhoeischen Prozeß von typischem Verlauf zu erzeugen.“ Es handelt sich hier vielmehr darum, daß sie durch Impfung auf ein zweites Individuum „dem Mutterboden entfremdet“ waren.

Dieser Auffassung Wertheims schloß sich auch Bumm⁶ in vollem Umfange an:

„Mir ist aufgefallen, daß die Reinkultur (vom Verf. gesperrt) eines Gonokokkus, welche nach 20 maliger Übertragung auf frischen Nährboden eine heftige Gonorrhoe erzeugte, nach weiterer Fortzüchtung auf menschlichem Blutserum und nochmals 30 maliger Übertragung nur mehr eine sehr leichte, rasch und ohne Behandlung vorübergehende Schleimhautentzündung bewirkte. Ein einziges solches Experiment will freilich nicht viel heißen, es legt aber doch den Gedanken nahe, daß es durch längeres Fortzüchten auf toten Nährböden gelingen könnte, den Gonokokkus ganz zu entgiften und so wieder zu dem zu machen, was er einstmals war, bevor er sich dem Menschengeschlechte in so verderblicher Weise anpaßte.“

„Auf oder in der Schleimhaut des Körpers weiter gewachsen (vom Verf. gesperrt), behält der Gonokokkus jedenfalls seine volle Virulenz für gesunde Schleimhäute anderer Individuen unbegrenzt lange Zeit. Der beste und zugleich ein sehr häufig zu beobachtender Beweis dafür ist die heftige Entzündung der Konjunktiva Neugeborener, welche während oder nach der Geburt mit gonorrhoeischem Genitalsekret der Mutter infiziert werden. Diese haben oft viele Jahre vorher ihre Gonorrhoe erworben, während der Schwangerschaft ist kaum etwas vom Gonokokkus zu bemerken. Erst die Vermehrung der Sekretion unter der Geburt und im Wochenbett bringt die alten Kokkenherde zu neuer Entwicklung, und sie erweisen sich dann ebenso virulent wie diejenigen einer ganz akuten Gonorrhoe (vom Verf. gesperrt). Die mehrfach geäußerte Ansicht, daß chronische Gonorrhoeen, d. h. nur schleichend einsetzende, subakut verlaufende Entzündungen erzeugen, hat deshalb nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich.“

Es wurde damit zu einem festen Axiom, daß eine Virulenzschwächung bei dem Gonokokkus nicht vorkommt.

Entsprechend konnte Scholtz¹² im Sinne der Neisserschen Schule im Jahre 1901 in der Kontroverse gegen Leven mit aller Bestimmtheit erklären:

„Durch Abschwächung oder Verlust der Virulenz der Gonokokken die geringe Infektiosität derartiger Filamente erklären zu wollen, wäre völlig grundlos, zumal

wir von einem derartigen Verlust der Virulenz der Gonokokken gar nichts wissen.“

Bemerkenswert ist bei aller sonstigen Übereinstimmung die aus obigem hervorgehende Differenz zwischen der Auffassung B u m m s und derjenigen von Wertheim. B u m m gibt hiernach die Möglichkeit einer Abschwächung der Virulenz bei der Züchtung auf totem Nährboden ausdrücklich zu und reserviert die Konservierung der Virulenz nur für das Wachstum auf lebendem Nährboden.

Nach Wertheim dagegen (Aszendierende Gonorrhoe beim Weibe, 13, 1892) bleibt die Virulenz auch bei künstlicher Kultivierung in den weitesten Grenzen unverändert erhalten.

„Auch die Virulenz geht durch die Züchtung außerhalb des menschlichen Organismus keineswegs rasch verloren, wie sich aus folgendem Impfversuch ergibt: Es ergab sich aus diesem Impfversuche, daß eine 27 Tage, also 4 Wochen alte Gonokokkenentzündung noch ihre volle Virulenz bewahrt hatte.“

Und weiter an anderer Stelle (14, 1899):

„Nach allem, was wir aber über die Virulenz der Gonokokken wissen, scheint eine Virulenzabschwächung gar nicht vorzukommen.“

Auf den sich hieran anschließenden außerordentlich wichtigen Nachsatz wird noch weiter unter zurückzukommen sein. Unter Festhaltung des durch die bisherigen klinischen und experimentellen Ermittlungen gegebenen Standpunktes, jedoch unter Einführung eines neuen Gesichtspunktes, gelangt nun J a d a s s o h n¹⁰, auf der von B u m m⁶ entdeckten Tatsache des Vorkommens einer lokalen Zellimmunität fußend, zu einer etwas anderen Formulierung der Virulenzthese, durch welche auch der von E. Wertheim eingeführte Faktor der „Gewöhnung“ begrifflich schärfer umgrenzt, dem Verständnis nähergerückt werden soll (10, 1898). Zunächst betont auch J a d a s s o h n wiederum: „Wir wissen nichts von einem Verlust oder einer Abschwächung der Infektiosität eines gonorrhoeischen Prozesses, solange noch Gonokokken bei ihm nachzuweisen . . .“

Im Sinne der späteren Ausführungen des Verfassers muß hier vorwegnehmend gefragt werden, was hierbei unter Gonokokken verstanden sein will, ob hierin auch die Involutionsformen mit einbegriffen sind.

Weiterhin gibt jedoch J a d a s s o h n dem — oben angeführten — Impfexperimente Wertheims eine bedeutungsvolle, von anderer Seite noch nicht aufgetauchte Deutung und gelangt damit und an der Hand weiterer eigener Experimente zu einer erweiterten und umgeformten Fassung des Virulenzproblems. Bei der fundamentalen Bedeutung, welche die Deduktionen J a d a s s o h n s ganz allgemein gewonnen haben, und da auf dieselben nachstehend noch eingehend und wiederholt zurückzukommen sein wird, erscheint es unerlässlich, dieselben in extenso, z. T. verbo tenus wiederzugeben:

„Wie andere Infektionserreger, so können die Mikroorganismen der Gonorrhoe dadurch, daß sie immer in demselben, wenn auch stets erneuten, doch qualitativ

sich relativ gleichbleibenden Nährboden wachsen, an Virulenz einbüßen. Wertheim hat zwar aus seinem bekannten Versuch geschlossen, daß die Gonokokken in ihrer Virulenz ganz unbeeinträchtigt bleiben — auch bei ganz chronischer Gonorrhoe — und er leugnet eine Abschwächung selbst auf künstlichen Nährböden. Bumm erklärt jetzt (vgl. oben, Verf.) mit aller Bestimmtheit, die letztere gesehen zu haben. Ich habe zwar schon oben betont, daß eine Virulenzverminderung im allgemeinen Sinne (anderen Individuen gegenüber) bei der chronischen Gonorrhoe nicht vorhanden ist, aber dem erkrankten Organ gegenüber muß man eine solche gerade auf Grund der Wertheimschen Experimente postulieren (vom Verf. gesperrt); denn da der Kranke Wertheims auf eine Kultur — vital (Verf.) — neugezüchteter Gonokokken mit akuter Entzündung reagierte, auf eine Kultur der durch einen fremden Organismus noch nicht beeinflussten eigenen Gonokokken aber nicht, muß man annehmen, daß die Zellen seiner Schleimhaut reaktionsfähig waren, und daß von den beiden in Frage kommenden Faktoren die Gonokokken es waren, welche die wesentliche Umwandlung erlitten hatten.

Durch diesen ersten Teil des Wertheimschen Experimentes ist also auch experimentell der Beweis geliefert, daß bei chronischer Gonorrhoe die Gonokokken zwar in ihrer Infektionstüchtigkeit im allgemeinen ungeschwächt, daß sie aber soweit verändert sein können, daß sie die an sich gegen Gonokokken reaktionsfähige Schleimhaut nicht mehr zur Reaktion veranlassen können. Hierbei erhebt sich die Frage: Muß das immer so sein, wie es in Wertheims Experiment war? Oder gibt es chronische Gonorrhoeen, welche auch auf eine Vermehrung der eigenen Gonokokken oder auf eine Neuimpfung mit ihnen noch mit akuter Entzündung reagieren?

Ich glaube, es gibt klinische Tatsachen, welche beweisen, daß auch bei langbestehender Gonorrhoe ein vermehrtes Wachstum der Gonokokken oder ein neuer Import derselben auf die Oberfläche eine akute Exazerbation bedingen. Einmal kann man hierfür die Fälle anführen, in welchen bei jedem Aufhören der Therapie ein akutes Rezidiv mit reichlichen Gonokokken einsetzt; dabei kann man allerdings sagen, daß die natürliche Gewöhnung der Schleimhaut eben durch die Behandlung gestört worden ist. Man kann auch ein akutes Rezidiv manchmal nach einer leichten Bougierung oder nach einer Prostataexpression konstatieren, — der „Reiz“ einer solchen erscheint mir zu gering, um die Exazerbation zu erklären.

Endlich berichtet Finger¹⁵, „daß Kwiatkowski an seiner Poliklinik einen Patienten mit den eigenen rein gezüchteten Gonokokken noch mit dem Resultat ziemlich akuter Urethritis zu infizieren vermochte . . .“ Wir werden also wohl an der Möglichkeit festhalten müssen, daß auch eine typisch chronische Gonorrhoe von den eigenen Gonokokken in vermehrter Anzahl zu akuter Exazerbation gebracht werden kann.

Wenn aber, sei es durch Veränderung der Schleimhaut, sei es durch Veränderung der Gonokokken, die Erkrankung die Allüren der chronischen Gonorrhoe

annimmt, kann, so darf man weiter fragen, die „Gewöhnung zwischen Schleimhaut und Gonokokken“, wie es Wertheim unpräjudizierlich ausdrückt, soweit gehen, daß die letzteren nur noch „saprophytisch“ in dem völlig zur Norm zurückgekehrten Gewebe vegetieren? Nach Analogie mit der Diphtherie z. B. wäre das wohl möglich; B u m m hat es früher ausdrücklich behauptet, und zwar auf Grund histologischer Untersuchungen . . . Diese Frage ist natürlich von der größten praktischen und theoretischen Bedeutung, und es ist deshalb besonders zu betonen, daß B u m m seine früheren Anschauungen auf Grund fortgesetzter histologischer Untersuchungen geändert hat. Er erkennt jetzt an, daß auch bei der chronischen Gonorrhoe immer noch Krankheitsherde vorhanden sind. Seine hochinteressanten Befunde lehren, daß die chronisch-gonorrhoeische Schleimhaut zum allergrößten Teil schon zur Norm zurückgekehrt, daß die Metaplasie des Epithels schon vollständig vorhanden sein kann, daß aber zwischen den normalen Zylinderzellen (Uterus) immer noch einzelne Herde geschichteten Pflasterepithels zu finden sind — U n n a würde hier wohl von einer Art Parakeratose sprechen, Verf. — und daß die Gonokokken nur auf diesen liegen, nicht aber auf den normalen Zellen (vom Verf. gesperrt) . . . und auch mich schon früher zu der Anschauung geführt haben, daß wir von einer rein saprophytischen Existenz der Gonokokken im Körper nichts wissen, denn immer sehen wir die entzündlichen Veränderungen, so gering sie auch sein mögen, die Anwesenheit der letzten Gonokokken überdauern . . . In diesem Sinne können wir von dem Gonokokk als einem „obligat pathogenen“ Mikroorganismus sprechen. Aber die Befunde B u m m s sind nach einer anderen Richtung noch viel wertvoller. Sie geben den Beweis, daß es in der Tat bei der Gonorrhoe eine Zellimmunität ohne nachweisbare morphologische Veränderung gibt (vom Verf. gesperrt); wir können unmöglich entscheiden, warum die Gonokokken an einzelnen Stellen fort und fort existieren können, oder warum diese einzelnen Stellen im Gegensatz zu ihrer Umgebung immer weiter ihre veränderte Gestalt bewahren; wir wissen nicht, ob das erstere oder das letztere primär ist, ob die Zellen nicht zur Norm zurückkehren, weil die Gonokokken auf ihnen vegetieren (vom Verf. gesperrt), oder ob diese sich auf ihnen halten, weil sie verändert bleiben. Das aber können wir behaupten, daß die nach B u m m s Beschreibung ganz normal aussehenden Zylinderzellen des Uterus, die in nächster Nachbarschaft der infizierten Zellen liegen, diejenige Eigenschaft besitzen, müssen, die wir als Immunität bezeichnen (vom Verf. gesperrt). Und wenn wir noch berücksichtigen, daß jedenfalls kurze Zeit nach dem definitiven Ablauf einer chronischen Gonorrhoe die Immunität erloschen ist, so werden wir bei dieser Gelegenheit jedenfalls auf die Einwirkung der Toxine auf die Zellen rekurreren müssen . . .“ Die Frage der Superinfizierbarkeit betreffend, so gelangt J a d a s s o h n auf Grund von sechs

eigenen Impfexperimenten, von denen zwei kein positives Resultat ergaben, zu dem Schluß:

„Der Gegensatz zwischen superinfizierbaren und den nicht superinfizierbaren chronischen Gonorrhöen läßt uns bei den letzteren an eine wirkliche Immunisierung denken, und seit wir durch B u m m eine Zellimmunisierung kennen gelernt haben, ist dieser Begriff auch bei der Gonorrhöe — so wenig in der Praxis von eigentlicher Immunität bekannt ist — nicht gut zu entbehren.“

Wie unmittelbar ersichtlich, handelt es sich bei diesen hier mit einer ihrer Bedeutung angemessenen Ausführlichkeit wiedergegebenen Deduktionen von Wertheim und Jadassohn, sich aufbauend auf einer tief durchdachten Kombination des experimentellen und klinischen Erfahrungsmaterials, um Beweismomente von einer derart lebendigen Durchschlagskraft, daß es nicht Wunder nehmen kann, wenn nunmehr die Virulenzfrage im Sinne einer endgültigen Bestätigung der Neisserschen Anschauungen als erledigt angesehen werden konnte. Es ist hiernach verständlich, daß, als von dem Verf. im Frühjahr d. J. 1910 die These aufgestellt wurde, daß es sich bezüglich der sog. Einschlußblennorrhöe um eine Infektion mit auf der lebendigen Schleimhaut entstandenen involvierten und entsprechend abgeschwächten Keimformen des Gonokokkus handelte, er sich selbst als einen Einwand schwerwiegender Art — von anderer Seite wurde dieser Einwand nicht erhoben — das Dogma Neissers¹⁶: „Es gibt auf der Schleimhaut des lebenden Körpers überhaupt keine Abschwächung des Gonokokkus“ entgegenhalten mußte.

Diesem Fundamentalsatz und dem sich hieraus ergebenden Einwände gegenüber gewinnen die von anderer Seite geäußerten gegensätzlichen Anschauungen (Nichtpathogenität für Tiere gegenüber der Infektiosität des Virus der Einschlußblennorrhöe für Affen — Krusius, Heymann, Botteri —, Filtrierbarkeit des Einschlüsse erzeugenden Virus der Schweinepest (Uhlenhuth) gegenüber der angeblichen Nichtfiltrierbarkeit bakterieller Keime, Verhalten gegen gallensaure Salze und Bildung spezifischer, freier — bereits vorher vom Verf. beschriebener — Initialformen (Lindner), Abweichung des klinischen Bildes

Meyerhoff —, Fehlen des epidemieartigen Umsichgreifens — Brückner —, angebliches Abgestorbensein der involvierten Formen — Halberstädter) mehr oder weniger den Charakter von Harmlosigkeiten.

Wie steht es nun in Wirklichkeit mit der Sicherheit der Fundierung der These der Virulenzkonstanz des Gonokokkus?

Die Gegenstimmen aus der Zeit vor der Entdeckung des Gonokokkus durch Neisser, wie vor dem durch B u m m erzielten Gelingen der Reinzucht können nicht ernstlich in Betracht kommen. Auch diejenigen von Lassar, Sängner¹⁷ und Caspary¹⁸ wiegen diesbezüglich nicht sonderlich schwer, da es sich im wesentlichen um Anschauungen handelt, die in der Hauptsache auf mehr oder weniger vieldeutigen klinischen Beobachtungen fußen. Entschieden

mehr Berücksichtigung verlangen die bereits zitierten Auffassungen von Forschern, die sich mit der Biologie des Gonokokkus eingehend beschäftigt haben, wie Finger und Touton¹⁸. Von größtem Interesse und weittragendster Bedeutung erscheinen jedoch nun ganz neuartige Beobachtungsergebnisse Wertheims, also desselben Autors, dem in erster Linie bereits auch die Begründung des Standpunktes der Virulenzfrage in der bisherigen Form zu verdanken ist. Diese überaus bedeutsamen, bereits im Jahre 1899 veröffentlichten Ergebnisse Wertheims¹⁴ sind nach den verschiedensten Richtungen hin zu würdigen.

Einmal ist auf die hier berührten Dinge in der gesamten Gonokokkenliteratur trotz des Interesses, das man für den Gonokokkus bei der Häufigkeit und der vielgestaltigen Natur der durch ihn verursachten Erkrankungen verlangen muß, aus Gründen, die sich aus dem folgenden ergeben werden, nur höchst vereinzelt — z. B. in der bekannten Monographie von A. Neisser und Scholtz in Kollers Wassermanns Handbuch überhaupt gar nicht — oder sozusagen nur vorübergehend eingegangen, wenigstens soweit es sich dabei um durch das Mikroskop kontrollierte kulturelle und klinische Beobachtungen und nicht lediglich um vermutungsweise geäußerte Thesen, wie eine solche die in der Tat nur als mystisch (Bumm) zu bezeichnende These der sog. Latenz Noeggeraths darstellt, handelt. Über diese Dinge erfahren wir nun hier zum erstenmal in aller Ausführlichkeit und Bestimmtheit näheres aus dem Munde eines Forschers von dem Range E. Wertheims. Sodann verbreitet — den Umstand, daß Wertheim auch an dieser Stelle, insbesondere in der Erwiderung auf die Einwände Barlows, die Virulenzkonstanz des Gonokokkus unbedingt aufrecht erhält, kann man hier vorläufig als eine Sache für sich betrachten — die Mitteilung Wertheims über das Vorkommen gewisser neuartiger Wachstumsformen des Gonokokkus, und zwar auch auf der lebenden Schleimhaut, über die Morphologie und die pathogene Bedeutung dieser involvierten Keimformen ein völlig neues Licht über die Biologie des Gonokokkus, womit auch durchaus neue Aufmarschlinien für die Inangriffnahme des Virulenzproblems gewonnen werden.

Schließlich hatte sich als ein schwer zu überwindendes Hindernis für den wissenschaftlichen Fortschritt auf diesem Gebiete herausgestellt, daß Verf. mit seinen Beobachtungen über die Morphologie und Biologie der Involutionsformen des Gonokokkus aus naheliegenden, zum Teil bereits erörterten Gründen (bisheriger Standpunkt der Virulenzfrage) scheinbar alleinstehend geblieben war. Verf. war im Jahre 1910 — unvermuteterweise und ohne Vorkenntnis der Wertheimschen Feststellungen — zu Ermittlungen gelangt, und zwar sowohl bei der künstlichen Kultivierung, wie bei der experimentellen Verimpfung des Gonokokkus, die sich ihrem Wesen nach mit denen von Wertheim in jeder Linie decken. Aber es gilt auch in der Wissenschaft, wie sich auch hier wieder herausgestellt hat, der Satz: „Eine Schwalbe macht keinen Sommer.“ Erst die nach langem vergeblichem Suchen endlich aufgefundene Mitteilung Wertheims

auf dem Münchener Ärzte- und Naturforscherkongreß repräsentiert nunmehr ihrem Inhalte nach das feste Grundgestein, auf dem das inzwischen nach Ablauf von 11 Jahren neugebildete Alluvium meiner bisherigen Beobachtungen den erforderlichen Untergrund findet, um in der Tat festes und bebauungsfähiges Neuland zu sein.

Indem es aus Gründen der Darstellung als zweckmäßig erscheint, die ausführliche Wiedergabe der hochbedeutsamen Mitteilungen Wertheims an die organisch damit zusammenhängenden Darlegungen im nächsten Abschnitt anzugliedern, muß hier von einem näheren Eingehen auf dieselben Abstand genommen werden, und sei diesbezüglich auf S. 277 verwiesen.

Abgesehen von den erstmalig durch Wertheim erbrachten neuartigen Befunden und den von ihm hieraus entwickelten, hinsichtlich des ätiologischen Substrats der chronischen Gonorrhoe völlig neue Gesichtspunkte eröffnenden Schlußfolgerungen, sind es indessen auch noch folgende Erwägungen, die auf eine Revision der Zulässigkeit derjenigen aus dem klinischen Tatsachenmaterial gefolgerten Schlüsse, die zur Aufstellung des Gesetzes von der Konstanz des Virulenzgrades des Gonokokkus Veranlassung gegeben haben, hinführen.

Man hat gesagt, wenn man eine noch so alte chronische Gonorrhoe auf den Boden einer anderen gesunden Schleimhaut überimpft, und es entsteht nun auf dem neuen vitalen Nährboden eine typische, akute Tripperaffektion, so müsse man daraus folgern, bzw. so wäre damit der Beweis geliefert, daß die Gonokokken des ersten Falles, der alten chronischen Gonorrhoe, noch absolut vollvirulent gewesen seien. Wie dem Verf. als ganz zweifellos erscheint, hat man mit diesem Schluß gewaltig daneben gegriffen. Es liegt hier ganz offensichtlich ein fundamentaler, verhängnisvoller Irrtum vor. Ein stringenter Beweis im Sinne obiger Schlußfolgerung würde nur dann vorliegen, wenn tatsächlich auf die Überimpfung unmittelbar die akute Entzündung auf der Schleimhaut des zweiten Falles einsetzen würde. Man kann es nur schwer verstehen, warum es übersehen, bzw. warum es völlig unberücksichtigt gelassen wurde, daß das keineswegs der Fall ist, daß zwischen Überimpfung und Ausbruch der neuen Entzündung regelmäßig ein Zwischenstadium von mindestens 2—3 Tagen eingeschaltet ist, ein Zeitraum, der, falls die Degeneration und Bildung involvierter Formen noch nicht gewisse Grade (vgl. w. unten) erreicht hat, völlig genügt, um auf der neuen Schleimhaut die volle Virulenz und Wachstumsüppigkeit auf dem Wege der „Auffrischung“ wiederherzustellen. Das Übersehen dieses Momentes wird nur verständlich, wenn man annimmt, daß die enorme Schnellwüchsigkeit des Gonokokkus, zumal wenn derselbe auf einen ihm so adäquaten Nährboden gelangt, wie ihn gewisse Schleimhäute des menschlichen Körpers darstellen, übersehen ist. Es weist allerdings Finger¹⁰ darauf hin, daß bezüglich der zeitlichen Aufeinanderfolge ein Unterschied zwischen einem akuten Rezidiv und einer akuten Neuinfektion besteht, indem Akutrezidive sofort, akute Entzündung auf der Basis einer Neuinfektion erst 3—5 Tage nach dem Koitus erfolgen sollte. Aber

bereits Jadassohn (ebenda) erklärt hierzu, daß das wohl meist, aber nicht immer zutreffe. Es erscheint durchaus auffallend, daß sowohl Bumm wie Wertheim ausdrücklich von einer, und zwar sich auch auf der lebenden Schleimhaut vollziehenden „Auffrischung“ sprechen, ohne daraus die Konsequenzen für eine entsprechende Formulierung des Virulenzgesetzes zu ziehen. Die für den bisherigen Standpunkt ins Treffen geführten Ausführungen Bumm sind offenbar, wie unmittelbar aus ihrem Wortlaut hervorgeht, vielmehr umgekehrt zu deuten. Es handelt sich hier um den bereits erörterten Fall der Infektion der Konjunktiva Neugeborener während oder nach der Geburt. Wie ist nun der bereits S. 250 zitierte Satz: „Erst die Vermehrung der Sekretion während der Geburt und im Wochenbett bringt die alten Kokkenherde zu neuer Entwicklung und sie erweisen sich dann ebenso virulent wie diejenigen einer ganz akuten Gonorrhoe“ (vom Verf. gesperrt) anders zu deuten und zu verstehen, als daß ohne die Geburt es zu diesem Sichvirulenterweisen überhaupt gar nicht gekommen wäre, und daß es erst diese, zumal bei protrahiertem Geburtsakt mit dem durch das Trauma der Geburt erfolgenden massenhaften Freiwerden frischen nativen Serums und dessen Überfließen auf Flächen mit eingerissener, gequetschter und usurierter Epitheldecke, gewesen ist, die im Sinne einer Auffrischung das Virulentwerden veranlaßt hat?

Und daß auch Wertheim mit der Tatsache der Auffrischung auf der lebenden Schleimhaut rechnet, geht aus folgendem unzweideutig hervor. Wertheim¹⁴ hält dem Einwande Barlows folgendes entgegen:

„Impfexperimente sind mir aus dem einfachen Grunde nicht geglückt, weil ich solche begreiflicherweise nicht angestellt habe. Nach allem, was wir aber über die Virulenz der Gonokokken wissen, scheint eine Virulenzabschwächung gar nicht vorzukommen, und selbst wenn eine solche vorkäme, warum sollte bei dem fortgesetzten sexuellen Verkehr in der Ehe nicht eine Auffrischung derselben zustande kommen?“ (sic! Verf.) „Ich erinnere nur an die Ansicht Veits von der Wirksamkeit der oft wiederholten Infektion bei der Übertragung der chronischen Gonorrhoe in der Ehe.“ (Vom Verf. gesperrt.)

Man ersieht hieraus, daß in den Ausführungen der berufensten Forscher auf dem Gebiet der Biologie des Gonokokkus in nuce die Auffassung von der unter besonderen Umständen sich vollziehenden Tatsache einer „Auffrischung“ vertreten wird. Eine Auffrischung ist aber zweifellos doch nur möglich bei Dingen, bei welchem eine solche wegen abhanden gekommener Frische in Betracht kommt, die nicht mehr frisch sind. Damit ist es also als erwiesen anzusehen, daß auch nach den Anschauungen der Hauptvertreter der Virulenzthese in der bisherigen Form

mit dem Faktum eines auch auf der lebenden Schleimhaut sich vollziehenden Verlustes der Frische, i. e. der Virulenzabschwächung zu rechnen ist, die unter hierfür günstigen Umständen auch dem Träger der Gonokokken selbst gegenüber wieder aufgehoben werden kann, wie der akute Gonokokkenfluor der Wöchnerinnen beweist.

Haben wir es also bei chronischen Gonorrhoeen mit absolut — nicht nur relativ im Sinne J a d a s s o h n s — abgeschwächten Gonokokken zu tun — wobei die Mitwirkung der von B u m m nachgewiesenen Zellimmunität sowie der sonstigen während des Bestehens der Affektion zur Ausbildung gelangten Abwehrvorrichtungen des Organismus und ebenso auch umgekehrt diejenige des Einflusses konstitutioneller Dyskrasien im Sinne F i n g e r s (vgl. oben) an dem Zustandekommen der chronischen Verlaufsweise zu leugnen nicht der mindeste Anlaß vorliegt —, so fragt es sich nun, ob in den biologischen Eigenschaften des Gonokokkus Chancen gegeben sind, welche die Annahme als zulässig erscheinen lassen, daß die — eventuell — abgeschwächten Gonokokken — es ist natürlich nicht notwendig, anzunehmen, daß sie es in jedem Fall von chronischer Gonorrhoe sind, und kann es unbedenklich im Sinne der bisherigen Anschauungen zugegeben werden, daß in einer Anzahl von Fällen von chronischer Gonorrhoe der chronische Verlauf bei voller Virulenzhöhe der Gonokokken nur auf besondere, ausschließlich von seiten des erkrankten Individuums gegebene Momente zurückzuführen ist — in der kurzen Zeit zwischen ihrer Inokulation auf eine neue Schleimhaut und dem Ausbruch der akuten Inflammation auf der letzteren hier ihre ursprüngliche Vollvirulenz wieder erreicht haben können. In Betracht kommen für die B e j a h u n g dieser Annahme zwei Tatsachen.

Einmal die H o c h w e r t i g k e i t gewisser menschlicher gesunder Schleimhäute — wobei auf die interessanten und bedeutungsvollen Differenzen je nach dem Lebensalter des infizierten Individuums (B u m m, K i e f e r, H e l l e r, B o s i n s k i) zu verweisen ist — in ihrer Eigenschaft als Gonokokkennährboden.

Man kann sich täglich davon überzeugen, wie rasch selbst bei k ü n s t l i c h e r Kultivierung auf guten W e r t h e i m a g a n n ä h r b o d e n schon in weit vorgeschrittener regressiver Metamorphose — etwa infolge von Austrocknung — befindliche Gonokokkenkulturen sich erholen und wieder üppigstes Wachstum zeigen. Und das mit diesem üppigen Wachstum auf der künstlichen Kultur auch die Virulenz regeneriert werden kann, geht aus dem Ergebnis des K w i a t k o w s k i s c h e n Kultivierungs- und Impfexperimentes wohl unzweideutig hervor (vgl. oben). Umgekehrt sehen wir aber oft genug den künstlichen Nährboden auch von ganz frischen Fällen abgeimpften Gonokokken gegenüber versagen, wie das von den verschiedensten Forschern gleichmäßig betont wird, ohne daß man sagen kann, worauf dieses Versagen der Kultivierung beruht, besonders da derselbe Nährboden sich sonst vorzüglich bewährt hatte. Um wieviel besser muß daher ein von der lebenden gesunden Schleimhaut des Menschen gestellter Nährboden

sein, auf welcher das Versagen einer Impfung mit den Kokken eines frischen Falles zu den nahezu völlig unbekannten Vorkommnissen gehört.

Worin diese fast absolute Unfehlbarkeit der Ansteckung selbst bei minimalen Keimengen speziell für die Verhältnisse der männlichen Urethra begründet ist, wird verschieden gedeutet. Finger hat bekanntlich die saure Reaktion des Harnes damit in gewisse Beziehung gebracht, daraufhin speziell das Wachstum des Gonokokkus auf sauren Nährmedien studiert, ihn exquisit azidophil befunden und ist entsprechend zur Empfehlung seiner Harnnährböden gelangt. Umgekehrt wird jedoch von anderer Seite (T o u t o n) geltend gemacht, daß das Zustandekommen einer Infektion gerade dadurch begünstigt wird, daß während des sexuellen Kongresses die Urethral Schleimhaut von dem a l k a l i s c h e n Sekret der Urethraldrüsen überflutet ist, die übertragenen Kokken in Schleimmassen eingehüllt werden und so der Einwirkung saurer Sekrete entzogen sind. Wir sehen also einen vollkommenen Widerstreit der Meinungen hinsichtlich des begünstigenden Einflusses gewisser different reagierender Sekrete, und wird man der Wahrheit wohl am nächsten kommen, wenn man von einem von dieser Seite erfolgenden Einfluß überhaupt abstrahiert und als den Hauptfaktor im Sinne B u m m s die exquisite, im Laufe der Jahrtausende erworbene Anpassung des Gonokokkus speziell an das Menschengeschlecht in den Vordergrund stellt. — Man sollte eigentlich annehmen, daß für eine künstliche Kultivierung insbesondere auf den hochempfindlichen Serumagarnährböden W e r t h e i m s die Verhältnisse günstiger liegen, wie auf der menschlichen Urethra, indem auf ersteren die ständig wegespülende Flut des Harnstrahles fehlt. Es ist indessen zu bedenken, daß die Gonokokken schon sehr früh innerhalb des Epithellagers vordringen — von dem Wachstum innerhalb der einzelnen Epithelzellen wird nachstehend noch eingehend die Rede sein — und daß infolgedessen eine Abspülung nur die gerade auf der unmittelbaren Oberfläche befindlichen Keime trifft. Ferner daß gerade durch die Abspülung von der Oberfläche die hier zerfallenden und damit ihre Toxine freigebenden Keime eliminiert werden, während auf den festen künstlichen Nährböden die Zerfallsprodukte liegen bleiben, die Kultur und die Oberfläche des Nährbodens imbibieren und damit in bekannter Weise (B u m m, J a d a s s o h n, W a s s e r m a n n) das Wachstum der noch erhaltenen Keime hemmen, so daß sich also gerade die kontinuierliche Berieselung und die damit erfolgende Abschwemmung der das Wachstum hemmenden Endotoxine sich als ein das Wachstum der übrigen Keime befördernder Faktor erweist. Jedenfalls kann es als unumstößlich gelten, daß die lebende menschliche Schleimhaut gewisser Körperteile den absolut besten Nährboden für den Gonokokkus repräsentiert. Wenn wir daher beobachten können, daß schon gewissen künstlichen, besonders geeigneten Nährböden die Fähigkeit zukommt, auch bereits weitgehende degenerierte Keime in kürzester Zeit zu üppigem Wachstum unter Wiedergewinnung der verloren gegangenen Formen normaler Keime „aufzufrischen“, so gilt das für den vitalen Nährboden der menschlichen Schleimhaut wohl erst recht.

Hierzu kommt als zweite Tatsache (vgl. oben) das Moment der Schnellwüchsigkeit des Gonokokkus. Man liest und hört hierüber vielfach widersprechende Ansichten. Den richtigen Sachverhalt hat indessen Wertheim bereits im Jahre 1892¹³ klargestellt. Nach ihm ist auf künstlichem Nährboden bereits nach 12 Stunden reichliches Wachstum zu konstatieren, so daß nach der Abimpfung von der Schleimhaut und 24 Stunden später erfolgreicher Übertragung isolierter Gonokokkenkolonien auf einen zweiten Nährboden schon binnen insgesamt 36 Stunden Reinzuchten für die Zwecke der Impfung zur Verfügung stehen. Diese Feststellung Wertheims kann von mir nur bestätigt werden. Verf. hat von 13 Stunden altem, reichlich entwickeltem Reinzuchtmaterial mit Erfolg abimpfen können.

Aus dem Vorhergehenden dürfte ersichtlich sein, daß die Verhältnisse auf der menschlichen Schleimhaut noch erheblich günstiger liegen. Wenn also schon auf künstlicher Kultur binnen 12 Stunden ein dichter Rasen mohnkorngroßer Kolonien zu konstatieren ist, so kann man sich, wenn man sich Flügges¹⁹ diesbezügliche Aufstellungen vergegenwärtigt, leicht ausrechnen, welche relativ gewaltigen Kulturmengen im Laufe von 2—3 Tagen, also in dem Intervall zwischen Infektion und deutlicher Manifestierung der Entzündung, auf der lebenden Schleimhaut produziert werden. Wenn nun auch hiervon vieles während des Tages durch den Harnstrahl nach außen befördert wird, so bietet dafür wiederum die Zeit der Nachtruhe reichlich Gelegenheit zu weiterer ungestörter Entwicklung. Es sind somit in den beiden Faktoren, in der speziellen hervorragenden Eignung der menschlichen Schleimhaut für die Kultivierung des Gonokokkus, wie in seiner Schnellwüchsigkeit mehr als ausreichende Momente gegeben, auf Grund deren die Gonokokken des ersten Falles innerhalb eines Zeitraumes von 2—3 Tagen befähigt werden, sich nicht nur wieder aufzufrischen, sondern auch ein relativ sehr reichliches neues Kulturmaterial zu entwickeln.

Es kann also gar nicht die Rede davon sein, daß die ursprünglichen Gonokokken einer alten chronischen Gonorrhoe es sind, die unmittelbar die Entzündung auf der neu infizierten Schleimhaut veranlassen.

Ist dem so, dann ist der Schluß, daß aus der Tatsache, daß aus der alten chronischen Gonorrhoe in Konsequenz ihrer Übertragung auf eine zweite Schleimhaut eine neue akute Gonorrhoe entstanden ist, unbedingt die Folgerung gezogen werden muß, daß die Gonokokken des ersten Falles der alten chronischen Gonorrhoe noch vollvirulent gewesen sein müssen, unzutreffend.

Sie können es gewesen sein, brauchen es aber nicht gewesen zu sein; denn es ist, um es noch einmal zu betonen, den Gonokokken der alten Gonorrhoe im Falle, daß es sich hierbei um abgeschwächte Gonokokken handelt, auf Grund der biologischen Eigenschaften des Gonokokkus und auf Grund der Tatsache, daß eine intensive reaktive Entzündung als Abwehrmaßregel des Körpers erst nach einem Mindestintervall von 2—3 Tagen einsetzt, während dieses Intervalles reichlich Fähigkeit und Gelegenheit gegeben, sich massenhaft

zu vollvirulenten Gonokokken aufzufrischen. Damit fällt dasjenige Hauptargument, das für die Ausgestaltung der Virulenzthese bisher form- und maßgebend gewesen ist, und damit die letztere selbst.

Es ist nun jedoch zu erklären, wie es denn überhaupt zur Entstehung von vornherein chronisch einsetzenden und auch weiterhin dauernd als solche verlaufenden Gonorrhöen kommt. Das Zustandekommen eines solchen relativ milden — dafür aber u. U. um so hartnäckigeren — Krankheitsprozesses wäre doch — so müßte man anscheinend nach Vorstehendem annehmen — überhaupt undenkbar, wenn beliebig abgeschwächte Keime des Erstfalls nach der Übertragung auf ein zweites Individuum während der sog. Latenzperiode in jedem Fall in der Lage wären, sich nach Habitus und Virulenz zu Normalkeimen aufzufrischen.

Zur Klarlegung dieser Verhältnisse müssen wir gewisse Beobachtungen, die sich bei der mikroskopischen Sekretanalyse klinischer Gonoblennorrhöefälle, wie der experimentellen Impfgonoblennorrhöe ergeben haben, vorwegnehmen.

Diese Beobachtungen lehren nun in prinzipiell bedeutungsvoller Weise, daß — im Gegensatz zu der massenhaften und regelmäßigen Entwicklung von involvierten Formen bei freiem Wachstum auf der künstlichen Kultur — beider Ansiedelung auf der lebenden Schleimhaut primär eine nennenswerte Entwicklung von Involutionsformen frei im Sekret nicht erfolgt, diese vielmehr nur intrazellulär — und zwar sowohl intraleukozytär, wie intraepithelial unter dem Einfluß der phagozytierenden bzw. bakteriolytischen Kräfte des lebenden Protoplasmas der Schleimhautepithelien wie der Mikrophenen — zustandekommt.

Es zeigt sich nämlich die im Hinblick auf das kulturelle (bei künstlicher Kultivierung) Verhalten auffallende Tatsache, daß in den Anfangsstadien der Erkrankung die interzelluläre Sekretflüssigkeit durchaus frei ist von involvierten (granulartigen) Keimelementen. Hier sind regelmäßig nur in jeder Hinsicht normal erscheinende Keimformen zu konstatieren. Diese Tatsache erläutert in unendlich aufklärender Weise den Grund und die Berechtigung, mit welcher A. Neisser und seine Schule so überaus zäh und konsequent an der Konstanz des Gonokokkus nach morphologischem Habitus und Virulenzgrad festgehalten haben und festhalten mußten. Immer handelte es sich in den ersten Wochen der Erkrankung hinsichtlich der frei im Sekret wahrnehmbaren Keime um das einförmige Bild normaler Gonokokken, und wenn in späteren Stadien sich das Eiterserum durchsetzt erweist von zahllosen feinsten Körnchen, die sich nach Löffler wie nach Giemsa rötlich färben, so weicht diese Erscheinung so sehr von dem gewöhnlichen Habitus der Gonokokkenkeime ab, daß man eigentlich gar nicht darauf

kommen konnte, eine genetische Beziehung zu bakteriellen Normalkeimen zu vermuten, und entsprechend geneigt sein mußte, diese feinen und feinsten Granula als alles andere (indifferente Eiweißkörnchen, Sekretgranula der Epithelien, durch Zerfall von Leukozyten freigewordene und aufgeschwemmte Granulationen und dgl.) eher anzusehen, als eine besondere Erscheinungsform von desorganisiertem Keimmateri al. Diese krasse Differenz zwischen dem mikroskopischen Kultur- und dem Sekretbild ist darauf zurückzuführen, daß einmal es für die sich frei im Sekret entwickelnden Gonokokkenkeime an allen Momenten fehlt, welche dieselben zur Involution bringen könnten (Diluierung und Wegspülung der das Wachstum hemmenden, durch Zerfall der Bakterienleiber freigewordenen Bakterienproteine), sodann darin, daß die freien Gonokokken, soweit sie nicht unmittelbar durch die blennorrhische Sekretion nach außen eliminiert sind, in die zelligen Elemente aufgenommen werden, noch bevor sie in Involution übergehen können. Das Parasitieren im bzw. auf dem lebenden Körper schafft somit fundamental verschiedene Verhältnisse.

Zum Verständnis des Folgenden ist nun ein kurzer Exkurs auf die Grundlagen der Phagozytoselehre, wie auf die als „Bakteriolyse“ bezeichneten Phänomene unvermeidlich.

„Bekanntlich ist die Freßtätigkeit nicht eine ausschließlich den Leukozyten zukommende Eigenschaft, sondern auch Endothel- und Organzellen verschiedener Art beteiligten sich im Körper sehr stark an der Phagozytose“ (Neufeld und Ungermann²²). Die Fähigkeit der intrazellulären Verdauung ist in der Tat ursprünglich eine allen tierischen Zellen gleichmäßig zukommende, und beziehen sich bekanntermaßen die fundamentalen Beobachtungen von Metschnikoff und Mesnil auf solche an Einzellern (*Mesostomum Ehrenbergi*, *Metschnikoff*²³) und an niedrigstehenden Lebewesen, die eine Differenzierung des Zellmaterials in verschiedene Keimblätter noch nicht erkennen lassen (*Aktinien Metschnikoff, Mesnil*). „Man sieht dann, daß solche feste Partikel, sowie sie in die Leibeshöhle des Versuchsobjektes hineingelangen, sofort von feinen Filamenten ergriffen werden, mit welchen die Wandungen des Zöloms austapeziert sind. Kurz darauf fangen die Epithelzellen (vom Verf. gesperrt) dieser Filamente an, Protoplasmafortsätze (Pseudopodien) auszustrecken, mit denen sie die Nahrung umgreifen und nach und nach sich vollständig einverleiben. Es erfolgt eine mehr oder minder vollständige und mehr oder minder rasche Verdauung der Speiseteilchen durch intrazelluläre Fermente und die Resorption der assimilierbar gewordenen Produkte (zit. nach Levaditi²⁴). Bekanntlich läuft nun Metschnikoffs Theorie darauf hinaus, daß die auch bei höheren Organismen vorkommende intrazelluläre Verdauung, entsprechend einer Verteilung des Verdauungsgeschäftes auf weitgehend spezialisierte Apparate, schließlich nur einer besonderen Kategorie von Zellen, und zwar den Elementen der mesodermalen Gewebe vorbe-

halten bleibt. Eine Ausnahmestellung wird — sehr bemerkenswerterweise (vgl. weiter unten) — nur der Nervenzelle zugestanden, die nach Suda k e w i t s c h, B a b e s u. a. unter entsprechenden Verhältnissen eine größere oder geringere Anzahl von Leprabazillen beherbergen kann, die nach Ansicht M e t s c h n i k o f f s durch phagozytäre Fähigkeit ihrer Wirte da hinein gelangt sind (L e v a d i t i²⁴ S. 285).

Hierzu ist nun zu sagen: Es ließen sich an sich sehr zahlreiche Beobachtungen (vgl. auch die interessanten Mitteilungen A. L e b e r s über die intraepitheliale Aufnahme des von ihm beobachteten *Bacillus mariannensis*²⁵, Beobachtungen, welche Verf. in bezug auf feine, stäbchenartige, an beiden Polen anschwellende, bei der Durchschnürung in kokkenartige Kurzstäbchen zerfallende Bakterien, welche von ihm im Konjunktivalepithel bei einem frischen, in Triest untersuchten [Prot. Nr. 25] T r a c h o m f a l l mit massenhaften Trachomkörper-Einschlüssen parasitierend angetroffen wurden, bestätigten kann) anführen, die eine solche der Nervenzelle vindizierte Ausnahmestellung als ungerechtfertigt erscheinen lassen, und die auch nicht damit abzulehnen sind, daß es sich hier nicht um eine phagozytäre Tätigkeit der Epithelzellen, sondern etwa um ein nur passives Angegriffenwerden handelt, und zwar deshalb nicht, weil einmal nach Art der hier in Betracht kommenden Wechselbeziehungen alle Übergänge zwischen aktivem Ergreifen bzw. Umfließen seitens des Epithelprotoplasmas — es sei an die erstmalig von R a n v i e r beobachteten Bewegungserscheinungen am Kornealepithel (vgl. auch R e t t e r e r²⁶, S a l z e r²⁷), an die Kontraktilität des Endothels der Descemetischen Membran erinnert — und passivem Invadiertwerden möglich sind, und dementsprechend eine scharfe Grenze zwischen den beiden Vorgängen wohl überhaupt nicht zu ziehen ist, sodann nicht, weil durch die Auflockerung bzw. die vom Verf.²⁸ u. a. beschriebene Retikulierung des Epithellagers im Stadium der Entzündung für eine Betätigung der kontraktile Eigenschaften auch der Epithelien ganz andere — denen bei Kontinuitätstrennungen sich annähernde — Chancen gegeben sind, wie bei geschlossenem Epithellager im normalen Zustande. Indessen, hiervon abgesehen, mag man über die Phagozytosebeziehungen zwischen Epithelien und Bakterien im übrigen denken wie man will, jedenfalls ist es für den Gonokokkus und das Epithel der von ihm bevorzugten Schleimhäute als zweifelsfrei feststehend anzusehen, daß dasselbe regelmäßig und in großen Mengen in das Innere von Epithelzellen aufgenommen wird. Auf die in diesem Punkt divergierenden Ansichten der Autoren unter den Dermatologen und Gynäkologen — F i n g e r¹⁵, B o c k h a r t³⁰, B u m m^{33, 34}, D r o b n y⁴⁰, H e r z²⁹, H e l l e r³¹, U l l m a n n³² u. a. — muß Verf. sich versagen, hier näher einzugehen, und möchte Verf. hier nur erwähnen, daß die Dinge verschieden liegen je nach dem Stadium der Erkrankung (vgl. w. u.) und daß ferner über das wahre Verhalten oft nur besondere differenzierende Färbungsmethoden (etwa nach G i e m s a) Aufschluß geben.

Die von Metschnikoff nur für die Nervenzelle und Leprabazillen zugelassene Ausnahme ist demgemäß zum mindesten und mit Sicherheit auszu-dehnen auf den Gonokokkus und das Epithel der gonorrhöisch erkrankten Schleimhaut (vgl. Taf. III, Fig. 1—5).

Nunmehr jedoch zu den Metschnikoffschen Anschauungen wieder zurückkehrend, hat es sich im Sinne derselben nach den Beobachtungen des Verf., soweit sich dieselben auf die Konjunktiva und den dortselbst angesiedelten Gonokokkus beziehen, ergeben, daß die phagozytierenden Fähigkeiten der epithelialen Elemente, entsprechend der von Metschnikoff und seiner Schule betonten Spezialisierung der Verdauungsvorrichtungen im hochorganisierten Vertebratenkörper, der zufolge die Phagozytose hier im allgemeinen eine Funktion des Mesoderms ist, — im Gegensatz zu den bakteriolytischen Fähigkeiten des Protoplasmas der Protozoenzelle oder der Epithelzellen niedrigstehender (Aktinien) Organismen — ohne an sich aufgehoben zu sein, hinsichtlich der Intensität ihrer Wirkung verkümmert, zurückgebildet sind.

Es ergeben sich hieraus folgende Konsequenzen (es handelt sich hier nur um die Entwicklung allgemeiner prinzipieller Gesichtspunkte, und können entsprechend die sich aus besonderen, zufälligen Umständen ergebenden Abweichungen hierbei nicht, bzw. nur im Sinne von die Regel bestätigenden Ausnahmen berücksichtigt werden):

Die von den leukozytären Elementen (Neutrophilen) phagozytierten Gonokokken unterliegen, soweit sie nicht mit den sie umschließenden weißen Blutzellen nach außen abgeschwemmt werden, innerhalb ihrer Wirtszellen einer mehr oder weniger restlosen Auflösung; was von ihnen nach dem Zerfall der Leukozyten übrigbleibt und entsprechend frei im Sekret sichtbar wird, ist durchschnittlich und im allgemeinen (s. w. u.) in dem Maße desorganisiert, daß es nur als lebensunfähiges Bakterienprotein zu betrachten ist. Damit scheiden die Leukozyten auf Grund ihres auch im Vertebratenkörper erhalten gebliebenen, bzw. hier im allgemeinen auf sie beschränkt gebliebenen hohen Phagozytierungsvermögens als dauernde Brutstätte von involvierten, aber trotz ihrer Involution lebensfähig und vermehrungsfähig gebliebenen Keim-elementen aus.

Im Gegensatz hierzu bleibt die Phagozytose bzw. die Bakteriolyse der Gonokokken, soweit sie in Epithelzellen aufgenommen sind, eine unvollständige.

Als eines der wichtigsten Ergebnisse der modernen Immunitätsforschung ist es zu betrachten, daß dieselbe den prinzipiellen Unterschied zwischen der Bakteriozidie (wobei die äußere Form der Keime vollkommen erhalten sein kann) und der Bakteriolyse, bei welcher trotz weitgehender morphologischer Desorganisation die vitalen Funktionen, insbesondere hinsichtlich der Restitutions-

fähigkeit, vollkommen erhalten sein können, kennen gelehrt hat. Wir wissen besonders auf Grund der Feststellungen von Metschnikoff, Bordet^{35, 36}, Cantacuzène³⁹ und vor allem von Neufeld³⁷, vgl. auch die Bestätigungen durch Kruse³⁹, Fornet³⁸ u. a., daß bakteriolytische Granula, die keinerlei Ähnlichkeit mit normalen Keimen mehr aufweisen, in gewissen Stadien der Bakteriolyse noch keineswegs abgestorben sind, sondern, aus dem bakteriolysierenden Medium entfernt, nach Form und Lebensäußerungen sogar wieder zur Norm zurückkehren können.

Ein derartiges relatives Intaktbleiben kommt jedoch für Gonokokken, soweit sie durch Leukozyten (Mikrophagen) phagozytiert werden, im allgemeinen nicht in Frage; der Endeffekt der durch leukozytäre Elemente bewirkten Phagozytose der Gonokokken ist vielmehr die völlige Auflösung und Vernichtung durch Keime, und wird dieser Endeffekt auf dem Wege, sei es einer einmaligen, oder sei es einer mehrfach wiederholten leukozytären Phagozytierung, auch tatsächlich erreicht. Zunächst könnte es allerdings scheinen, daß die Dinge in Wirklichkeit anders liegen. Wir begegnen nämlich häufig genug Bildern, die nicht anders zu deuten sind, als daß hier die Leukozyten durch die intraleukozytäre Gonokokkenwucherung zerstört, ihre Kerne fragmentiert — was auch an Epithelkernen zu konstatieren ist —, die ganze Zelle geradezu zersprengt ist, und müssen wir hier annehmen, daß in diesen Fällen die Gonokokken über ihre leukozytäre Wirtszelle den Sieg davongetragen haben. Bum hat aus derartigen Bildern bekanntlich die Schlußfolgerung gezogen: Nicht die Leukozyten fressen die Gonokokken, sondern die Leukozyten werden von letzteren gefressen (6, S. 437). Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß die in sehr leukozytenreichen und abgeschlossenen Exsudaten — mag es sich hierbei um abgeschlossene Schleimhautflächen oder um Abszeßhöhlen handeln — sich notwendigerweise einstellende Erniedrigung der Sauerstoffspannung an sich genügen muß, um auch schon ihrerseits — unabhängig von einem Mangel oder Fehlen von Normal- oder spezifischen Immunopsoninen, oder von einer besonderen chemischen Zusammensetzung oder Reaktion der Exsudatflüssigkeit, oder von den schädigenden Einflüssen der durch Zerfall freigewordenen Bakterienproteinsubstanzen — die Vitalität und die Vernichtungsenergie der auf freie Oberflächen emigrierten und entsprechend einer normalen Sauerstoffzufuhr entbehrenden Leukozyten herabzusetzen, bzw. bis zum Absterben und entsprechendem Zerfall zu vernichten, so daß sie nunmehr gegenüber den auch mit einem anaëroben Wachstum gern vorlieb nehmenden Gonokokken (Wertheim¹³) ins Hintertreffen geraten.

Wir wissen allerdings durch die bekannten klassischen Untersuchungen Th. Lebers, daß dann der aus dem Leukozytenzerfall und der entsprechenden Aufhebung ihrer Phagozytosefunktion — die bekanntlich nach moderner Anschauung als eine streng vitale, durchaus an das Leben der Leukozyten geknüpft

zu betrachten ist — resultierende Nachteil in gewissem Grade dadurch kompensiert und wettgemacht werden kann¹⁾, daß durch den Zerfall der Leukozyten-leiber histolytische Fermente freiwerden, welche die den Infektionsherd umgebenden Gewebswände zum Einschmelzen bringen, so daß dann unter Verzicht auf eine weitere Fortsetzung des Kampfes zwischen Körperzellen und Infektionserregern der Friede unter Umständen durch eine direkte und unmittelbare Eliminierung der Eindringlinge nach außen zusammen mit ihren Kontrahenten zustande kommt.

An sich muß jedoch zugegeben werden, daß mit der Schwächung oder Vernichtung der Vitalität der leukozytären Phagozyten der Vorgang der Phagozytose unterbrochen wird, und daß damit zu dem Zustandekommen einer unvollkommenen Bakteriolyse auch im Falle der Phagozytierung durch Leukozyten Veranlassung gegeben wird. Es ist entsprechend damit zu rechnen — bei anderen resistenten Keimen (Milzbrand, Tuberkulose) ist es ja schon lange bekannt, daß dieselben auch nach der Phagozytierung durch Leukozyten noch in dem Maße virulent bleiben können, daß auf Grund ihrer durch Leukozyten bewirkten Verschleppung metastatische Entzündungsherde zur Entstehung gebracht werden können —, daß im Falle einer Schädigung oder Schwächung der Leukozyten, sei es durch Sauerstoffentziehung, sei es durch andere Momente (eventuell auch durch konstitutionell gegebene Faktoren) auch die durch diese zelligen Elemente (Leukozyten) auf dem Wege der Phagozytose bewirkte Bakteriolyse eine unvollständige bleibt, und daß alsdann auch aus zerfallenden Leukozyten noch keimfähiges Material, sei es in der Form von Normalkeimen, sei es als bis zur Unkenntlichkeit veränderte bakteriolytische Granula, an die Sekretflüssigkeit freigegeben wird.

Insofern dann die unvollständig lysierten Granula sich wieder zur Normalform regenerieren, wird man, wenn andere Normalkeime aus dem Sekret vorher bereits verschwunden waren, ein Wiederaufflackern des akuten Prozesses beobachten können, indem die neue Generation vollvirulenter Normalkeime eine neue reaktive Leukozytenemigration veranlaßt, welche das Material freier Normalkeime, soweit sie nicht unmittelbar durch die entzündlich vermehrte Sekretflüssigkeit abgeschwemmt werden, auf dem Wege der Inkorporierung und Phagozytierung weiter dezimiert, bis es schließlich unter ständiger Erneuerung der Schübe frischer, unverbrauchter Leukozyten endgültig von der Schleimhautfläche getilgt ist.

Erfolgt dagegen eine derartig weitgehende Regeneration der partiell bakteriolierten Gonokokken-

¹⁾ wobei wir davon absehen wollen, daß der an sich nachteilige Einfluß des Abgeschlossenseins von Eitersäcken in Abszeßhöhlen oder sonst zugänglichen, von Schleimhäuten umkleideten Körperhöhlenräumen auch dadurch kompensiert sein kann, daß in solchen Höhlen die Gonokokken der Antolyse durch die alsdann nicht entfernbaren Bakterienproteine unterliegen (Sterilität der alten Tubeneitersäcke — B u m m).

keime nicht unmittelbar nach ihrem Freiwerden in die Sekretflüssigkeit hinein, so unterbleibt, da größere Mengen von die entzündliche Reaktion veranlassenden Bakterienproteinstoffen naturgemäß nur von den voluminösen Normalkeimformen bei deren Zerfall produziert werden können, und von depauperierten Formen nur nach Quantität wie nach toxischer Qualität reduzierte Proteinstoffe geliefert werden können, der Ansturm neuer, aus dem Mesenchymgewebe vordringender Leukozytenschwärme, und es entfällt damit mehr oder weniger vollständig die Möglichkeit, daß diese unvollständig bakteriolierten, nicht unmittelbar zur Normalform zurückschlagenden Keimformen auf dem Wege der Phagozytose durch leukozytäre Elemente von der Schleimhaut entfernt werden.

Für ihr weiteres Verbleiben gibt es nunmehr — abgesehen von der Elimination auf dem Wege der Exkretion — nur zwei Möglichkeiten: sie werden entweder in Epithelzellen eingeschlossen oder, soweit sie von den sich durch das Epithellager tummelnden Wanderzellen aufgenommen werden, von dem nunmehr wieder normalläufig gewordenen Lymphstrom in das subepitheliale adenoide Gewebe der Tunica propria abgeführt und dort unter entsprechender Erzeugung einer teils diffusen, teils zirkumskripten chronisch-proliferativen Entzündung verankert; kurz, es resultieren dann Folgezustände, zu welchen in gleicher Weise die unvollständige Bakteriolyse seitens der epithelialen Elemente Veranlassung gibt.

Im allgemeinen ist jedoch prinzipiell daran festzuhalten, daß die Phagozytose der Gonokokken seitens der neutrophilen Zellen durchschnittlich und bei Abwesenheit besonderer die Vitalität der Leukozyten oder ihre Vernichtungsenergie abschwächender Momente eine vollständige, und zwar in relativ kurzer Zeit ablaufende ist. Letzteres geht daraus hervor, daß Bilder, wie auf Taf. III, Fig. 6, auf denen noch alle Phasen der leukozytophagozytären Involverung zu erkennen sind, relativ sehr selten sind. Daß die Phagozytose der Gonokokken — soweit sie durch Leukozyten bedingt ist und hier nicht durch die verschiedenen in Betracht kommenden Momente beeinträchtigt wird — im allgemeinen und prinzipiell restlos erfolgt, und dieselbe nicht auf dem halben Wege der Konservierung zwar weitgehend deformierter, jedoch noch lebens- und vermehrungsfähiger, unvollständig bakterioliierter Granula stehen bleibt, wird ferner nach dem Erachten des Verf. zwingend dadurch erwiesen, daß hier, in den leukozytären Phagozyten, im Gegensatz zu den Vorgängen bei der Phagozytose durch epitheliale Elemente das Vorhandensein von — unbeirrt durch die intrazelluläre Einlagerung — zu selbständigen, geschlossenen Kolonien herangewucherten Keimformationen allenthalben durchaus vermißt wird.

Wir kommen somit hinsichtlich der durch Leukozyten (Mikrophagen) erfolgenden Phagozytose der Gonokokken zu folgenden Schlußergebnissen:

Entweder die Phagozytose wird bereits bei der erstmaligen Intussuszeption der Gonokokken durch Leukozyten zu einer vollständigen. Dieser sich prompt vollziehende Ausgang ist in Anbetracht der durchschnittlichen Höhe der phagozytären Fähigkeiten der Mikrophagen Gonokokken gegenüber und bei Abwesenheit von diese Fähigkeit schädigenden oder beeinträchtigenden Momenten als die Regel zu betrachten. Unterbleibt jedoch die vollkommene Bakteriolyse, so ist die Möglichkeit, daß auch aus den Phagozyten noch keimfähiges Gonokokkenmaterial frei wird und an die intrazelluläre Exsudatflüssigkeit abgegeben wird, nicht ausgeschlossen. Es existieren nun bezüglich des weiteren Schicksals dieses bei der erstmaligen Phagozytierung noch unvollkommen lysierten Keimmaterials zwei weitere Möglichkeiten: Entweder frischt dasselbe sich in kürzester Zeit zu einem nach Habitus und Virulenzgrad normalen Keimmaterial auf. Es erfolgt dann eine Reproduktion der erstmaligen akuten Entzündung und ein damit weitergehender neuer Leukozytenschub, der den Kampf mit den partiell bakteriolytierten und wieder zur Normalform regenerierten Keimen von neuem aufnimmt. Derartige akute Inflammationen und Leukozytenschübe können sich mehrfach wiederholen, bis schließlich alle Keime von normalem Habitus und Virulenzgrad ausschließlich auf dem Wege der leukozytären Phagozytose beseitigt sind.

Oder die Auffrischung des bei der ersten Phagozytierung durch Mikrophagen noch unvollkommen bakteriolytierten Keimmaterials erfolgt nach dem Freiwerden aus der vernichtenden Umklammerung durch die leukozytären Freßzellen nicht unmittelbar, die Auffrischung bzw. Regeneration verläuft vielmehr, ohne an sich ausgeschlossen zu sein, schleppend, dann scheiden die Leukozyten für eine Vernichtung der lebensfähigen, bakteriolytischen Granula mit Rücksicht auf das dann sich ergebende Ausbleiben einer akuten Exazerbation der Entzündung und eines neuen Leukozytenschubes praeter propter überhaupt aus, und es verbleibt dieses nach Aussehen und Virulenzgrad reduzierte und abgeschwächte Keimmaterial auf der Schleimhaut, woselbst es, sofern es nicht durch Schleimhautsekrete oder seröses Exsudat nach außen abgeschwemmt oder durch auch unter normalen Verhältnissen das Epithellager durchwandernde Bindegewebszellen aufgenommen und in das subepitheliale Gewebe abgeführt wird —, von den epithelialen Zellelementen aufgenommen wird. Es setzt damit eine zweite chronisch verlaufende und sich auch als solche übertragende Phase des Entzündungsprozesses ein, die von **vornherein** gegeben ist, sobald es sich um eine vorwiegend nur durch **epitheliale** Elemente bewirkte Phagozytose der Gonokokken handelt.

Man bemerkt nämlich, in auffallendem Gegensatz zu dem Verhalten bei der durch leukozytäre Elemente (Mikrophagen) bedingten Phagozytose der Gonokokken, an den in Epithelien einverleibten Gonokokken, daß hier in einer Anzahl von Fällen die Bakteriolyse innerhalb der Epithelzelle nicht nur zum Stillstand kommt, sondern die vom Normaltypus bis zur Unkenntlichkeit abweichenden Keimformen unter Abschneidung von Höfen von den phagozytierenden Einflüssen der Epithelzelle sich erholen (Annahme einer besseren Färbbarkeit) und steigende Vermehrungstendenz aufweisen, sodaß aus den aufgenommenen, phagozytierten bzw. bakterioliysierten bzw. durch eine unvollständige Bakteriolyse in Involutionsformen übergeführten Keimen innerhalb der Epithelzelle eine oder eine ganze Anzahl die verschiedenartigsten Formen aufweisender, zoogloeenartiger Keimkolonien hervorgeht. Man hat es hier also offensichtlich mit einer allmählich zunehmenden, immerhin jedoch, wie die bestehende Vermehrungsfähigkeit beweist, noch unvollständigen Bakteriolyse zu tun. Daß diese Granula noch lebensfähig sind, geht aus ihrer Vermehrungsfähigkeit unmittelbar hervor und ist auch aus Analogiegründen in Hinsicht auf die von Metschnikoff, Bordet und Neufeld entwickelten Anschauungen über die erhaltene Lebensfähigkeit durch Bakteriolyse weitgehend deformierter Bakterien zu erschließen.

Was geschieht nun, wenn diese so rätselhaft erscheinenden Keimformen aus ihrer epithelialen Einlagerung freierwerden? Dieses Freierwerden kann naturgemäß auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Einmal dadurch, daß die Epithelzelle etwa durch chemische oder mechanische Einflüsse zerstört wird. Sodann dadurch, daß die Zoogloeenmasse durch fortschreitende Vermehrung ihrer Elemente schließlich so umfangreich wird, daß sie die Zellwand zersprengt (vgl. Verf. ⁴² Taf. III, Fig. 5). Unter Bezugnahme auf die vorangängigen Ausführungen betreffend das Schicksal und pathogenetische Verhalten des unvollständig bakterioliysierten Keimmaterials, welches aus leukozytären Phagozyten freigeworden ist, ist nun zu sagen einmal, daß auch hier an sich die Möglichkeit besteht, daß die freigewordenen Bakteriengranula zu Normalkeimen regeneriert werden und damit auch ein neuer akuter Entzündungsschub mit erneuter chemotaktischer Leukozytenanlockung herbeigeführt werden kann. Es ist indessen zu berücksichtigen, daß, bis vereinzelt intraepithelial aufgenommene Keime so weit gelangen, daß aus ihnen mehr oder weniger umfangreiche Zoogloeen hervorgegangen sind, mit diesem protrahierten Verweilen unter den wenn auch relativ schwachen, dafür aber kontinuierlichen bakterioliysierenden Einflüssen des Epithelprotoplasmas im allgemeinen eine so weit vorgeschrittene Bakteriolyse erzielt wird — wie sie auch in der extremen Kleinheit der Einzelelemente der Zoogloeen zum Ausdruck gelangt —, daß diesem abgeschwächten Keimmaterial in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Fähigkeit genommen sein wird, sich unmittelbar nach der freien Disseminierung in das Schleimhautsekret zu Normalformen aufzufrischen. Es unterbleibt entsprechend dann auch hier (vgl. oben) der Ausbruch eines neuen akuten

Entzündungsschubes, einer erneuten massenhaften Leukozytenemigration. Es verbleibt alsdann, wenn die bakteriolytischen, lebensfähigen Granula nicht nach außen abgeschwemmt oder subepithelial in das adenoide Gewebe der Tunica propria mucosae abgeführt werden, nur die Möglichkeit, daß dieselben — mangels anwesender phagozytischer Leukozyten — wieder von Epithelzellen aufgenommen werden. Da nun aber den Epithelzellen das hohe Phagozytierungsvermögen der leukozytären Phagozyten abgeht, so werden sie, selbst auch bei der zweiten und nochmals mehrfach wiederholten intraepithelialen Einverleibung, wiederum nicht endgültig aufgelöst, sondern in ihrem partiell bakteriolysierten bzw. involvierten Zustande, der ihnen ein erneutes Heranwachsen zu zoogloeeartigen Zelleinschlüssen gestattet, mehr oder weniger vollständig erhalten. **Damit ergibt sich die Äternisierung eines eigenartig modifizierten, abgeschwächten Keimmaterials auf der Schleimhaut, das nach Lage der Sache auch bei der Übertragung auf eine neue Schleimhaut sich in der gleichen Weise verhalten muß.**

Wir gelangen damit zu folgender Schlußfolgerung:

Die so oft angezweifelte Möglichkeit des Zustandekommens *chronisch verlaufender gonorrhöischer Krankheitsprozesse* ergibt sich:

1. aus dem Umstand, daß Gonokokken sowohl von (leukozytären) Mikrophenen, wie von Schleimhautepithelzellen phagozytiert werden. Der Kampf kann dabei insofern unentschiedener bleiben, als die Phagozytose in den leukozytären, insbesondere aber in dem epithelialen Elemente nicht bis zum definitiven, zur restlosen Vernichtung der Keime führenden Ablauf gelangt, sondern auf der Stufe der Konservierung eines zwar morphologisch weitgehend deformierten und abgeschwächten, jedoch noch lebensfähigen Keimmaterials stehen bleibt. An dieser unvollkommenen Phagozytierung sind besonders die epithelialen Zellelemente beteiligt auf Grund ihres in der phylogenetischen Entwicklung reduzierten Phagozytierungsvermögens. Es resultiert daraus entsprechend ein Zustand *symbiotischer Anpassung* (v. Prowazek⁴³) zwischen unvollkommen bakteriolysierten bzw. involvierten Keimelementen und Epithelzellen.

2. aus der erst in neuerer Zeit eingehender studierten und gewürdigten Erscheinung der *unvollständigen Bakteriolyse*, welche ein der definitiven Lyse intermediär vorgeschaltetes Stadium repräsentiert, welches dadurch charakterisiert ist, daß das bis zur Unkenntlichkeit desorganisierte, keinerlei spezifische Ähnlichkeit mit den Normalkeimen mehr aufweisende Keimmaterial sich trotz dieser Desorganisation sich noch als lebens- und vermehrungsfähig erweist (Neufeld).

Durch unvollkommene Bakteriolyse kommt ein Keimmaterial zustande, welches sich auf Grund seiner abgeschwächten regenerativen und pathogenetischen Fähigkeiten und des entsprechend sich nur zwischen Epithelzelle und Sekretflüssigkeit bewegenden Turnus, — dessen Konstanz durch das Ausbleiben

in reichlicherem Maße emigrierender, ihn alsdann durch restlose Phagozytierung unterbrechender Leukozyten gewährleistet wird — auf der infizierten Schleimhaut unter Ausbildung eines symbiotischen Anpassungsverhältnisses in P e r m a n e n z e r k l ä r t. Die Rolle der in relativ geringer Zahl chemotaktisch angelockten Leukozyten wird nunmehr in dem Sinne g e w e c h s e l t, daß sie das von ihnen aufgenommene lebende oder abgestorbene und zerfallene Keimmaterial entsprechend der mit dem Abklingen der akuten Entzündungserscheinungen wieder rückläufig bzw. normalläufig gewordenen Richtung des Lymphstromes in das subepitheliale Schleimhautgewebe deportieren. Damit beginnt eine neue Phase des Kampfes auf einem anderen Boden, der von den Mikrophagen in Anbetracht des Umstandes, daß sie sich auf diesem Terrain unter ihnen adäquaten Lebensbedingungen befinden und hier außerdem durch die fixen Phagozyten (Makrophagen bzw. Polyblasten M a x i m o w s) des Mesodermgewebes unterstützt werden, mit ungleich besserem Erfolge durchgeführt werden kann, als innerhalb des Epithellagers, dessen Elemente infolge ihrer Fraternisierung mit den Eindringlingen für eine Bekämpfung derselben überhaupt untauglich geworden sind.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob auch die morphologisch noch völlig normalen Habitus aufweisenden Gonokokken eine Virulenzabschwächung erfahren können. Nach Analogie mit anderen Keimarten, deren reinkultivierte Stämme völlig gleichartig aussehen, sich jedoch biologisch insbesondere in pathogenetischer Hinsicht unendlich verschieden verhalten können, dürfte das an sich wohl nicht auszuschließen sein. Wir wissen jedoch hierüber nichts und können auch diesbezüglich nichts Genaueres wissen. Einmal wegen der Mißlichkeit des Impfexperiments am Menschen. Sodann dürfte die etwaige Verschiedenheit des Impfeffektes bzw. toxischen Effektes, erzielt durch Injektion gleicher Mengen lebenden oder abgetöteten Kulturmaterials in den Tierkörper (Wertheim¹³, Finger, Ghon und Schlagenhofer⁴⁴, Nicolaysen⁴⁵, de Christmas⁴⁰, v. Wassermann⁴⁷, Groß und Kraus⁴⁸ und Scholtz⁴⁹), nur eine sehr bedingte Schlüssigkeit und Gültigkeit für die Verhältnisse am Menschen beanspruchen können.

Schließlich ist bei der außerordentlichen Eignung gewisser Schleimhäute des Menschen als Kulturboden für den Gonokokkus wohl überhaupt anzunehmen, daß Keime, die äußerlich noch völlig normalen Habitus aufweisen, jederzeit, und sei ihre Virulenz auch noch so sehr abgeschwächt, bei der Übertragung auf eine empfängliche Schleimhautfläche eines neuen menschlichen Individuums durchaus in der Lage sein werden, ihre Virulenz unmittelbar zu der durchschnittlichen Virulenzhöhe aufzufrischen, sodaß man völlig außerstande ist, über die von Hause aus bestehende Virulenz dieser Keime vor ihrer Übertragung auch nur das Geringste auszusagen. Das verhängnisvolle Moment für die Ausgestaltung

der Virulenztheorie in der bisherigen Form liegt ja eben darin, daß man geglaubt hat, aus dem Ausbruch eines akuten Impfeffektes bei dem zweiten Individuum Rückschlüsse ziehen zu können auf den Virulenzgrad der Gonokokken des erst-erkrankten Falles, ohne zu berücksichtigen, daß inzwischen alle Chancen zur Auffrischung der Virulenz auf dem neuen Nährboden gegeben waren.

Mit Sicherheit ist daher in Hinsicht auf die allgemeine Erfahrungstatsache, daß mit der Degeneration sich auch eine Abschwächung der Virulenz verbindet, auf eine Herabsetzung des Virulenzgrades nur aus dem Vorhandensein einer mehr oder weniger weit vorgeschrittenen Involvierung zu schließen.

C. Kulturelle und morphologische Eigenschaften der Involutionsformen des Gonokokkus.

Das bisher vorliegende Material an Beobachtungen betreffend die Bedingungen des Auftretens und die feineren Vorgänge bei der Entstehung der involvierten Formen, ihre differenten morphologischen Merkmale, ihr Verhalten bei der Filtration und gegenüber chemischen Reagentien, über ihre biologischen Eigenschaften auf der Kultur und bei ihrem Verweilen auf und in dem menschlichen Körper ist verhältnismäßig sehr spärlich ¹⁾.

Die ersten Hinweise finden sich in B u m m s ³⁴ bekannter grundlegender Monographie: „Die regressive Metamorphose beginnt mit dem Undeutlichwerden des Zwischenspaltes zwischen den Hemisphären, der ganze Pilzkörper bekommt eine unregelmäßig knollige Gestalt, umhüllt sich oft mit einem breiten hellen

¹⁾ Dieser Fülle von Fragen gegenüber konnten bisher die Untersuchungen des Verf. noch nicht zum Abschluß gelangen, obwohl dieselben seit etwa einem Jahre unausgesetzt betrieben werden, und werden die Gründe für ihren zögernden Fortgang für jeden Kenner der diffizilen Natur der Arbeiten mit Gonokokkenkulturen keiner weiteren Erklärung bedürfen. Fallen doch bei derartigen Kultivierungen alle äußeren Umstände (Wechsel von eingearbeiteten Hilfskräften, Schwierigkeit der fortlaufenden Beschaffung von geeignetem menschlichem Serum, ungleichmäßige Beschaffenheit der Nährböden, Eintrocknen der Nährböden und beschickten Kulturkörper, plötzliches Absterben und Überwucherung der Kulturen durch zufällige Verunreinigungen gerade dann, wenn gewisse wichtige Involutionsformen zur Entwicklung gelangt waren, ganz besonders schwer ins Gewicht, so daß unermüdlich immer weitere Stämme zu neuen Kulturserien in Angriff genommen und wieder von vorne angefangen werden mußten. Wenngleich nun meine bisherigen Beobachtungen schon jetzt veröffentlicht werden, so geschieht es einmal, um der Auffassung entschieden entgegenzutreten, als hätten die in den beiden letzten Jahren erschienenen Publikationen über die spezifische Sondernatur des Chlamydozoenvirus mich auch nur im geringsten in meinen gegenteiligen Anschauungen wankend machen können, sodann weil nunmehr ein umfassendes Material einwandsfreier Abbildungen, zum Teil zwecks Ergänzung und Ersatz von Abbildungen in früheren Publikationen, vorliegt; des weiteren, um bei dem Umfang und der Schwierigkeit des Arbeitsgebietes weitere Forscher zur Mitarbeit anzuregen; schließlich, weil das inzwischen gewonnene Beobachtungsmaterial doch derart umfangreich geworden ist, daß seine literarische Festlegung nicht länger aufzuschieben ist, zumal es bei der prekären Natur dieser Untersuchungen, von allen anderen Momenten abgesehen, ganz vom Zufall abhängen wird, wann dieselben endgültig zum Abschluß werden kommen können.

Saum und geht durch Auflösung zugrunde. In ganz kurzer Zeit können so die ausgebreitetsten Kolonien spurlos verschwunden sein.“

Es ist hiernach verständlich, daß man späterhin, sobald man diese, derart von B u m m beschriebenen, verquollenen, in umfangreiche zusammenhängende Schleimhüllen eingebetteten, mit Löfflerblau nur ganz unbestimmt definierbaren Formen bemerkt, diese Kultur als abgestorben ansah, sie von weiteren Versuchen ausschied und zur Anlegung einer neuen Kultur geschritten ist. In besonderer Weise verwertete sodann Br ö s e ²⁰ das Moment der Involvierung zur Begründung seines, die Zweckmäßigkeit und den Wert des mikroskopischen Gonokokken-nachweises verwerfenden Standpunktes:

„Es ist nicht daran zu zweifeln, daß die Gonokokken die Ursache der Gonorrhoe sind, aber die mikroskopische Untersuchung zur Stellung der Diagnose der Gonorrhoe hat nur geringen Wert, da die Gonokokken in vielen Fällen von Gonorrhoe nicht nachweisbar sind, wahrscheinlich weil sie Involution s - f o r m e n a n n e h m e n (vom Verf. gesperrt). Nur das Züchtungsverfahren, ist eine zuverlässige Methode, um Gonokokken bakteriologisch nachzuweisen“ (sicher nur bedingt richtig, da auch das Kulturverfahren auch Kokken von normalem Habitus gegenüber oft genug versagt, und es von den Involutionsformen erst recht zur Zeit durchaus noch fraglich ist, ob dieselben überhaupt bei direkter Abimpfung von der Schleimhaut künstlich kultivierbar sind — Fehlen der Möglichkeit, sich an die Bedingungen der künstlichen Kultivierung all m ä h l i c h anzupassen ⁴ —, Verf.).

Es ist begreiflich, daß diese Anschauungen Br ö s e s von A. Neisser, dem Verfechter des zweifellos hohen Wertes des mikroskopischen Nachweisungsverfahrens, — das oft von größerem Wert ist als das Kulturverfahren, welches oft genug aus Gründen der Unkultivierbarkeit der Keime mißlingt, in Fällen, in denen im Sekretrastrich noch reichlich Gonokokken anzutreffen sind; ebenso wie umgekehrt wiederum in anderen Fällen der Kulturversuch als Anreicherungsverfahren für kultivierbare, jedoch sehr spärliche Keime, deren Anwesenheit bei der Durchsicht einer beschränkten Anzahl von mikroskopischen Ausstrichpräparaten sich der Auffindung entzieht, das relativ wertvollere Verfahren darstellen kann; es sind eben in jedem Falle b e i d e, sich gegenseitig ergänzende Methoden in Anwendung zu ziehen — die schärfste Zurückweisung erfahren mußten, in dem Maße, daß dabei auch das von Br ö s e z u e r s t e n M a l in Erwägung gezogene und als erklärende Ursache für das Mißlingen der mikroskopischen Diagnostizierung einer gonorrhoeischen Erkrankung verwertete M o m e n t d e s V o r k o m m e n s v o n I n v o l u t i o n s f o r m e n gleichzeitig mit unter den Tisch fiel.

Das hinderte nicht, daß Br ö s e auch weiterhin an seinen Anschauungen betreffend das Vorkommen und die Bedeutung involvierter Formen unbeirrt festgehalten hat, wie aus seinen, fünf Jahre später in Erwiderung zu den Ausführungen W e r t h e i m s gemachten Bemerkungen hervorgeht:

„Ich freue mich, daß durch die experimentellen Untersuchungen des Herrn Wertheim die Vermutungen bewiesen sind, die ich vor mehreren Jahren nach meinen Untersuchungen, welche ich zusammen mit Herrn Borchardt ausführte, aussprach, daß nämlich Involutionsformen der Gonokokken vorhanden sein müßten. Wir hatten Frauen und Männer untersucht, welche aller Wahrscheinlichkeit nach die einen die anderen infiziert haben mußten, bei denen wir trotz sorgfältiger Untersuchungen keine Gonokokken mehr finden konnten. Nun, ich zweifle gar nicht daran, daß diese Involutionsformen, die Herr Wertheim gezüchtet hat, noch infektiös (vom Verf. gesperrt) sind.“

Wenn nun in der Folge auch diesesmal die Anschauungen Bröses unbeachtet geblieben sind, einmal weil man allgemein die aus einer an sich richtigen Tatsache gezogenen bekannten Schlußfolgerungen Bröses — hinsichtlich der relativen Wertlosigkeit des Bemühens, die Diagnose der Gonorrhoe durch das Mikroskop erbringen zu wollen —, ablehnte, sodann, weil seine nur vermutungsweise geäußerten Anschauungen nunmehr durch das in dem vorangehenden Vortrage Wertheims (vgl. w. unten) beigebrachte positive Beweismaterial dieses Forschers überholt wurden, so muß es doch hervorgehoben werden, daß Bröse zweifellos das Verdienst gebührt, als Erster den Gedanken des Vorkommens involvierter Gonokokkenformen auf der Schleimhaut und an deren Beteiligung an der Erzeugung und Unterhaltung gonorrhöischer Prozesse erfaßt und ausgesprochen zu haben.

In interessanter Weise beschreibt ferner v. Krystalowicz⁵⁰ das Auftreten von Involutionsformen als unter dem Einfluß Janetischer Spülungen erfolgend:

„Manchmal aber verminderte sich ihre (der Gonokokken, Verf.) Zahl nur langsam, indem sie vorerst ihre Eigenschaft, in Gruppen aufzutreten, und ihre Konturen verloren, oder sie erschienen schließlich nur als einzelne Gruppen von Diplokokken, die nur etwa als Gonokokken erkannt werden konnten und die für die öfters von verschiedenen Autoren beschriebenen „Involutions- und Degenerationszustände“ der Gonokokken aufzufassen sind.“

Im Sinne Bröses — wohl unbewußt — akzeptiert auch Scholtz⁴⁹, aus A. Neissers Schule, die gonorrhöische Natur gewisser Erkrankungsformen, selbst wenn hier Gonokokken weder mikroskopisch noch kulturell nachzuweisen sind — wie ja auch bekanntlich v. Wassermann einen negativen Gonokokkenbefund nicht als Gegenbeweis gegen das Vorhandensein einer Tripperinfektion ansieht⁴⁷. Scholtz äußert sich diesbezüglich:

„Nach meiner Ansicht handelt es sich aber auch in den Fällen klinisch gonorrhöischer Arthritiden, in welchen weder mikroskopisch noch kulturell Gonokokken nachweisbar sind, sondern die Kulturen steril bleiben, um wirkliche Gonokokken-Metastasen.“

Derselbe Autor konstatiert (ibid.) auch die Möglichkeit, Reinkulturen zu gewinnen durch Verimpfung von Exsudaten, die vornehmlich degenerierte Gonokokken enthalten:

„Dasselbe — das zähe, eitrige Exsudat in der Bauchhöhle, Verf. — ist dabei entweder steril oder enthält ausschließlich teils wohlerhaltene, vornehmlich aber degenerierte, hauptsächlich intrazellulär gelagerte (vom Verf. gesperrt) Gonokokken. Sterben die Tiere innerhalb von etwa 20 Stunden, so gelingt der kulturelle Nachweis der Gonokokken fast regelmäßig.“

Wichtige Bemerkungen hinsichtlich der auch vom Verf. an anderer Stelle ⁴ hervorgehobenen Bedeutung einer vorangegangenen Anpassung an den betr. Nährboden für das Gelingen der Überimpfung von Gonokokken sind Finger ⁴⁴ zu verdanken. Finger konstatiert zunächst an dieser Stelle das Vorkommen von Degenerationsformen: „Hervorheben möchten wir nun in Übereinstimmung mit Wertheim das rasche Auftreten von Degenerationsformen, das für Reinkulturen geradezu charakteristisch ist. Schon nach 24—48 Stunden finden wir zahlreiche schlecht tingible Exemplare, und später besteht die Kultur fast ausschließlich aus solchen und zeigt nur einzelne gut gefärbte“, und fährt dann weiterhin fort: „Aber die Dauer der Überimpfbarkeit hängt noch mit dem Alter der Kultur, der Zahl der Generationen zusammen. Junge Kulturen, die erst in wenigen Generationen rein gezüchtet wurden, sich dem Nährboden noch nicht anzupassen Gelegenheit hatten, verlieren ihre Überimpfbarkeit rascher als alte Kulturen, die bereits in vielen Generationen rein gezüchtet und dem Nährboden besser angepaßt sind.“

Wie man sieht, ist das bisher hier wiedergegebene, hier und da nur brockenweise anzutreffende Material, betreffend involvierte Gonokokkenformen im Verhältnis zu dem gewaltigen Umfang der Gonokokkenliteratur nicht gerade reichlich zu nennen, und handelt es sich im wesentlichen um vermutungsweise geäußerte Anschauungen oder um die Wiedergabe von Beobachtungen, die allfällig selbst auch bei nur vorübergehender Beschäftigung mit der Kultivierung des Gonokokkus zu machen sind — was speziell auch von den Darlegungen Halberstädters ⁵¹ gelten kann, auf die deshalb nicht noch besonders eingegangen werden soll, um so mehr, als Halberstädter — wie der ausnahmslosen Gesamtheit seiner wissenschaftlichen Parteigänger — die bereits seit längerer Zeit vorliegenden, durchaus gegenteiligen Feststellungen Wertheims offenbar völlig entgangen sind.

Es sind in der Tat die hochbedeutsamen, in einer ganzen Reihe seiner wichtigsten Publikationen niedergelegten Untersuchungsergebnisse Wertheims, welche auf Grund exakter klinischer und experimenteller Beobachtungen den bis dahin überaus lückenhaften Bestand von Kenntnissen über die morphologischen und infektiösen Eigenschaften der involvierten Gonokokkenformen in den wichtigsten Punkten fast mit einem Schlage vervollständigt haben. Dieselben haben zum erstenmal die bis dahin geltenden Vorstellungen über das Vorkommen, die Morphologie und Kultivierbarkeit der involvierten Keimformen in durchgreifender Weise reformiert, die vermutungsweise geäußerten Vorstellungen Bröses über die infektiöse Natur derselben ihres unbestimmten Charakters entkleidet und

damit zum erstenmal ein präzis definiertes Bild des hier in Rede stehenden Gegenstandes entworfen. Es ist demnach Wertheim durchaus die Priorität in der Entwicklung von Anschauungen zuzusprechen, wie sie sehr viel später und in Unbekanntschaft mit den Ergebnissen Wertheims — weil die Einsicht in die Literatur der anderen Spezialdisziplinen im Auslande sich nur unter großen Umständlichkeiten hätte ermöglichen lassen — vom Verf. vertreten sind.

Der einzige Unterschied in den beiderseitigen Anschauungen (W.s und des Verf.) dürfte auf dem Gebiete der Virulenzfrage liegen, indem bekanntlich Wertheim auch den involvierten Formen voll konservierte Virulenz vindiziert und damit hinsichtlich der Infektiosität bzw. der Pathogenität dieser Formen noch erheblich weitergeht, wie der Verf., welcher — über den Einfluß und die Möglichkeit der Virulenzauffrischung vgl. oben — annehmen möchte, daß zwar hinsichtlich der Wachstums- und morphologischen Auffrischungsmöglichkeiten absolut feststehende Abgrenzungen zwischen den verschiedenen Formen zurzeit noch nicht vorgenommen werden können, daß sich dagegen die Virulenz, und zwar unabhängig von der äußeren Form, in verschiedener Weise äußern kann.

Es dürfte sich indessen auch hier eine verbindende Brücke finden, wofern man sich nur zu einer — durchaus erforderlichen — Modifikation des Virulenzbegriffes (im klinischen Sinne) entschließt. Ist es doch zurzeit — vom anthropozentrischen oder auch nur vom allgemein zoozentrischen Standpunkt betrachtet — noch eine durchaus offene Frage, welche von zwei Giftarten — ob das akut wirkende, stürmische Reaktionen auslösende und entsprechend schneller eliminierte (für Giftarten und Giftmengen, bei denen eine Einstellung auf limes † in Betracht kommt, existiert allerdings diese Frage nicht) Virus, oder ob auf der anderen Seite ein zwar chronisch einsetzendes, nur torpide Reaktionen zustande bringendes — oft auch nur als Wachstumsreiz (Th. Leber⁶) fungierendes, dafür sich aber um so hartnäckiger einnistendes Gift — als das „virulenter“ zu gelten hat.

Bezeichnend für die tatsächliche Verschiedenartigkeit der diesbezüglichen Anschauungen dürfte es jedenfalls sein, daß z. B. Martin (vgl. oben) das Gift der chronischen Gonorrhoe für das gefährlichere erklärt, in dem Maße, daß er es — in vielsagender und bedeutungsvoller Weise! — prinzipiell von dem der akuten Gonorrhoe unterscheidet, und daß ferner auch Finger⁹ diejenige Form der gonorrhoeischen Infektion als die schlimmste bezeichnet, bei welcher Anpassung und entsprechend Einnistung des Virus erfolgt.

Es handelt sich also hier um Relativitäten, die je nach der Art und Wahl des für die Relation maßgebenden Gesichtspunktes jede für sich ihre volle Berechtigung besitzen.

Hat es — weiter — schon an sich etwas durchaus Mißliches, von der verschiedenen oder gleichartigen Virulenz lebender Gonokokkenkeime zu sprechen, obwohl man doch zu wissen glaubt, daß es in der Hauptsache gar nicht die noch lebenden Keime, als vielmehr die bei ihrem Absterben mehr oder weniger vollständig freiwerdenden Proteinstoffe sind, von denen die schädigenden Wirkungen ausgehen, so dürfte es überhaupt gegenwärtig noch außerordentlich schwierig sein, den Begriff der „Virulenz“ des Gonokokkus genauer zu präzisieren; zumal wenn auch noch das Moment einer durch ihn veranlaßten entzündlichen hyperplastischen Gewebswucherung in die Definition mit hineinbezogen werden soll, wie ein solches Moment bei einer später noch zu behandelnden Betätigung als Zellparasit in Betracht kommt, bei welcher es durchaus noch nicht als ausgemacht erscheint, daß es sich auch hier, wie sonst bei extrazellulärem Parasitieren, ausschließlich um die Wirkung von durch Zerfall frei gewordenen giftigen Leibes- substanzten der Gonokokken handelt. Es verlohnt sich demnach nicht, den Divergenzen nachzugehen, wie sie sich aus der vorläufig noch bestehenden Vieldeutigkeit des Allgemeinbegriffes der Gonokokkenvirulenz im klinischen Sinne ergeben, vor allem daraus resultierend, daß letzteres durch an sich ganz verschiedene, unter sich nicht notwendig zusammenhängende und auch nicht ausschließlich von der Natur des Keimmaterials abhängige Momente — wie die

jeweilige Infektionstüchtigkeit, Keimresistenz, Reichlichkeit der Wachstumsvermehrung und der Menge und Toxizität der gelieferten Endotoxinsubstanzen u. dgl. m. — bedingt sein kann.

Der fundamentalen Bedeutung der Versuchsergebnisse Wertheims entsprechend, ist nunmehr ausführlich auf dieselben einzugehen.

Bereits in der ersten, für die Klinik der Gonorrhoe beim Weibe grundlegenden Arbeit aus dem Jahre 1892¹³ finden sich zahlreiche ausführliche Angaben über die Biologie und differente Morphologie der Involutionsformen, und zwar in dem die Kulturversuche behandelnden Abschnitt: „Der zähe graulichweiße Schleim der dellenartigen Vertiefung zeigt nunmehr fast lauter alte, schlecht gefärbte Krümchen und Kügelchen (vom Verf. gesperrt): Involutionsformen,“ „während auf der Platte 0, wo die Kolonien sehr dicht gesät sind, ein weiteres Wachstum nicht stattfindet, vielmehr schon nach 48 Stunden Rückbildung eintritt, indem die Gonokokken sich nur mehr schlecht färben und zu Körnern und Krümchen werden.“

„Gegen die Mitte zu sind die Individuen undeutlich konturiert und scheinen hier vielfach zu Krümeln und blaßgefärbten Kügelchen (vom Verf. gesperrt) umgewandelt.“

„Schon am fünften Tage färben sich die Randkokken nur sehr schlecht; es ist deutliche Degeneration festzustellen; fortpflanzungsfähig sind sie aber auch noch am achten Tage, wenn die Platten vor Vertrocknung geschützt werden“ (vom Verf. gesperrt).

„Es gedeiht daselbst (im flüssigen menschlichen Serum, Verf.), aber noch spärlicher, als auf koaguliertem Serum, ... bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man nur ganz schwach gefärbte Körnchen, die sich nicht mit Sicherheit als Kokken erkennen lassen, und bei der Aussaat auf Platten gehen verhältnismäßig spärliche Kolonien an (vom Verf. gesperrt) ...“

„Dagegen erweist sich flüssiges menschliches Blutserum, welches mit der doppelten Menge einer Fleischwasserpeptonbouillon versetzt ist, als vorzüglicher Nährboden. Der Gonokokkus wächst in demselben in Verbänden, in Zoogloeamassen“ (vom Verf. gesperrt).

„Bei der Übertragung auf mit Agar versetztes menschliches Serum erwiesen sich aber Gonokokkenzüchtungen, die auf koaguliertem Serum ohne jeden Zusatz gediehen waren, regelmäßig noch nach 4—6 Wochen lebensfähig; ob die auf koaguliertem menschlichem Serum ausgeführten Züchtungen noch länger ihre Regenerationsfähigkeit (vom Verf. gesperrt) bewahren, konnte mangels genügend alter Züchtungen noch nicht entschieden werden: die ältesten daraufhin geprüften Züchtungen waren 45 Tage alt; diese lieferten positives Ergebnis (vom Verf. gesperrt). Es ist möglich, daß sie auf mit Agar versetztem menschlichem Serum noch viel länger ihre Fähigkeit der Regeneration (vom Verf. gesperrt) bewahren; Versuche in

dieser Richtung wurden bisher nicht angestellt. Auch die Virulenz geht durch die Züchtung außerhalb des menschlichen Organismus keineswegs rasch verloren, wie sich aus folgendem Impfversuch ergibt (vom Verf. gesperrt). Es ergab sich aus diesem Impfversuche, daß eine 27 Tage, also etwa vier Wochen alte Gonokokkenzüchtung noch ihre volle Virulenz bewahrt hatte.“

„Bietet die Züchtung noch die Aussicht, auch Involutionsformen, die, weil sie ja, wie oben beschrieben, nur schlecht umschriebene und kaum färbbare Körner und Kügelchen von unregelmäßiger Form und Größe darstellen, mit dem Mikroskop überhaupt nicht als Gonokokken, bzw. deren Derivate festzustellen sind, zum Nachweise zu bringen. Daß von solchen Involutionsformen aus noch Zuchten erzeugt werden können, ist oben erwähnt worden: in 3 bis 4 Tage alten Zuchten auf koaguliertem Serum findet man ausschließlich solche Formen, und doch gelingt die Regeneration derselben durch Übertragung auf neuen Nährboden jedesmal“ (!, vom Verf. gesperrt).

Wertheim konnte jedoch auch bereits in dieser Arbeit berichten, daß diese Formen nicht nur auf der Kultur, sondern auch im Peritonealexsudat von Tieren zu gewinnen und zu beobachten sind, denen lebendes Gonokokkenmaterial in die Bauchhöhle injiziert wird:

„An den vom Exsudat angefertigten Deckglastrockenpräparaten und ebenso an den Schnittpräparaten werden die Gonokokken in der Mehrzahl nur mehr als undeutliche Körner wahrgenommen, verhältnismäßig wenige zeigen die charakteristische Gestalt und Größe der gut ausgebildeten Individuen. Die Züchtung vom Exsudat auf menschliches Blutserum ergibt wieder eine Reinzucht von Gonokokken“ (vom Verf. gesperrt). „Am vierten Tage ergibt die Züchtung vom Exsudat auf Blutserum noch regelmäßig eine Reinzüchtung von Gonokokken; auch findet man im oberflächlichen Exsudate und in den Infiltraten neben zahlreichen Körnchen, die sich nur durch ihre Lagerung innerhalb der Eiterzellen und infolge des Vorhandenseins von zahlreichen Übergangsbildern als Derivate von Gonokokken erkennen lassen (vom Verf. gesperrt), noch immer einzelne wenige gut ausgebildete Gonokokken. Am fünften Tage dagegen ist die Züchtung zweimal erfolglos geblieben, in den andern Fällen ergab sie anfangs sehr kümmerlich wachsende Reinzuchten von Gonokokken; dieselben konnten erst durch Umzüchtung auf frischen Nährboden zu besserem Wachstum gebracht werden.“

„Wenn man von Gonokokkenkulturen, in denen nur mehr Invo-

lutionsformen vorhanden sind (vom Verf. gesperrt), auf das Peritoneum impft, so findet man nach 24 Stunden immer zahlreiche, gut ausgebildete, ausgezeichnet färbbare Individuen neben den alten; ein sicheres Zeichen, daß eine Vermehrung stattgefunden hat. Das Peritoneum mancher Tiere bietet trotz der Unempfänglichkeit der Schleimhäute einen innerhalb gewisser Grenzen günstigen Nährboden für den Gonokokkus Neisser“ (vom Verf. gesperrt).

Schließlich findet sich hier hinsichtlich der Unzulänglichkeit der meistens üblichen Methylenblaufärbungen für die Darstellung dieser Formen und der hieraus resultierenden Konsequenz, daß die Verwendung dieser Farblösungen notwendig nur zu völlig unzureichenden Schlüssen über die Natur und das Vorkommen derartiger Keimformen gelangen kann, der folgende bedeutungsvolle Satz (vgl. auch 2):

„Nach meinen jetzigen Erfahrungen muß ich annehmen, daß die einfache Färbung mit Methylenblaulösung nur jene Gonokokken zur Darstellung bringt, welche jung, daher kräftig färbbar sind. Es gelingt daher mit wässriger Methylenblaufärbung nur junge Gonokokken im Gewebe gefärbt zu erhalten....“

Geradezu einen Markstein bilden nunmehr die Ausführungen Wertheims auf dem Münchener Naturforscher- und Ärztekongreß 1899¹⁴:

„Von jeher bestand ein großer Widerspruch zwischen der klinisch festgestellten Widerstandsfähigkeit des Gonokokkus Neisser und seiner angeblichen Hinfälligkeit auf künstlichem Nährboden. Dort jahrelanges Ausdauern und Virulentbleiben trotz der feindlichen Einflüsse des lebenden menschlichen Gewebes, hier Todeserscheinungen nach wenigen Tagen und völliges Absterben.“

Zur Frage des Einflusses von höheren Temperaturen (contra Finger):

„Temperaturen bis zu 42° C sind nicht nur nicht imstande, entwickelte Gonokokkenkulturen zu töten, sie vermögen nicht einmal die Entwicklung und das Wachstum der Gonokokken auf künstlichem Nährboden zu hindern.“

Sodann zur Frage der Dauer der Kultivierbarkeit:

„Meine nunmehrigen Untersuchungen haben ergeben, daß Gonokokkenkulturen selbst nach achtmonatigem Bestande noch weiter züchtbar sein können. Sie sind es nach so langer Zeit nicht immer, ja manchmal schon nach 2—3 Monaten nicht mehr.“

„Die Möglichkeit, von so alten Kulturen noch weiter zu impfen, war mir um so auffallender, als es ja bekannt ist, daß die Gonokokken in der Kultur nach kurzer Zeit — schon nach wenigen Tagen — sich involvieren: sie nehmen immer weniger die Anilinfarbstoffe auf, verlieren die scharfe Kontur und nehmen zum Teil ganz merkwürdige Gestalt an, indem sie zu großen, gleichsam blasigen Gebilden werden, in welchen dunklere Punkte und Fäden (vom Verf. gesperrt) — eine Art Struktur — mit sehr guten Immersionssystemen festgestellt

werden können. Ich will aber gleich bemerken, daß diese Involutionsveränderungen durchaus nicht den Gonokokken allein zukommen, vielmehr auch bei den Staphylokokken und Streptokokken beobachtet werden und wahrscheinlich allen Bakterien gemeinsam sind. Man hat den Eindruck, als ob man es mit toten Bakterienleibern, mit Leichen zu tun habe. Freilich konnte ich nun in den noch fortimpfbaren alten Gonokokkenkulturen neben diesen Involutionsformen gut tingierte, scharf konturierte typische Gonokokken auffinden, und zwar besonders in dem am Boden des Kondenswassers befindlichen Satz. In einigen noch fortimpfbaren Kulturen aber konnte ich trotz sorgfältigster Suche an 20—30 Stellen des Rasens und des Satzes nichts finden, was noch als Gonokokkus agnoszierbar gewesen wäre. Wohl fanden sich vereinzelt Kügelchen, die etwas gefärbt waren, oder mit Mühe als von Kokken stammend zu erkennen waren. Wie, dachte ich mir, sollten jene Involutionsformen vielleicht doch nicht alle tot sein? Sollten vielleicht jene gerade noch etwas gefärbten, aber nicht mehr als Gonokokken agnoszierbaren **Kügelchen die Reste der Kultur sein, von denen aus die Weiterzüchtung gelänge?** (vom Verf. gesperrt). Ich war mir bewußt, daß es sehr schwer sei, solches zu erweisen. Denn immer kann man ja den Einwand erheben, es sei nicht gelungen, die ganze Kultur abzusuchen, und einzelne jugendliche Formen seien dem Mikroskop entgangen. Ich habe deshalb die Durchforschung mit ganz besonderer Ausdauer angestellt, und auch meine Assistenten habe ich mit denselben bemüht. Das Resultat war, daß in einigen **noch weiter züchtbaren Kulturen nur** ganz, resp. halb involvierte Formen, aber keine typischen Gonokokken mehr zu finden waren. Nun die Beziehungen dieser Untersuchungen zum Thema: „Tripper und Ehekonsens“ liegen auf der Hand. Doch sei mir ferne, diesbezüglich Schlußfolgerungen zu ziehen. Sollte sich die Sachlage in der von mir soeben dargestellten Form bestätigen — und bei der Wichtigkeit des Gegenstandes und der Schwierigkeit der Untersuchungen sind Nachprüfungen unbedingt nötig —, so würde dies allerdings ein bedeutsames Streiflicht auf die so oft geklagte Erfolglosigkeit der Gonokokkensuche bei chronischen Trippern, welche sich hinterher als noch infektiös herausgestellt haben, werfen, und man könnte dann allerdings den Begriff der latenten Gonorrhoe wieder aufnehmen. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, durch kulturelle Untersuchungen auf möglichst guten Nährböden die mikroskopischen Untersuchungen bei chronischen Gonorrhoeen speziell bei Heiratskandidaten zu kon-

trollieren und zu ergänzen. Die Superiorität des Kulturverfahrens für die Suche nach Gonokokken bei chronischen Gonorrhöen wäre damit wohl erklärt“ (vom Verf. gesperrt).

Das Schlußwort Wertheims zu seinem Vortrage ist bereits anderweitig zitiert.

Wie sich aus Vorstehendem ergibt, hat sich Verf. mit seiner Annahme, daß die von ihm aufgefundenen Keimformen des Gonokokkus in der Gestalt von „Kügelchen“, die als Gonokokken ohne gleichzeitiges Vorhandensein von Übergangsbildern gar nicht mehr erkennbar sind, unbekannt und unbeschrieben wären, aus welchem Grunde er zu einer Neubenennung dieser Formen als „Mikrogonokokken“ geschritten ist, im Irrtum befunden. Diese Formen sind bereits von Wertheim gesehen und hinsichtlich ihrer Überimpfbarkeit und Infektiösität eingehend gewürdigt. Man brauchte daher nur auf die Arbeiten Wertheims zurückzugreifen, um zu erkennen, daß es keineswegs nötig war, an diese Mikrogonokokken zu „glauben“ angesichts der Tatsache, daß diese Formen bereits vor dem Verf. von einem Forscher von dem Range Wertheims beobachtet und richtig gedeutet waren, zumal damals (Heidelberger Kongreß 1910, 4) sowohl die mikroskopischen Präparate, wie die entsprechenden Kulturen demonstriert wurden. Vollends unverständlich erscheint es, daß Bakteriologen wie Halberstädter und Heymann teils in Unkenntnis der Beobachtungen Wertheims, teils auf Grund rein aprioristischer Erwägungen sich seinen Darlegungen gegenüber schlankweg ablehnend verhalten konnten, anstatt sich durch eingehende Wiederaufnahme der Kulturversuche Wertheims von der Richtigkeit meiner Argumente positiv zu überzeugen. An einer solchen Wiederaufnahme hat es aber trotz ihrer von Wertheim betonten Wichtigkeit in der Tat allenthalben gefehlt, was wohl mit den mehrfach, insbesondere auch von Wertheim hervorgehobenen Schwierigkeiten und Mühseligkeiten derartiger Untersuchungen zu erklären ist.

Auch das sonst über die Involutionsformen anderer Bakterien vorliegende Material erscheint keineswegs befriedigend, obwohl die Frage der Bildung von Involutionsformen mit der Entdeckung der insbesondere von R. Pfeiffer und seiner Schule studierten Erscheinungen der Bakteriolyse, mit der Aufstellung der Granulattheorie Muchs betreffend den Granulazerfall der Tuberkelbazillen (Much, Arndt), mit der interessanten Beobachtung des Körnerzerfalls bei den Schweinepestbazillen (Schreiber⁵², Lourens⁵³), ferner in Ansehung des Umstandes, daß die reichliche Bildung involvierter Keimformen für manche Keimarten (Pestbazillen) geradezu diagnostisch verwertbar geworden ist, in ein neues verbreitetes und vertieftes Fahrwasser geraten ist. Liegt es doch auf der Hand, daß die Bildung von Involutionsformen mit der Erscheinung der Bakteriolyse in unmittelbaren, direkten Zusammenhang zu bringen ist. Man wird in Zukunft zweifellos nicht von einer Bakteriolyse schlechthin sprechen dürfen, sondern verschiedene Grade und Formen derselben an der Hand von verfeinerten Färbemethoden (Giemsa färbung) und Kultivierungsversuchen mit partiell lysierten Formen differenzieren müssen. Auch die durch die vermittelnde Wirkung der Wrightschen Lehren einer Klärung entgegengehende Phagozytentheorie Metschnikoffs legt es, wie die Beobachtungen von Metschnikoff und Bordet lehren (vgl. w. u.), nahe, den Vorgang der Involverung unter dem Einfluß phagozytischer Kräfte ganz besonders ins Auge zu

fassen. Wenn man nun auch so von allen Seiten Erscheinungen und Beobachtungen auftauchen sieht, die geeignet erscheinen, das Involutionsthema aus seinem Aschenbrödelverstecke hervorzuziehen, in welchen es anscheinend durch den Umstand geraten ist, daß die Aufmerksamkeit der Bakteriologen ausschließlich durch die Erforschung der sinnfälligeren Erscheinungswelt der normalen Keimformen fast völlig absorbiert gewesen ist, so sind doch auch in den neuesten Bearbeitungen der allgemeinen Bakteriologie (Kruse, v. Baumgarten⁵⁴) die den Involutionsformen gewidmeten Besprechungen nach Zahl und Umfang nur im Sinne einer vorübergehenden Behandlung gehalten. Immerhin bringt das vorzügliche, großzügige Werk Kruses³⁹ auch diesbezüglich eine Zusammenstellung einer ganzen Anzahl neuer und wesentlicher Gesichtspunkte:

„Wenn man (S. 7) die Ursache ihrer (der Involutionsformen, Verf.) Bildung in diesen Fällen mit einem gewissen Recht in den schädlichen Stoffwechselprodukten — was hinsichtlich des Gonokokkus auch bereits von Bockhart³⁰ gegenüber dem von Bumm und Wertheim betonten Einfluß der Vertrocknung hervorgehoben war, Verf.—, die sich in alten Kulturen entwickeln, sehen darf, so hat schon Hansen darauf hingewiesen, daß bei den Essigbakterien die Involutionsformen bei bestimmten Temperaturen schon auf der Höhe des Wachstums auftreten und eher ein Zeichen guten Gedeihens als des Absterbens sind“ (vom Verf. gesperrt).

Sodann (S. 21):

„Unter Umständen tritt in denselben Mitteln Bakteriolyse und Wachstum neben oder nach einander auf, indem nämlich die durch Selbstverdauung schon zugrunde gegangenen Bakterien den übrig gebliebenen den Nährboden dadurch verbessern, daß sie . . . bei der Auflösung Nährstoffe abgeben.“

Ferner (S. 30):

„Bei ihnen — den Cholerabazillen, Verf. — beobachtete R. Pfeiffer einen förmlichen Auflösungsprozeß, die von ihm sog. Bakteriolyse . . . Nach 10—20 Minuten können sich die vorher reichlich vorhandenen beweglichen Vibrationen in unbewegliche kokkenähnliche, aber mehr oder weniger schlecht färbbare Körner (Granula) verwandeln (vom Verf. gesperrt, vgl. die Beobachtungen von Wertheim, Scholtz, Finger, Ghon und Schlagenhauser, wie von Kraus und Groß über das Verhalten von in die Peritonealhöhle injizierten lebenden Gonokokken, Verf.). Im Reagenzglas kann man, wie zuerst Metschnikoff und Bordet (vgl. auch Levaditi²⁴, Verf.) beobachteten, in Serum und Exsudaten denselben Vorgang verfolgen, er führt hier freilich nicht immer zu einer völligen, jedenfalls nicht zu einer schnellen Auflösung. Die Granula können vielmehr, wie wir bestätigen müssen und neuerdings wieder von Neufeld betont wird, tagelang sich im Serum erhalten. Cantacuzène behauptet andererseits sogar, die bakterio-

logischen Granula seien gar nicht gestorben, sondern könnten sogar wieder zu Kommabazillen auswachsen. Nach unsern Beobachtungen möchten wir diese Möglichkeit nicht ganz ausschließen. In einzelnen Fällen zeigt die Plattenzählung, daß trotz sichtbarer Granulabildung die Keime nicht erheblich spärlicher auswachsen, als Kontrollen ohne Körnchen. Man sieht auch häufig im Anfang der Veränderung nicht nur die teilweise aufgequollenen Bazillen, sondern auch völlig runde Granula in deutlicher Bewegung. Die Granulabildung... wird sowohl im Serum bzw. in der Exsudatflüssigkeit, als in den Phagozyten beobachtet (vom Verf. gesperrt). Neufeld möchte sie hervorgehen lassen aus einer Auflösung der Bakterienmembran, weil die sonst gegen taurocholsaures oder ölsaures Natron widerstandsfähigen Bakterien nach (!) der Verwandlung von diesen Stoffen gelöst werden (vom Verf. gesperrt), wie membranlose tierische Zellen, Protozoen, Pneumokokken usw. Aber mit Neufelds Ansicht läßt sich wieder die oft erhebliche Widerstandsfähigkeit der Granula (vom Verf. gesperrt) nicht vereinigen.“

Von großer praktischer Bedeutung dürfte die experimentelle Verfolgung der Involvierung der Keime unter dem Einfluß der Phagozytose werden.

Gemeinhin spricht man allerdings nur von den Erscheinungen einer sich unter dem Einfluß der „Phagine“ mehr oder weniger rasch vollziehenden Lysierung der phagozytierten Keime, Granulabildung, von Quellungs- und Auftreibungsformen mit schwacher Tinktionsfähigkeit oder auch einfachem allmählichen Abblassen bis zum völligen restlosen Verschwinden (vgl. Neufeld und Ungermann²²), also von Erscheinungen, wie sie denen bei der Involvierung analog sind. Es ist indessen hier in dem Ensemble anscheinend belangloser Vorgänge zunächst eine Erscheinung zu notifizieren, die ganz besonderer Beachtung wert erscheint. Es handelt sich um die spezifische Eosinophilie phagozytierter Bakterien. Bereits i. J. 1884 beobachtete Metschnikoff⁵⁶ bei der Nachprüfung der von Koch behaupteten natürlichen Resistenz des Frosches gegen Milzbrandinfektion, wobei er eine deutliche Phagozytose der in den Lymphsack eingebrachten Milzbrandkeime konstatieren konnte, neben den Änderungen der äußeren Form eine Änderung der Färbbarkeit im Sinne einer ausgesprochenen Eosinophilie, besonders deutlich an dem intrazellulären Stück eines unvollkommen phagozytierten Milzbrandstäbchens. Diese Beobachtung wurde dann von Bordet erweitert und von Marchand⁵⁷ hinsichtlich der Eosinophilie phagozytierter, durch Abschwächung phagozytabel gemachter Streptokokken bestätigt. Nach der Auffassung des Verf. handelt es sich hier nicht um eine Eosinophilie im üblichen Sinne, sondern um eine Eosinophilie, wie sie an involvierten Keimformen ganz allgemein bei der Färbung nach den Prinzipien Romanowsky-Ziemanns, etwa bei Giemsa färbung zu

beobachten ist, also um eine Färbung mit einem Kernfarbstoff (dem „Rot aus Methylenblau“ Nochts, bzw. „Azur“ von L. Michaelis).

Man wird demnach damit zu rechnen haben, daß leukozytäre Einschlüsse, wie sie bei zahlreichen infektiösen Erkrankungen beobachtet werden, nach bzw. auf Grund einer Färbung mit einem Methylenblau-Eosinmisch nicht einfach und ausschließlich als die bekannten eosinophilen, abgesehen von ihrer spezifischen Färbbarkeit undefinierbaren Granulationen angesehen werden dürfen, sondern vielmehr, worauf auch die experimentellen Ergebnisse des Verf. hinweisen (vgl. weiter unten S. 82), als durch Phagozytose bzw. Involution modifizierte Formen infektiöser Keime zu betrachten sind.

Daß es sich bei den mit solchen Einschlüssen behafteten polymorphkernigen Leukozyten nicht einfach um sog. „Eosinophile“ handelt, geht auch daraus hervor, daß die eosinophilen Leukozyten, wenngleich Mesnil⁵⁸ angibt, daß unter gewissen Umständen azidophile Leukozyten Bakterien aufnehmen und verdauen können, und auch Metschnikoff diese Zellen zu den Mikrophagen seines Systems rechnet — nach Levaditi²⁴ (S. 299) nur in seltenen Fällen die Rolle von Phagozyten spielen.

Es ist hier anscheinend allzu vieles lediglich auf Grund des tinktoriellen Verhaltens in ein bisher unentwirrbares Massengrab geworfen.

Diese Angelegenheit erscheint als um so wichtiger, als diese morphologisch und tinktoriell von dem Aussehen normaler Keime abweichenden Leukozyten-einschlüsse auch nach längerer Einwirkung der Phagozytose noch keineswegs abgestorben zu sein brauchen, wie ein weiteres Experiment Metschnikoffs³⁶ lehrt:

„Bei der Impfung in die vordere Kammer sowohl wie beim Einspritzen unter die Haut riefen die Bazillen die Bildung eines sehr leukozytenreichen Exsudates hervor, in dem die Mikrophagen das Bild beherrschten. Diese Phagozyten begannen sofort sich der vorhandenen Bazillen zu bemächtigen; letztere zerfielen nicht in der Exsudatflüssigkeit, wohl aber im Innern der Leukozyten. Noch längere Zeit nach dem definitiven Einschluß der Bazillen (24 Stunden nach der Infektion und länger) lieferten Aussaaten des Exsudates auf geeigneten Nährböden häufig noch Kulturen“ (vom Verf. gesperrt). Also trotz des Zerfalles und trotz definitiven Einschlusses noch positives Kulturergebnis!

In gleichem Sinne spricht sich Levaditi²⁴ (S. 317) aus:

„Weiterhin konnten Metschnikoff und Bordet zeigen, daß ein Antiserum in vitro niemals die Cholerabakterien völlig auflösen kann. Daraus folgt, daß unter besonderen Bedingungen die körnig zerfallenen Vibrionen Pfeiffers sich erholen, sich sogar weiter entwickeln können“ (vom Verf. gesperrt).

Es wird nun methodisch zu untersuchen sein, wie die durch Phagozytose zur Involution gebrachten Keimformen sich weiter verhalten, wenn die Phagozytose aus besonderen Gründen — Anpassung — eine partielle bzw. unvollkommene bleibt, bzw. ihr Ablauf bis zur vollkommenen Auflösung der Keime künstlich unterbrochen wird, etwa dadurch, daß die weitere Phagozytierung durch die Phagozytose paralyisierende Einflüsse etwa von Alkohol (Kruschilin²¹, S. 149), Chininsulfat (Hamburger und Hekma), Grünspan, (ibid.) gehemmt wird.

Die Tragweite der hier zu erzielenden Ergebnisse, insbesondere für die Pathologie des Blutes, dürfte ohne weiteres ersichtlich sein.

Der hiermit abschließenden Erörterung der die Involutionsformen betreffenden Angaben in der Literatur und der sich hierbei ergebenden Gesichtspunkte soll nunmehr die ausführliche Darlegung der eigenen Versuchsergebnisse in bezug auf die Morphologie und das kulturelle Verhalten der Involutionsformen des Gonokokkus folgen.

Hinsichtlich der in Anwendung gezogenen Technik ist folgendes zu berichten.

Zur Kultivierung wurde ausschließlich Wertheim-Agar benutzt, gelegentlich mit Glycerinzusatz entsprechend dem Kieferschen Aszitesagar. Von letzterem selbst wurde wegen der bekannten Inkonzanz der Aszitesbeschaffenheit abgesehen. Die mit menschlichem Serum (aus steril aufgefangenen Nabelschnurvenenblut gewonnen) angesetzten Agarnährböden nach Wertheim wurden mit ganz besonderer Sorgfalt hergestellt, da es im Interesse einer protrahierten Züchtung und möglichst erleichterten Anpassung geboten war, ausschließlich optimale Nährböden zu verwenden. Es kann daher über das Verhalten des Gonokokkus auf anderen Nährböden (Fingers Harnagar, Wertheims Rinderserumagar, Králs Nährboden Thalmann-Agar usw.) gar nichts ausgesagt werden, obwohl es vielleicht an sich nicht ausgeschlossen ist, daß auf einem dieser Nährböden gerade wegen ihrer relativ geringeren Eignung und entsprechenden Verschärfung der Daseinsbedingungen gewisse Involutionsformen leichter zu gewinnen sind, ihr Zurückschlagen auf die Normalform länger und leichter hinauszuzögern ist, als auf optimalem Nährsubstrat. Es wird Aufgabe weiterer Versuche sein, Feststellungen dieser Art zu machen.

Nachdem im Anfang daneben reichlich auch noch mit sterilem Plazentarblut bestrichene Agarplatten zur Kultivierung benutzt waren, wurden weiterhin die Zuchten, soweit es sich um die Verwendung fester Nährböden handelt, ausschließlich auf in Reagenzgläsern schräg erstarrtem Wertheim agar angelegt, und zwar aus besonderem, gutem Grunde. Einmal sind in dieser Form vorbereitete Nährböden unendlich leichter in gleichmäßiger Beschaffenheit vorrätig zu halten. Die unendlichen Unzuträglichkeiten, die sonst mit dem jedesmal von neuem erforderlichen Flüssigmachen von Agar, dessen genauem Abkühlen fast bis zur Erstarrungsgrenze, wobei schon minimale Temperaturerhöhungen die auf Grund ihrer Abschwächung noch besonders empfindlichen Involutionsformen in für die Beurteilung der Wachstumsfähigkeit störendster Weise benachteiligen können, dessen in aller Eile vorzunehmendem Mischen, wobei häufig genug ein zu frühzeitiges Erstarren nicht zu verhindern ist, kommen hier in Wegfall, und möchte Verf. überzeugt sein, daß es gerade diese, für den stark beschäftigten Praktiker geradezu unüberwindlichen Schwierigkeiten sind, die einer weiteren eingehenden Verfolgung des Problems des kulturellen Verhaltens des Gonokokkus seit Wertheim — mit wenigen Ausnahmen (Heller, Groenouw, Thalmann, Urbahn) — hindernd im Wege gestanden haben. Hierzu kommen als weitere wichtige und im Interesse einer protrahierten Züchtung in demselben Röhrchen ungemein wesentliche Faktoren in Betracht, daß in Reagenzglaskulturen das Kondenswasser leichter und länger vor dem

Verdunsten zu schützen ist und daß schließlich eine Verunreinigung durch Luftkeime leichter ferngehalten werden kann. Dagegen ist zuzugeben — vgl. die Einwände Weichselbaums gegen das gleichartige Vorgehen Jägers bei der Züchtung des Meningokokkus⁸⁷ —, daß auf Reagenzglaskulturen die Möglichkeit fortfällt, die aufgehenden Kolonien unter unmittelbarer mikroskopischer Kontrolle zu halten, das Aussehen und Wachstum der einzelnen Kolonien genauer zu verfolgen und damit, als wesentlichstes Moment, den Eintritt etwaiger Verunreinigungen sofort und unmittelbar festzustellen, der besonders zu berücksichtigen und stets im Auge zu behalten ist bei der Verwendung eines Nährbodens, der, wie der Wertheim-Agar, gegen insbesondere sporenhaltiges Keimmateriale keineswegs mit absoluter Sicherheit zu sterilisieren ist.

Wenn nichtsdestoweniger der Kultivierung auf Reagenzglaskulturen unbedingt der Vorzug bei Untersuchungen von der Art der hier vorliegenden zu geben ist, so beruht das auf folgenden Momenten und Erwägungen, die aus den besonderen Eigenschaften des Gonokokkus resultieren. Einmal bieten Gonokokkenreinkulturen ein so charakteristisches Aussehen, daß hinzugetretene Verunreinigungen in der Mehrzahl der Fälle sofort auch makroskopisch leicht zu konstatieren sind. Das enthebt natürlich nicht der Notwendigkeit, die Kultur durch Anfertigung von Ausstrichen von verdächtigen Stellen und Abimpfung dieser auf neue Röhrchen fortlaufend unter mikroskopischer und kultureller Kontrolle zu halten. Als zweites Moment kommt in Betracht, daß der Gonokokkus auf der Höhe der Erkrankung sich auf der lebenden Schleimhaut reinzüchtet. Es handelt sich hier um eine Erscheinung von größter prinzipieller Bedeutung, die entsprechend näher zu würdigen ist.

Für den Gonokokkus existiert, sobald er sich auf der Schleimhaut in absolut numerischem Übergewicht gegenüber anderen Keimen befindet, keine Symbiose, er überwuchert dann alle anderen Keime. Dieses Moment ist bereits von Wertheim mit voller Bestimmtheit betont¹³:

„Für eine echte Symbiose habe ich niemals irgendwelche Anhaltspunkte gefunden (vom Verf. gesperrt). In den zahlreichen Fällen von gonorrhöischer Pyosalpinx, Ovarialabszeß . . . habe ich Gonokokken allein gefunden, die gegenteiligen Befunde . . . keinen Anspruch auf Geltung, da sie nicht durch die Züchtung erhärtet sind. Auch verweise ich auf die von mir erhobene Tatsache, daß auf einem von Gonokokken erschöpften Nährboden Streptokokkenkulturen nur sehr schlecht oder gar nicht wachsen. Wenn ein gonorrhöischer Prozeß in seiner Blüte steht, habe ich neben den Gonokokken niemals andersartige Bakterien konstatieren können; wenn solche in mikroskopischen Präparaten vorhanden sind, so sind sie bestimmt nur zufällige Verunreinigungen, die bei der Entnahme des Eiters hineingelangt sind. Diese Exklusivität des Gonokokkus geht so weit, daß dort, wo ein gonorrhöischer Eiterungsprozeß sich etabliert, eventuell vorhanden gewesene andere Bakterien vollständig verschwinden, und dies selbst an Stellen, die sonst ihrer oberflächlichen Lage wegen von Bakterien wimmeln (vom Verf. gesperrt) . . . und erst in dem Maße, als der gonorrhöische

Eiterungsprozeß an Akuität verliert, stellen sich nach und nach andere Bakterien wieder ein. An eine echte Symbiose zwischen Gonokokken und anderen pyogenen Mikroorganismen glaube ich nicht; wo sich dieselben zusammenfinden, ist dieses Zusammensein gewiß nur ein zufälliges und temporäres“ (vom Verf. gesperrt).

Es handelt sich hier um eine Erscheinung, die bekanntlich bei der künstlichen Kultivierung der Hefe als die sog. natürliche Reinzucht bezeichnet wird (Buchner, Delbrück, Kruse).

Von der objektiven Richtigkeit und Konstanz des von Wertheim geschilderten Sachverhalts, dem absoluten Fehlen einer Symbiose des Gonokokkus mit anderen Keimarten auf der Höhe der Erkrankung, kann man sich jederzeit unmittelbar überzeugen, und konnte auch Verf. bei seinen sehr zahlreichen Abimpfungen von akuten und chronischen Gonorrhoefällen in jeder Hinsicht zu dem völlig gleichen Urteil gelangen.

Hieraus ergibt sich nun eine Schlußfolgerung von geradezu fundamentaler Bedeutung: Bekanntlich konnte Heymann⁵⁹ in einer Anzahl von akuten Gonorrhoefällen — hauptsächlich von akuter Konjunktivalblennorrhoe bei Kindern — zum erstenmal die Beobachtung machen, daß hier in den mikroskopischen Sekretrastichpräparaten neben massenhaften Gonokokken zahlreiche Epithel einschüsse von der Art, wie sie v. Prowazek und L. Halberstädter bei Trachom entdeckt hatten, zu finden waren. v. Prowazek, Halberstädter und Lindner bestätigten diesen Sachverhalt, und zwar auch für die gonorrhoeische erkrankte Schleimhaut des Urogenitalsystems. Da war es nun v. Prowazek⁶⁰, der diesem Tatbestand die Deutung gab, daß es sich in diesen Fällen um eine Symbiose von Gonokokken und Keimen aus der von ihm aufgestellten Gruppe der sog. Chlamydozoen handele, in dem Sinne, daß beide Virusarten jede für sich und unabhängig voneinander, d. h. auch ohne Symbiose, akute eitrige Schleimhautentzündung sollten erzeugen können (Lindners gonokokkenfreie Urethritis). Damit sollte die spezifische Sondernatur des Chlamydozovirus gewahrt bleiben. Gonokokken und Chlamydozoen sollten symbiotisch vereint gleichmäßig an der Erzeugung des Krankheitsbildes beteiligt sein, etwa wie Streptokokken und Diphtheriebazillen an der Hervorrufung einer diphtherischen Angina. Aus der erstmalig von Wertheim hervorgehobenen Tatsache des Fehlens einer Symbiose des Gonokokkus mit anderen Kleinlebewesen auf der Höhe der Erkrankung geht jedoch nunmehr unzweideutig hervor, daß die Deutung von Prowazeks unzutreffend ist, daß vielmehr im akuten Stadium jede Möglichkeit des Vorkommens einer Symbiose des Gonokokkus mit einem irgendwie gearteten Mikroorganismus unbedingt auszuschließen ist, und entsprechend ein unmittelbares Zusammengehörigkeits- und Ab-

hängigkeitsverhältnis zwischen den beiden Keimformen anzunehmen ist. Es ist somit in der erstmalig von Wertheim mit Nachdruck betonten Tatsache des Fehlens einer Symbiose ein weiteres ungemein wesentliches Beweismoment für die Folgerichtigkeit derjenigen Anschauungen zu erblicken, wie sie vom Verf. auch ohnehin lediglich auf Grund seiner sonstigen kulturellen, klinischen und experimentellen Versuchsergebnisse entwickelt sind (vgl. weiter unten).

Als weitere, und zwar praktisch unmittelbar verwertbare Konsequenz aus der Abneigung des Gonokokkus gegen ein symbiotisches Wachstum, sobald er auf den Nährboden einer für ihn empfänglichen menschlichen Schleimhaut gerät, ergibt sich die in der Mehrzahl der Fälle frischer akuter Gonorrhoe zu realisierende Chance, bei Beobachtung der erforderlichen Kautelen (Reinigung der Urethralmündung, Verwendung des zweiten frei hervorquellenden Eitertropfens zur Abimpfung, reichliche Sekretübertragung auf den Nährboden evtl. mittelst Doppelöse) schon in dem ersten Röhrchen unmittelbar eine Reinzucht zu erhalten. Es ist also bei Abimpfung von frischen, reichlich sezernierenden Gonorrhoeefällen für gewöhnlich unnötig, Verdünnungen vorzunehmen, oder nach Art des von Finger empfohlenen Vorgehens auf der Oberfläche von Platten ein fraktionierte Aussaat vorzunehmen.

Schließlich kommt als weiteres Moment für die Brauchbarkeit und Bevorzugung der Reagenzglaskulturen noch der Umstand der ungemeinen Häufigkeit der gonorrhoeischen Erkrankungen hinzu: Man hat es hier nicht mit einer extrem seltenen Erkrankung, wie etwa einem sporadischen Cholerafall oder von Maltafeber, zu tun, von dem man etwa nur ein einziges Mal kulturfähiges Material entnehmen kann, und wobei man natürlich sorgfältigst vorgehen muß, um ein Überwuchern oder eine Verunreinigung des gesuchten spezifischen Keimmaterials durch zufällig verunreinigende oder mitinfizierende Keime zu verhindern. Es hat vielmehr, wenn trotz aller Kautelen sich sämtliche Originalröhrchen — Verdünnungen durch fraktioniertes Ausstreichen desselben Eitertropfens auf einer größeren Anzahl von Röhrchen sind in der Regel unnötig — in dem Maße verunreinigt zeigen, daß auch nicht eine einzige isolierte Kolonie zur Reinkultivierung zu verwenden ist, bei der Häufigkeit der Gonorrhoe nicht den mindesten Zweck, sich mit der Reinkultivierung dieses Materials nach den Kochschen Prinzipien aufzuhalten; der betreffende Stamm wird vielmehr verworfen, und man schreitet dann zur Anlegung einer neuen Originalkultur von demselben oder einem neuen Gonorrhoeefall.

Auf Grund dieser Faktoren ist mit Hilfe von Reagenzglaskulturen ein rasches und bequemes Arbeiten ermöglicht und die Sicherheit desselben gewährleistet. Unerläßliche Bedingung bleibt jedoch ein absolut rigoroses Verwerfen aller Stämme und Kulturen, bei denen auch nur der geringste Verdacht einer Verunreinigung auftaucht. Über die Ergebnisse der Kultivierung auf Serumbouillon s. w. u.

Zur Färbung der Ausstriche wurden neben der Löffler'schen Färbung zum Zweck schneller Orientierung über die vorhandenen Keimformen, sowie zum Zweck der Kontrolle des Vorhandenseins bzw. Wiedereintrittes normaler Färbbarkeit und neben der Gramfärbung in die Modifikation nach J a d a s s o h n ⁶¹ ganz besonders häufig die G i e m s a - Methode (1 : 40 Aq. dest., 1 St. bei 37°) in Anwendung gezogen. Mit Hilfe dieses Verfahrens gelingt es, die eigenartigen Strukturen in der Bakterienzelle bei der Involvierung, wie sie bereits Wertheim beobachtet hat (vgl. oben), zum sichtbaren Ausdruck zu bringen, wie überhaupt die involvierten Formen, die bei Löfflerfärbung die schon von Wertheim beklagte Unfärbbarkeit aufweisen, präzise darzustellen. Zur Aufdeckung des feineren Baues der involvierten Formen wurde anfangs häufiger auch von dem Eisenhämatoxylin-Verfahren nach B e n d a - H e i d e n h e i m, welches dem Verf. bei dem erstmaligen Nachweis der Trachomkörper im Schnitt so gute Dienste geleistet hatte, Gebrauch gemacht. Hierbei zeigte es sich von Vorteil, einfach progressiv zu färben, d. h. nach einer Färbungsdauer, die sich durchschnittlich als ausreichend erwiesen hatte, den Färbungsprozeß

durch Eintauchen und Abspülen in Brunnenwasser (Fixierung des Hämatoxylineisens) zu unterbrechen, anstatt sich, wie sonst üblich, des regressiven Verfahrens zu bedienen (Differenzierung der diffusen Färbung durch Eisenalaun, Liq. ferr. sulf. oder 30 % Essigsäure). Es zeigte sich jedoch, daß hier bei der Bakterienfärbung die Eisenhämatoxylin-Methode, so sehr sie auch in überaus distinkter Weise die verschiedenen Grade der Färbbarkeit enthüllte (vgl. Taf. I Fig. 5), durchschnittlich nicht mehr leistete, als die Gie m s a färbung¹⁾.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf insgesamt 85 rein kultivierte Gonokokkenstämme, so daß sich, da viele Stämme unter Innehaltung systematisch variiert Übertragungszeiten mehrere Monate lang weitergezüchtet wurden, die Zahl der für die Gonokokkenzüchtung dienenden Reagenzglaskulturen auf viele Tausende beläuft. Die Verifizierung erfolgte durch die gewöhnlichen Methoden, insbesondere auch durch die Prüfung des Verhaltens des Wachstums bei Zimmertemperatur und auf den gewöhnlichen Nährböden. Von Anpassungsversuchen an letztere wurde, weil außerhalb des Themas liegend, Abstand genommen. Die Zuchten rührten her:

1. von akuter Gonoblennorrhoe der Konjunktiva in 21 Fällen. In diesen Fällen bestand neben der Gonorrhoe der Konjunktiva gleichzeitig eine gonorrhoeische Erkrankung des Urogenitalsystems erwachsener weiblicher Personen in 3 Fällen, eine Vaginalblennorrhoe (3jähr. Mädchen) in 1 Fall, eine gonorrhoeische Urethritis bei Männern in 2 Fällen;
 2. von akuter Urethral- bzw. Zervixgonorrhoe erwachsener weiblicher Personen in 3 Fällen;
 3. von akuter Vaginal- und Urethralgonorrhoe (7 Jahre altes, stupriertes Mädchen) in 1 Fall;
 4. von akuter Urethralgonorrhoe bei Männern im Alter von 15—33 Jahren in 60 Fällen;
- darunter handelte es sich in einem Falle um ein akutes Rezidiv mit Epididymitis. In den übrigen handelte es sich durchweg um erst- bis drittmalige frische, akute, in der Regel bis dahin unbehandelte Tripperfälle. Die Dauer der Latenzzeit schwankte von 2 bis zu 14 Tagen (letztenannte Dauer einmal; 10 Tage einmal; 9 Tage dreimal; 8 Tage dreimal; 7 Tage fünfmal; 6 Tage viermal)²⁾. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle von gonorrhoeischer Schleimhauterkrankung konnte aus äußeren Gründen zum Zwecke der Abimpfung nur ein einziges Mal vorgestellt werden, so daß es — abgesehen von einem in Budapest (Klinik von Hofrat Prof. Dr. v. G r ó s z) beobachteten und bereits mitgeteilten Fall²⁾ — unmöglich war, das Auftreten von epithelialen Einschußkörpern auf Grund fortlaufender Sekretuntersuchungen an ein und demselben Fall zu verfolgen. Das Sekret dieser Fälle wurde daher nur zu Kulturzwecken verwendet.

I. Allgemeine Biologie und Morphologie der Involutionsformen:

a) Schon wenige Tage nach der Übertragung ist ein rapider Schwund der normalen Keimformen zu konstatieren. Auf festem Nährboden sind, und zwar auch bei reichlich vorhandenem Kondenswasser, die ursprünglichen, einem tauartigen Beschlag gleichenden, jedoch nur mattglänzenden Einzelkolonien zu einer flachen, zähschleimigen Kahmhaut konfluieren, welche bei auffallendem Licht ein eigen-

¹⁾ Bei dieser Gelegenheit muß ich mich gegen die oberflächliche Art des Referierens und Kritisiertens wenden, mit der mir von M a y e r⁶² der Vorwurf gemacht ist, ich hätte meine Schlussfolgerungen auf die Resultate einer einzigen Färbungsmethode basiert, obwohl in meiner betr. Arbeit genau das Gegenteil zu lesen ist. Im übrigen sollte ich meinen, daß auch nur eine einzige Methode, wofern sie nur das Wesentliche konstant zum präzisen Ausdruck bringt, vollauf genügt.

²⁾ Das seit etwa Jahresfrist hierselbst untersuchte Material derartiger Fälle verdanke ich neben den Herren Dr. P. T h i m m, Dr. S p e r l i n g, Prof. M. J o s e p h in der Hauptsache dem liebenswürdigen, interessvollen Entgegenkommen des Herrn Prof. Dr. J. H e l l e r, was auch an dieser Stelle gebührend zum Ausdruck gebracht sei.

tümlich stumpfes bzw. glanzloses Aussehen bei leicht weißgrauer Farbe darbietet, bei durchfallendem Licht dagegen vollkommene Durchsichtigkeit aufweist, welche anfangs völlig farblos ist, später von leicht gelblicher bis zu allmählich ausgesprochen bräunlicher Tönung übergeht, vergleichbar den verschiedenen Tönungen von klarem Bernstein. Als erste Abweichung von der Norm in diesen 2—3 Tagen alten Kulturen ist zu konstatieren, daß die Keime nicht aus durchweg gleich großen Elementen bestehen. Während am ersten Tage nach der Abimpfung von einer frischen Gonorrhoe fast durchweg gleich große und gleich gefärbte Keime anzutreffen sind, findet sich in der Regel schon vom 3. Tage ab zwischen diesen eine beständig zunehmende Zahl von mehr oder erheblich verkleinerten Elementen. Unter diesen sind besonders zwei prinzipiell verschiedene Arten zu unterscheiden. Bei der einen ist die normale Gestalt (kaffeebohnenartige Aneinanderlagerung, schmaler, linsenförmiger Spalt) noch vollkommen konserviert. Entsprechend möchte ich diese Formen als *Normokokken* bezeichnen und entsprechend große und kleine *Normokokken* unterscheiden, je nachdem die Normokokken noch die Größe normaler Gonokokken haben, oder mehr oder weniger stark verkleinert sind. Bei der zweiten Art ist definitiv die normale nahe Aneinanderlagerung und die entsprechende gegenseitige kaffeebohnenartige Abspaltung aufgehoben; die beiden Teilhälften eines Gonokokkus sind hier auseinandergerückt und entweder noch durch einen feinen Faden verbunden, welcher — wie man besonders schön in ungefärbtem Zustande in hängenden Tropfen beobachten kann — nach Art eines Gummibandes bald länger ausgezogen ist, bald wieder zusammengeschnurrt (Hantelformen), oder die Verbindung ist durchrissen, die beiden Teilhälften sind abgekugelt und erscheint der Gonokokkus als Doppelkugeln (Mikrogonokokken). So einfach diese Mikroformen erscheinen, so kompliziert ist jedoch in Anbetracht der eigenartigen, spezifischen, zuerst von *Bumm* richtig beschriebenen Teilungsverhältnisse des Gonokokkus ihre erstmalige Entstehung, die ganz unzweideutig unmittelbare Analogien mit den von *Paschen* beschriebenen Teilungsvorgängen bei der Entstehung der Variolaerreger aufweist (Näheres w. u.). Die Größenunterschiede zwischen den großen Normokokken auf der einen Seite und den kleinen Normokokken und Mikrogonokokken auf der anderen Seite sind in den ersten Tagen zum Teil noch keine besonders erheblichen. Die Zunahme in der Zahl der verkleinerten Elemente, die anfangs nur sehr spärlich anzutreffen und nach denen man entsprechend dann länger suchen muß, und die Differenzen in der Größe steigern sich erst bei zunehmendem Alter der einzelnen Kultur und mit der Zunahme der Zahl der Umzüchtungen. Terminologisch möchte ich daran festgehalten sehen, daß der Unterschied zwischen Normokokken und Mikrogonokokken sich nicht gründet ausschließlich auf Größendifferenzen und Unterschiede im färberischen und chemischen Verhalten (vgl. w. unten), sondern vor allem auch auf morphologische Differenzen (Kaffeebohnergestalt der Teilhälften = Normokokken, Hantelformen und Doppelkugeln = Mikrogonokokken).

Es fragt sich nun, wie das Auftreten verkleinerter Formen zu deuten ist. Scheinbar, aber auch nur scheinbar, wäre es vielleicht am einfachsten, zu sagen, daß hier eine unter der Ungunst der Entwicklungs- und Daseinsbedingungen nur hinsichtlich der Größendimensionen zustande gekommene Verkümmierung des Wachstums, ein sog. Zwergwachstum, vorliegt. Dem widerspricht es jedoch, daß die verkleinerten Formen durchweg auch in ihrem chemischen Verhalten Abweichungen aufweisen; zunächst hinsichtlich der Färbbarkeit (über das Verhalten gegenüber gallensauren Salzen vgl. w. unten). Mit Löfflers Methylenblau gefärbt, sieht man bei ihnen die kräftige, tief blauschwarze Färbung immer mehr in eine solche von ausgesprochenem Lavendelgrau übergehen. Je kleiner die Formen werden, je länger die Züchtung fortgesetzt wird, desto mehr erhält dieser Lavendelton einen Stich ins Rötliche, bis schließlich auch mit einfachem Löfflerschen Methylenblau — bei Verwendung gewisser Methylenblausorten — eine ausgesprochen rote Färbung mit einem Stich ins Violette (nach Art der Töne von Krapplack, Purpur, Alaunkarmin bzw. blauschichtigem Eosin) erzielt wird. Es entwickelt sich also eine Art Metachromasie, wie ja bekanntlich auch sonst Methylenblau zu den metachromatisch färbenden Reagentien gehört. Hier beruht die Metachromasie darauf, daß mit zunehmender Abweichung vom Normaltyp die Methylenrotkomponente des Methylenblau zur Geltung gelangt. Daß diese Auffassung zutrifft, wird ohne weiteres ersichtlich bei Verwendung der Giesma färbung, mit welcher die Mikroformen schon viel früher und intensiver rot gefärbt erscheinen in einem Stadium, wo Löfflerblau noch einen lavendelgrauen Ton mit kaum wahrnehmbarem Stich ins Rötliche liefert, im Gegensatz zu den großen Normokokken, die mit Giesma gefärbt unter allen Umständen tiefblau erscheinen. Daß jedoch die Rotfärbung mit der Giesma lösung auf einer Färbung mit Eosinazur (Michaelis) bzw. Rot aus Methylenblau (Nocht), nicht auf einer plasmafärbenden Eosinfärbung, sondern auf einer solchen mit einem Kernfarbstoff beruht, steht jedoch nicht mehr zur Diskussion. Es ist deshalb auch unrichtig, die mit Methylenblau eosin gemischten erzielte Rotfärbung von Bakterien, die der Phagozytose unterliegen, mit Bordet (vgl. oben S. 283) als „Eosinophilie“ zu bezeichnen, und würde an Stelle dieses Ausdruckes die nichts präjudizierende Bezeichnung „Erythrophilie“ vorzuschlagen sein.

Es erscheint in hohem Maße auffällig, daß die Forschung auf dem Gebiet der Hämatozytologie hinsichtlich der Deutung dieser Farbreaktion bisher so wenig Rücksicht genommen hat auf die diesbezüglichen Ergebnisse der Mikrobiologie, insbesondere der Protozoenforschung, und überall da, wo bei der Untersuchung des Blutes oder von Sekreten mit Methylenblau eosin gemischten eine Rotfärbung erzielt wird, schlankweg von „Eosinophilie“ gesprochen wird, obwohl insbesondere die Protozoenforschung doch längst gelehrt hat, daß diese Rotfärbung mit derartigen Gemischen durchaus nicht eindeutig im Sinne einer Azidophilie aufzufassen ist. Es dürfte klar sein, daß bei Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes

die mannigfachen Einschlüsse in Blutzellen noch sehr mit fragenden Augen daraufhin anzusehen sind, ob es sich in der Tat in jedem Falle bezüglich der Körnelungen lediglich um indifferente, harmlose „eosinophile“ Körnchen handelt. Wenn auch bezüglich der typischen „eosinophilen“ Leukozyten des Menschen keinerlei Zweifel obwalten können, daß es sich hier unter keinen Umständen um dem Organismus fremdartige Einlagerungen handelt, so gilt dieses zweifellos nicht generell für alle überhaupt in Leukozyten wahrnehmbaren, sich rot färbenden Körnchen, und legen die nachfolgenden Ausführungen und Abbildungen vielmehr eine durchaus andersartige und abweichende Vermutung nahe. Dieses für die Pathologie des Blutes ungemein wichtige Thema zu verfolgen, wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Umgekehrt ist, wenn die Mikroformen (Mikrogonokokken und kleine Normokokken im Begriff sind, sich zu großen Normokokken zu regenerieren, eine allmähliche Zunahme der Blaufärbung, sei es mit Löfflers Lösung oder mit dem Giemsa-Gemisch, zu konstatieren. Es ist daher die Verkleinerung nicht lediglich als ein Wachstum in Zwergwuchsform anzusehen, sondern vielmehr anzunehmen, daß letzteres sich unter gleichzeitigem Verlust gewisser Stoffe der Keimeszelle vollzieht. Und ein solcher Substanzverlust der Bakterienzelle ist in der Tat leicht zu konstatieren. Untersucht man die Kultur in einem Ausstrich in der Weise, daß dieselbe nicht wie üblich in einem Wassertropfen aufgeschwemmt, sondern ohne Diluierung direkt auf dem Glase ausgestrichen wird, so ist unschwer zu erkennen, daß die Keime in einer schleimartigen bzw. gallertartigen Grundsubstanz eingebettet liegen, die direkt auf Kosten der Leibessubstanz der Bakterienzelle entstanden ist. An zahlreichen Stellen ist zu konstatieren, daß diese Grundsubstanz nicht homogen ist — besonders an Kulturen aus Serumbouillon oder Ausstrichen vom Kondenswasser —, sondern daß es sich um isolierte, den Rest der Bakterienzelle umfangende Schleimhüllen handelt, die einander unmittelbar berühren und deren wabenartige Grenzkonturlinien noch direkt nachzuweisen sind. Innerhalb dieser Schleimhülle ist dann die mehr oder weniger gegen die Norm modifizierte Bakterienzelle zu erblicken. Die Untersuchung erfolgreich beimpfter Serumbouillonkulturen erweist sich diesbezüglich insofern ganz besonders vorteilhaft, weil das fixierte Serumeiweiß des Ausstriches sich bekanntlich mit Methylenblau mehr oder weniger intensiv färbt, während die Schleim- bzw. Gallerthüllen der Keime hiermit ungefärbt bleiben. Indem sich nun das gefärbte Serumeiweiß in feinen Zügen zwischen die ungefärbten Hüllen einschiebt, gelingt es leicht, die einzelnen Keime mit ihren Schleimmänteln voneinander abzugrenzen. Es ist nun deutlich zu erkennen, daß, solange die Keime noch nicht involviert sind, von einer nennenswert umfangreichen Hülle nicht die Rede ist, die großen Normokokken liegen annähernd frei innerhalb der Serumeiweißniederschläge. Dagegen werden sofort als helle Lücken in der gefärbten Eiweißmasse erkennbare Schleim- bzw. Gallerthüllen sichtbar, sobald die Keime in ihrem Volumen reduziert sind, und zwar von um so größerem Umfange,

je weiter die Reduktion vorgeschritten ist, insbesondere wenn innerhalb der Hüllen nur noch kleinste Doppelkugeln sichtbar sind. Es entstehen so — bei Ausstrichen von Serumbouillon oder Kondenswasser (von Wertheims Serumagar, mit unkoaguliertem Serum) — mikroskopische Bilder, die an die Erscheinung des Streptokokkus bzw. *Leuconostoc mesenteroides*, bzw. des *Streptococcus involutus* im verkleinerten Maßstabe erinnern.

Es handelt sich also bei den verkleinerten Formen nicht um ein einfaches Zwergwachstum, um eine *Forma depauperata*, sondern um eine Reduktion, bedingt durch die Abgabe, den Verlust von Substanzen, die zum Bestande der Normalformen gehören. Im Sinne dieser Auffassung möchte ich die Kleinheit der Formen als Ausdruck einer Anpassung, als eine Anpassungserscheinung gegenüber der Ungunst der künstlichen kulturellen Verhältnisse ansehen. Auf Grund derselben Verhältnisse, die bei andern Keimen zur Sporenbildung führen, entledigt sich hier der Bakterienkörper eines Ballastes von organischen Substanzen, die unter günstigen Verhältnissen für eine reichere Ausgestaltung der Funktionen des Zelleibes (Produktion von giftigen Bakterienproteinstoffen) ganz wesentlich sein können, nunmehr jedoch gegenüber den das Gesamtleben des Keimes bedrohenden Schädlichkeiten auf dem künstlichen Nährboden (Fehlen des im Körper allseitig umspülenden und entsprechend allseitig Nährmittel heranschaffenden, die Stoffwechselprodukte entfernenden, die neuen Generationen voneinander trennenden und sie an Stellen mit unverbrauchtem Nährmaterial hintransportierenden Flüssigkeitsstroms), an Bedeutung zurücktreten gegenüber dem in den Vordergrund tretenden Postulat, vor allem die Erhaltung der Art und entsprechend die diesem Prinzip dienenden Funktionen des Zellorganismus zu sichern. Der Verlust von lediglich vegetativen Funktionen dienendem Ballastmaterial — in gewissem Grade mögen die schleimartigen Hüllen auch als Schutzorgan fungieren — schließt an sich nicht aus, daß diese verkleinerten Formen umso zählebiger, resistenter sind, wofern nur die Schädlichkeiten der künstlichen Kultivierung nicht allzutief in das Zelleben eingegriffen haben.

Immerhin kann man sagen, daß die kleinsten Formen diejenigen sein werden, auf welche die meisten und intensivsten Schädigungen eingewirkt haben, und daß man entsprechend bei ihnen auch die weitgehendsten Abweichungen vom normalen Habitus wird konstatieren können. In der Tat koinzidiert die größte Abweichung vom Normalhabitus hinsichtlich des morphologischen und färberischen Verhaltens auch mit der Erscheinung als kleinste Formen. Als größte Abweichung möchte ich eine solche bezeichnen, die so weit geht, daß die Beziehung, die Abstammung von der normalen Urform morphologisch unkenntlich geworden ist. Die Urform des Gonokokkus ist nun bekanntlich unumstößlich dadurch charakterisiert, daß zwei halbkugelige Teilhälften, kaffeebohnenartig aneinander abgeplattet, in und zu einem Gonokokkus vereinigt sind. Es ist absolut unbekannt und durchaus abzulehnen, daß normale Gonokokken als homogene Vollkugeln vorkommen können. Umgekehrt kann man wohl auch bei anderen Kokken vor

der Teilung einen mehr oder weniger feinen Spalt konstatieren, der zwei halbkugelige Teilhälften voneinander differenziert. Aber nach beendeter Teilung sehen wir diese Teile als Vollkugeln wieder. Der normale Gonokokkus dagegen reproduziert sich unabänderlich in der Form von zwei zusammenhängenden Halbkugeln. Es muß also eine weitgehende Desorganisation Platz gegriffen haben, wenn dieses Gesetz durchbrochen wird. Diese Beeinträchtigung muß sich auch als eine Beschränkung des Wachstums äußern, und so finden wir die Mikrogonokokken, d. h. Diplokokken, in Gestalt von mehr oder weniger weit voneinander entfernten allseitig kugelrunden Doppelkügelchen, ausschließlich als kleinste und allerkleinste Formen, die mit normalen Gonokokken auch nicht mehr die geringste Ähnlichkeit aufweisen.

Im weiteren Verlauf, d. h. mit zunehmendem Alter ein und derselben Kultur gehen die Mikrogonokokken unter zunehmender Verkleinerung, unregelmäßigem

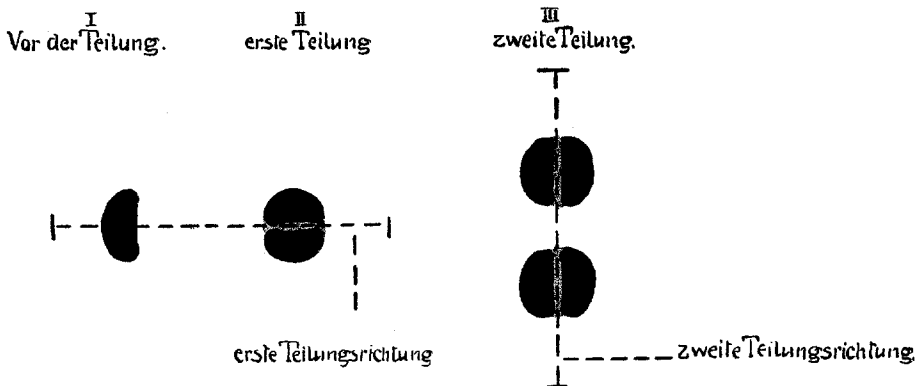


Fig. 1.

Eckig- und Kantigwerden der Formen und unter vermehrter Anhäufung von Schleimmassen zugrunde. Es können indessen alsdann die gleichzeitig vorhandenen Normokokken auch direkt, d. h. ohne Einschaltung eines intermediären Stadiums der Bildung typischer Mikroformen, das gleiche Schicksal erfahren, und zwar oft schon im Verlaufe weniger Tage. Häufig ist vor dem definitiven (direkten) Untergang der Normokokken ein Übergehen derselben in Riesenformen (Makrogonokokken) zu konstatieren, die, abgesehen von ihrer außergewöhnlichen Größe, durch eine besonders starke Färbbarkeit, sowie durch eine eiförmige bzw. kugelrunde Gestalt — ohne gegenseitige Abspaltung der in Diplo- oder Tetradenform aneinandergelagerten Kokken — charakterisiert sind.

Zur Erklärung der eigentümlichen Entstehungsweise der Mikroformen (Hanteln und Mikrodiplokokken) ist auszugehen von den erstmalig vom Verf. als solche bezeichneten Sanduhr- und Nullformen. Das mechanische Prinzip für die Entstehung aller dieser von der Norm abweichenden Formtypen ist gegeben in dem besonderen Teilungsprinzip des Gono-

kokkus, 2. in einer Verringerung der Teilungsenergie. Zum näheren Verständnis ist es unvermeidlich, den Teilungsmodus des Gonokokkus etwas eingehender zu betrachten. Wie schon Neisser und Bumm nachweisen konnten, erfolgt die Teilung des Gonokokkus innerhalb einer Ebene in stets abwechselnd senkrecht aufeinander stehenden Richtungen. Jede (kaffeebohnenartige) Hälfte eines Gonokokkenpaares macht also zwei senkrecht zueinander vor sich gehende Teilungen durch (Textfig. 1). Die Entstehung der Nullformen ist nun dadurch gekennzeichnet, daß zunächst die den normalen, linsenförmigen Spalt erfüllende Kittsubstanz sich auf Kosten der angrenzenden Kalotten vergrößert und hierbei eine mehr oder weniger weitgehende Kolliquation erfährt, so daß die Kalotten nur an den Berührungsstellen verkittet bleiben. Die Teilungstendenz der Keimzelle ist jedoch damit nicht erloschen. Die beiden Teilhälften bemühen sich vielmehr, ihre Teilung im Sinne der ersten Teilungsrichtung fortzusetzen. Demgemäß ist



Fig. 2.
Nullform.



Polkappenform.

Fig. 3.



Fig. 4.
Sanduhrform.
(Lindners Initial-
form.)



Fig. 5.
Arkadenform.

eine Distraktion, eine Ausziehung zu feinen Brücken an den Berührungsstellen und eine polare Anhäufung der restierenden Keimmassen, senkrecht orientiert zu der ursprünglich gegebenen Teilungsebene, zu konstatieren, mit dem Effekt, daß eine von mir sog. Nullform entsteht (Textfig. 2). Geht nun die Distraktion weiter, so kann zweierlei geschehen. Einmal können die verbindenden Brücken zerreißen, und es entsteht dann eine Form, die eine oberflächliche Ähnlichkeit mit den Kernteilungsfiguren gewisser Protozoen (Doflein, S. 140, 144 ff.) aufweist (Textfig. 3), Polkappenform. Im andern Fall erweisen sich die Brücken genügend zugfest, und nun ereignet sich das, was man in bekannter Weise beim Ausziehen einer erhitzten Glasröhre beobachten kann, d. h. die Wände des ausgezogenen Teiles schlagen nach innen ein; es entsteht eine Sanduhrform (Textfig. 4), deren Verbindungsstück alle Grade der Einschnürung bis zur Aneinanderlagerung der Wände, d. h. bis zum Solidwerden derselben, aufweisen kann.

Die nur selten zu beobachtende Arkadenform entsteht dadurch, daß die beiden Segmente einer Nullform sich nachträglich doch noch unvollständig teilen (Textfig. 5) und in der alsdann gegebenen Anordnung verharren. Null-, Polkappen-, Sanduhr- und Arkaden-Formen können die Größe von großen Normokokken oder auch alle Grade der Verkleinerung bis zu den allerwinzigsten Elementen aufweisen. — Es muß hierbei gesagt werden, daß die bisher von mir an-

gewendeten Fixationsmethoden (Nachfixierung mit Alkohol, Trockenfixierung) durchschnittlich nicht ausreichen, um diese Gebilde in ihrer ganzen zierlichen Regelmäßigkeit darzustellen. Vielleicht, daß auch hier die Naßfixierung mit *Schaulinns* Sublimatalkohol bessere Resultate liefert.

Ein weiterer Vorgang, derart, daß die zweite Teilung vollständig wird, während die erste zunächst noch unvollständig bleibt, so daß also die erste Teilung von der zweiten überholt wird, leitet über zu der hochinteressanten, nunmehr zu schildern-den (erstmaligen) Entstehungsweise der Hantelformen und der Mikrogonokokken, wobei es sich entsprechend regelmäßig um die Bildung von *Doppelhanteln* handelt.

Bekanntlich leitet sich die Teilung einer Gonokokkenhälfte durch das Auftreten einer hellen Zone bzw. einer Einkerbung entsprechend der Mitte ihrer Innenfläche (*Bockhart*, *Bumm*) ein. Durch vollständige Durchschnürung entsprechend der mit einer Kittmasse erfüllt bleibenden Einkerbung entsteht ein neuer ganzer Gonokokkus. Die Bildung der Nullformen geht nun mit einer

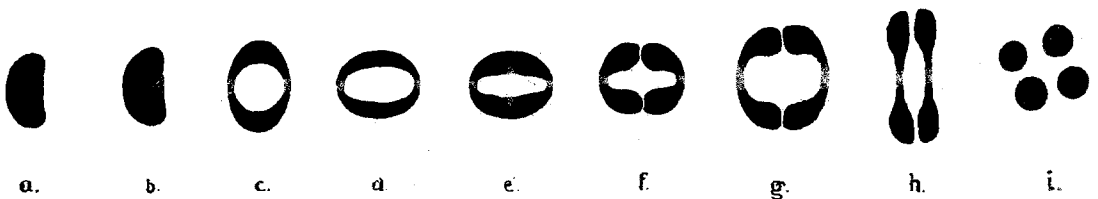


Fig. 6.

a. Gonokokkenhälfte. b. mit Einkerbung. c. Nullform (hoch). d. Nullform (breit). e. Nullform mit beginnender (zweiter) Teilung. f. Zweite Teilung vollendet. g. Auseinanderklappen und Streckung der Teilhälften. h. Doppelhantel. i. Mikrogonokokken.

Vergrößerung des linsenförmigen Spaltes zwischen den beiden Gonokokkenhälften einher. Indem nun alsdann auch hier eine Einkerbung in der Mitte der Innenflächen (Textfig. 6, e) auftritt, diese Einkerbung sich völlig durchschnürt (Textfig. 6, f), dagegen in der Richtung senkrecht dazu der fein ausgezogene Zusammenhang zunächst noch erhalten bleibt, die beiden so (sekundär) entstandenen Hälften unter Anreicherung der sich abkugelnden Endstücke (Textfig. 6, g) sich gegenseitig aneinander strecken, ist die Entstehung der Doppelhantel (h) gegeben. Man kann sich auch so ausdrücken, daß man sagt, daß die Endstücke jeder (sekundären) Teilhälfte (Textfig. 6, f, g) „auseinanderklappen“, und kommt damit offensichtlich zu einer Darstellungsweise, wie sie für den Teilungsmodus der Variolaerreger von *Paschen* gegeben ist. Wie aus den Abbildungen (Textfig. 2, 4, 5, 6 c—h) ersichtlich, handelt es sich bei den brückenartigen Verbindungen zwischen den Teilhälften der ausgebildeten Nullformen und Hanteln nicht um solche solider, mit der eigentlichen Keimesmasse identischer Natur, sondern um Verbindungen, welche der Kittsubstanz entsprechen, die unter normalen Verhältnissen den linsenförmigen (*Flügge*) Spalt zwischen den Hälften eines normalen Gonokokkus ausfüllt, bzw. der Substanz, welche sich bei Beginn

der Teilung (Textfig. 4, b) im Bereich der Aufhellungszone an der Innenfläche jeder Gonokokkenhälfte von der übrigen Substanz des Keimes differenziert. Vielleicht würde es sich bei dieser Sachlage im Sinne einer feineren Unterscheidung empfehlen, nicht schlechthin von Hanteln, sondern von „Scheinhanteln“ zu sprechen. Bei der außerordentlichen Kleinheit der Objekte und der sich hieraus ergebenden Schwierigkeit, — zumal bei starker Ausziehung der Endstücke — die verschiedenartige Zusammensetzung des Brückenstückes abzugrenzen, dürfte indessen diese Differenzierung nur vom genetischen Standpunkt in Betracht kommen, in morphologischer Hinsicht dagegen belanglos sein.

Es ist ferner zu betonen, daß die Möglichkeit besteht, daß die vier Endstücke der Stadien c und f (Textfig. 6) sich auch unmittelbar, d. h. auch ohne intermediäres Hantelstadium im Falle der gleichzeitig erfolgenden Einschmelzung sämtlicher Brückenteile zu kleinen Vollsphäroiden (i) abkugeln können.

Als prinzipiell von allen bisherigen Formen sich unterscheidender Elemente muß nunmehr schließlich noch der *Riesenformen* gedacht werden, die ebenfalls als Degenerationsformen anzusehen sind. Es handelt sich um die die großen Normokokken um das Doppelte und Mehrfache an Größe übertreffenden Ovaloide oder Sphäroide, die zu zweien oder zu vierten aneinander gelagert sind. Der prinzipielle Unterschied gegenüber den Normokokken besteht darin, daß eine gegenseitige Abplattung oder Konkavität an den zugekehrten Flächen fehlt (vgl. Textfig. 7). Bekanntlich geht der Teilung eines Gonokokkus eine Anreicherung des Volumens jeder Teilhälfte voraus (Bumm). Die Entstehung der Riesenformen geht nun so vor sich, daß wohl die Volumvermehrung stattfindet, die sonst der Anreicherung nachfolgende Teilung jedoch ausbleibt. Die Anreicherung schreitet vielmehr audauernd fort, ohne daß auch nur die geringste Neigung zur Teilung (Auftreten der Einkerbung an der inneren Längsseite) zu erkennen ist. Unter diesen Umständen wird die Einziehung bzw. Abplattung an den Innenflächen ausgeglichen und rücken die beiden Hälften auseinander. Diese Formen geben entsprechend ihrer Volumzunahme zunächst keinerlei nachweisbare Substanz nach außen ab, dieselben färben sich daher in starkem Kontrast zu den stets gleichzeitig anwesenden verschiedenen Mikroformen, die in jedem Fall erheblich an Zahl überwiegen, mit Löfflers Blau zunächst stets tiefblau. Erst im weiteren Verlauf nimmt auch die Färbbarkeit der Riesenformen, die hierbei noch weiter aufquellen und zu großen Kugeln abrunden, ab, und gehen dieselben ohne vorherige Verkleinerung in toto in eine kaum färbbare, anscheinend schleimartige, kuglige Masse über.

Die gleichen Riesenformen, und zwar hier in ausschließlicher Kombination mit kleinen Nullformen, konnte Verf. gelegentlich bei einem Stamme des dem Gonokokkus bekanntlich nahe verwandten *Meningococcus intracellularis* Frä n -

Riesenformen.



Diplo-Formation.

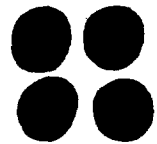


Fig. 7.
Tetraden-Formation.

kel-Weichselbaum, dessen Überlassung Verf. dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Prof. Jo c h m a n n - Berlin verdankte, konstatieren. Von berufener Seite ist Verf. versichert worden, daß solche Bilder geradezu für den Meningokokkus Fränkel-Weichselbaums als typisch angesehen werden können. Es handelt sich um folgenden Fall:

Eine neugeborene, 2 Tage alte Ratte (Prot. vom 23. V. 1911) wird nach Art des von J. Heller bei neugeborenen Kaninchen eingeschlagenen Vorgehens nach operativ unter aseptischen Kautelen erfolgter Eröffnung der linken Lidspalte konjunktival infiziert mit 1 Öse einer 24stündigen, virulenten Meningokokkenkultur, die aus dem durch Lumbalpunktion gewonnenen Exsudat gezüchtet war. Am nächsten Tage (24. V.) quillt beim Auseinanderziehen der Lider des linken Auges aus der Lidspalte ein Tröpfchen dünnflüssigen rahmigen Eiters. Die dichtgedrängten Eiterzellen des ungemein zellreichen Exsudates sind durchweg degeneriert bzw. zerfallen, der Kern schlecht färbbar, die Zellgrenzen undeutlich, so daß es schwer zu entscheiden ist, ob die massenhaften Meningokokken in oder auf, bzw. zwischen den Eiterzellen liegen. Außerdem sind zahlreiche granuliert Leukozyten, gleichfalls mazeriert und zum Teil zerfallen, zu bemerken. Die Meningokokken befinden sich teils in schwarmartigen Zügen zwischen den Eiterzellen, teils in den Eiterzellen und sind dann schwach färbbar und undeutlich konturiert, teils in mehr oder weniger großen, zusammenhängenden, in die Eiterzellmasse eingelagerten Rasen. Innerhalb des letzteren sind die Keime involviert, größtenteils in der Form kleinster, gut färbbarer Doppelkügelchen. Die freiliegenden Meningokokken sind größtenteils gut erhalten, von normaler Färbbarkeit und Größe. Daneben zeigt sich jedoch die Interzellularflüssigkeit nach Art einer Aufschwemmung gleichmäßig durchsetzt von kleinen, runden, sich schwach färbenden und undeutlich begrenzten Kügelchen. Abimpfung des Sekretes auf Wertheim-Agar ergibt das Wachstum von Meningokokken in Reinkultur; dritte kulturelle Übertragung am 26. V. Von der hiervon aufgegangenen Kultur wurden (nach 24 Stunden, 27. V.) Ausstriche angefertigt. Dieselben ergaben nach G i e m s a färbung das hier in Rede stehende Bild (Taf. I, Fig. 3). Die aus dem Bindehautsekret gezüchteten Kulturen sind mit täglicher Übertragung noch bis zum 31. V. weiter zu züchten, gehen jedoch dann unter Bildung von typischen Mikromeningokokken — gleichmäßiger Rasen von kleinsten, gleichmäßig runden, sich nach G i e m s a rot färbenden Kügelchen — ein. Von der zweiten Übertragung (25. V.) am 1. VI. angefertigte Ausstriche zeigen nur von Formelementen freie Detritusmassen. Mehrfach beiderseitig wiederholte konjunktivale Impfungen derselben Ratte mit den Kulturen vom Originalstamm (24. V., 27. V., 29. V., 31. V., 2. VI.) blieben in bezug auf die Erzeugung einer Bindehauteiterung ohne Erfolg. Ausstriche vom Konjunktivalsekret zeigen in demselben am 2. VI. spärliche Epithelzellen, keine Eiterzellen, mäßig zahlreiche wohlerhaltene Meningokokken und zusammenhängende schleimartige Massen, die mit feinsten rundlichen, sich mit L ö f f l e r s Blau schwachblau färbenden Körnchen durchsetzt sind.

Dasselbe Bild in typischer Form, gewonnen durch protrahierte Züchtung eines von einer Urethralgonorrhoe (1911, Fall 33) herrührenden Gonokokkenstammes zeigt Abb. Taf. III, Fig. 4.

Abgesehen davon, daß hier aus dem Bindehautsekret Kulturen des Meningokokkus angelegt werden konnten, in denen sich in einem gewissen Stadium die hier in Rede stehende Kombination von Nullformen mit Riesenformen konstatieren ließ, sind die Ergebnisse dieses Falles, den weiteren Darlegungen vorgreifend, dahin zusammenzufassen, daß 1. auf der Bindehaut neugeborener Ratten — dasselbe Verhalten zeigten 3 (R. 4, R. 5, R. 7) weitere Ratten, während sich bei 3 anderen Ratten desselben Wurfes keine deutliche Sekretvermehrung erkennen

ließ — durch Verimpfung virulenter Meningokokken eine vorübergehende Eiterung zu erzeugen ist. 2. Die infizierte Schleimhaut entledigt sich des infektiösen Materials, abgesehen davon, daß dasselbe durch eitriges Exsudat nach außen abgeschwemmt wird, auch dadurch, daß die Keime auf ihr, d. h. auf der lebenden Schleimhaut, zur Involution gebracht werden. 3. Nach dem Abklingen der Schleimhauteiterung ist dieselbe auch durch mehrfach wiederholte weitere Impfungen nicht mehr zu reproduzieren bzw. anzufachen oder zu verstärken, d. h. es fehlt die Möglichkeit einer Superposition.

Die beschriebene Entstehungsweise der Mikroformen bedingt und erklärt das anfänglich eigentümlich Kantige und Eckige, sowie die so außerordentlich häufig zu beobachtende (vgl. Taf. III, Fig. 5) ursprüngliche bogenförmige Krümmung der alsbald auseinanderschlagenden, sich zu Mikrogonokokken abschnürenden Hanteln. Die Verbreiterung des linsenförmigen Spaltes und die Hantelbildung vollzieht sich in den Spätstadien der Kultivierung, so rasch, daß bisweilen daneben nullartige Formen garnicht, sondern ausschließlich Hantelformen und Mikrogonokokken zur Beobachtung kommen. In jedem Fall ist jedoch die Hantelbildung, wie die Nullformenbildung der Ausdruck der Einwirkung einer mit Substanzverlust einhergehenden Schädigung der Bakterienzelle.

Wird eine ausschließlich Mikrogonokokken enthaltende Kultur auf neues Nährsubstrat mit Erfolg durch Oberflächenausstrich überimpft, wobei auf der Nährbodenfläche auffallend dünne, lackartig glänzende Überzüge gebildet werden, so genügt die Zufuhr von frischem Nährmaterial, um die Teilungsenergie sofort in dem Maße zu erhöhen, daß eine rasche prompte Durchschnürung der Teilhälften, d. h. Querteilung bzw. Zerfallsteilung im Sinne v. Prowazeks den vorherigen Teilungsmodus wieder ablöst, d. h. daß wieder Normokokken gebildet werden.

Wir kommen nun zu der Frage, wie sich überhaupt die Wachstumsvorgänge während einer längeren Züchtung bei annähernd gleichbleibenden Bedingungen gestalten, und wie sich die einzelnen Komponenten des beschriebenen reichen Formenkreises — so, als Kreis, bezeichnet in Hinsicht auf die mehr oder minder erhalten gebliebene Fähigkeit, wieder zur typischen Normalform zurückkehren — auf die verschiedenen Kulturperioden verteilen.

Wie vorstehend ausgeführt, ist der Gonokokkus im allgemeinen und in gewöhnlicher Weise ohne besondere Schutzmaßregeln gegen Eintrocknung des Nährmediums (vgl. weiter unten) gezüchtet, auf der Oberfläche des Nährbodens im Kulturröhrchen nur von kurzer Lebensdauer und nur kurze Zeit übertragungsfähig. Sich selbst überlassen, ist die Kultur oft schon nach wenigen Tagen zugrunde gegangen. In dieser Zeit sind je länger, desto zahlreichere Mikrogonokokken aufgetreten; die ersten Generationen der letzteren verschwinden sehr rasch unter massenhafter Schleimbildung unter fortschreitender chemischer und morphologischer Dekomposition bis auf spärliche amorphe Körnchen. Von den anfangs längere Zeit sich fortgesetzt neu-

bildenden Normokokken werden wieder neue Generationen von Mikrogonokokken produziert, die sich oft in Form besonderer, dicht zusammengeballter, wolkiger Zoogloeenhaufen als Sonderformationen zwischen die Massen noch vollkommen wohlhaltener Normokokken eingelagert finden. Auch diese neuen Generationen von Mikrogonokokken stellen schließlich nur einen feinsten, in Schleimmasse eingebetteten Detritus dar, und nun beginnen auch die noch vorhandenen Normokokken ihre Färbbarkeit zu verlieren und direkt ohne Umwandlung in Mikroformen aufzuquellen und zu verfallen. In diesem Moment sehen wir als intermediäres Verfallsstadium besonders reichlich große und kleine Ring-, Null- und Riesenformen auftreten, zum Ausdruck dessen, daß die Keime in ihrer großen Mehrzahl nicht einmal mehr die erste Teilung ihrer Teilhälften regulär zum Abschluß bringen können. Teils mit, teils ohne dieses intermediäre Stadium der regressiven Metamorphose geht so die Kultur in die form- und leblose Masse organischen Schleimes über. Wird jedoch nun vor diesem Endausgang eine Abimpfung vorgenommen, so genügen wenige lebensfähig gebliebene Exemplare, seien es nun große oder kleine Normokokken oder Mikrogonokokken, um auf dem neuen Nährboden eine Kultur von wohlentwickelten Normokokken, die sich morphologisch in nichts von den Initialkeimen der primären Reinkultur unterscheiden, entstehen zu lassen. Die neugebildeten Normokokken reproduzieren sich nun einige Tage als solche weiter, bis schließlich die Entwicklung wiederum auf den absteigenden Ast gerät. Dieses Wechselspiel auf- und niedersteigender Entwicklung läßt sich nun eine ganze Reihe von Wochen gleichmäßig wiederholen, bis sich schließlich allmählich — und es ist dieses ein Moment von größter Bedeutung für die Auffassung des Verhältnisses der Mikroformen zu den Normalformen — doch im Verlauf der protrahierten Kultivierung ein Unterschied im kulturellen Verhalten gegenüber dem Verhalten in der Anfangsperiode der Kultivierung einzustellen beginnt. Dieser Unterschied besteht darin, daß einmal der Zeitraum, während dessen die neugebildeten Normokokken als solche auf der Kultur bestehen bleiben, immer kürzer wird, der Übergang in Mikroformen sich also schneller vollzieht, sodann darin, daß immer stärkere Grade der Verkleinerung an den Mikrogonokokken zur Beobachtung gelangen, ohne daß diese bei ihrer Kleinheit sogleich dem Zerfall in amorph körnige Detritusmassen anheimfallen; die Entwicklung gravitiert also nach der Richtung der immer mehr beschleunigten Hervorbringung kleiner und allerkleinster, als solche längere Zeit persistierender Mikrogonokokken.

Schließlich gestalten sich die Wachstumsverhältnisse so, daß, wenn man von einer ausschließlich nur Mikrogonokokken enthaltenden Kultur abimpft, bereits nach 24 Stunden auf der neuen Kultur nur ebenfalls wieder Mikrogonokokken nachzuweisen sind (vgl. Taf. III, Fig. 1, a—c). Man erhält infolgedessen in diesem Falle den Eindruck, daß die Mikrogonokokken der alten Kultur direkt als solche auf der neuen Kultur vermehrungsfähig gewesen sind. Wenn es nun auch nicht ausgeschlossen ist, daß auch hier intermediär zunächst wieder eine gewisse Anzahl

von Normokokken aufgetreten ist, so sind dieselben doch als solche so unbeständig gewesen, und haben sie so schnell wieder zur Entstehung einer nur aus Mikrogonokokken bestehenden Brut Veranlassung gegeben, daß praktisch dieser Vorgang von einem direkten und unmittelbaren Übergang der Mikrogonokokken der alten Kultur in die gleichartigen Keimformen der neuen Kultur sich nur unwesentlich unterscheidet.

Es gelingt so für kurze Zeit, — Verf. selbst ist trotz der großen Zahl protrahiert gezüchteter Stämme über 4—5 Tage nicht hinausgekommen — eine kleine Serie von um 24—48 Stunden dem Alter nach auseinanderliegenden Kulturen zu züchten, die ausschließlich aus Mikrogonokokken bestehen, und von denen aus es auf keine Weise möglich ist, zu wieder als solche bestehen bleibenden Normokokken zu gelangen. Aber es erweist sich nicht nur dieses aus theoretischen Gründen wiederholt vom Verf. verfolgte Ziel — es kam dem Verf. darauf an, zu ermitteln, ob sich nicht durch Anpassung bei sorgfältiger Kultivierung mit häufigen Übertragungen die Stufenfolge dekadenter Entwicklung *überwinden* ließe — als unerreichbar, wenigstens bei der gewöhnlichen Kultivierung in Serumagarröhrchen, mochten dieselben auch noch so gut mit Siegellack, Paraffin oder Gummikappen vor Verdunstung geschützt sein, sondern es ist auf der künstlichen Kultur solcher Art der definitive Verfall auch der Mikrogonokokken selbst überhaupt nicht längere Zeit aufzuhalten. Die Formen werden immer kleiner, die Zahl der noch wohlausgebildeten, als solche noch erkennbaren Mikrogonokokken wird immer spärlicher, schließlich erweisen sie sich überhaupt nicht mehr als lebens- und vermehrungsfähig, und hat damit die weitere Kultivierung ein Ende.

Erläßt sich hierbei, im Einklang mit der Tatsache, daß man derartige Kulturen durch regelmäßige, häufige — 24stündige — Übertragungen direkt, oft schon in kurzer Zeit, zu Tode züchten kann, die merkwürdige Beobachtung machee, daß man, um in den Spätstadien der Kultivierung wieder zu kräftigeren Kulturen, sei es von Mikrogonokokken und gar von Normokokken zu gelangen, genötigt ist, für die Zwecke der Überimpfung sich nicht an die jüngsten Kulturen, die nach der theoretischen Voraussetzung eigentlich die für die Überimpfung am meisten geeigneten sein müßten, zu halten, sondern auf ältere Kulturen zurückzugreifen, von deren spärlichen, noch erhaltenen Keimen es zur großen Überraschung oft genug noch gelingt, noch ganz aus Normalelementen bestehende Kulturen zu erhalten, während die etwa um eine Woche älteren, täglich weiter überimpften Kulturen, sich bei der Überimpfung bereits als ihrer Keimfähigkeit völlig verlustig gegangen erweisen.

Offenbar schafft jede neue Überimpfung ein weiteres schädigendes Moment, von dessen Einflüssen die neue Kultur sich noch erholen bzw. an welche dieselbe sich erst anpassen muß. Erfolgt die Überimpfung früher, so summieren und kumulieren sich die der Übertragung an sich innewohnenden Benachteiligungen in dem Maße, daß die normale Regenerationsfähigkeit in empfindlichster Weise leidet und schließlich vernichtet wird.

Es ist bei Keimen von dem Empfindlichkeitsgrade und dem wählerischen Verhalten der Gonokokken also sowohl ein zu langes, wie ein zu kurzes Verweilen des Zuchtmaterials auf der Mutterkultur für die Erzielung eines optimalen Zuchteffektes nachteilig, und zwar sind diese Zeiträume keine konstanten, sondern sie wechseln je nach der Beschaffenheit des Keimmaterials, nach der Dauer der künstlichen Kultivierung im ganzen, nach der Zahl der Übertragungen während dieser Zeit, nach der Beschaffenheit der Nährböden, deren absolute Gleichmäßigkeit bei längerer Aufbewahrung des Vorrates oder Neulieferung desselben naturgemäß keineswegs zu gewährleisten ist, und den sonstigen Kultivierungsbedingungen. Da es nun aber eben wegen dieses von so zahlreichen und zum Teil unübersichtlichen Momenten abhängigen Wechsels des Zeitpunktes der optimalen Zuchtwertigkeit der einzelnen Kultur an jeder Direktive für die Beurteilung fehlt, welches Alter derselben für die Anlegung einer neuen Kultur zu bevorzugen ist, so ist es leicht ersichtlich, daß das Bemühen, eine größere Zahl von Gonokokkenstämmen unter den günstigsten Entwicklungschancen möglichst lange fortzuzüchten, auf ein wahres Geduld- und Zufallsspiel hinausläuft. Nur durch zahlreich wiederholte Dauerkultivierungsversuche von immer wieder neuen Stämmen hat sich bezüglich der allgemeinen Wachstumsnormen eine gewisse Übersicht gewinnen lassen, die sich jedoch vorwiegend nur auf das Verhalten von Strichkulturen auf schräg erstarrten Serumagarnährböden bezieht.

II. Als spezielles Paradi g m a seien die Befunde bei einem in der Zeit vom 22. Juni bis zum 10. August auf Serumagar, in Serumbouillon und einem Gemisch beider (Halbstarrkulturen) fortlaufend unter Innehaltung zahlreich variiert Übertragungszeiten für jede einzelne Kultur kultivierten Gonokokkenstammes (Prot. Nr. 50, N. F., 1912) aufgeführt.

Die Originalkulturen werden am 22. VI. von dem Sekret einer ersten unbehandelten, 24 Stunden alten Urethralgonorrhoe angelegt. Das Urethrasekret enthält mikroskopisch Leukozyten und größtenteils intrazelluläre Gonokokken.

Die am 24. VI. untersuchten Kulturen ergaben das Wachstum von weißen Staphylokokken, Gonokokken und von septierten Bazillen (Xerose, bzw. sog. Luftstäbchen [v. M i c h e l]) Überimpfung zwecks Reinkultivierung auf zahlreiche Röhren.

25. VI.: 2 Röhren mit den Signaturen 24. VI., 5/22. VI., 1 und 24. VI., 1/22. VI., 2 enthalten Reinzuchten von Gonokokken. Der mikroskopische, nach L ö f f l e r gefärbte Ausstrich der Reinkultur läßt erkennen, daß es sich vorwiegend um Normokokken handelt. Dieselben sind jedoch zum großen Teil blaßviolett gefärbt; dazwischen finden sich mäßig reichlich eingestreut und vorwiegend zu kleinen Gruppen angeordnet auch Gonokokken, die die tiefblau Färbung normaler Sekretgonokokken zeigen. Diese stark gefärbten Keime sind jedoch vielfach voluminöser, vereinzelte von ihnen lassen sogar den Übergang zu Riesenformen erkennen. Unter den abgeblaßten Formen finden sich spärliche große und kleinere unscharf begrenzte Nullformen mit zum Teil kaum angedeuteten Resten färbbarer Substanz, ferner zahlreiche Doppelhanteln und eine kleine Zahl von Einzelhanteln. Sämtliche abgeblaßte Formen bestehen aus einer nahezu unfärbbaren, unscharf begrenzten Hülle, die gleichmäßig in die Kittsubstanz übergeht, und durch welche die zentral (Hanteln) oder mehr oder weniger polar (Nullformen) angeordneten Massen von noch leidlich färbbarer Substanz undeutlich hindurchschimmern.

Die Keime zeigen demnach bereits am dritten Tage nach der Abimpfung von der Schleimhaut und nach nur zweimaliger Übertragung weitgehende Abweichungen von der Norm.

26. VI. 12: 24stündige Kultur (Beimpfungsdaten mit laufender Tagesnummer: 22. VI, 2; 24. VI, 1; 25. VI, 1): Nur außerordentlich spärliche normal große und gut gefärbte Normokokken, ganz vereinzelte Riesenformen. Allgemeine weitere Reduktion des Volumens der färberisch darstellbaren Masse der übrigen Keimformen. Diese jedoch stärker, distinkter färbbar; keine Nullformen sichtbar. Die an Volumen reduzierten Keimformen bestehen annähernd zu gleichen Teilen aus kleinen Normokokken und Hanteln, welche letztere also sehr zahlreich sind. Bei der Leichtigkeit, mit welcher diese Hantelformen schon nach so kurzer Kultivierung zu erzielen sind, ist es im höchsten Grade erstaunlich, daß dieselben anderweitig bisher nicht beschrieben sind.

28. VI. 12:

1. Dieselbe Kultur, nunmehr 3mal 24stündig. Starker Kontrast des mikroskopischen Bildes gegenüber dem unter dem 26. VI. 12 beschriebenen der 24stündigen Kultur. Es handelt sich bei dem mikroskopischen Bild derselben Kultur fast ausschließlich um große und kleine Nullformen. Dieselben sind zum großen Teil zu schattenartigen Erscheinungen mit eben noch erkennbaren Umrissen reduziert. Daneben finden sich noch mäßig reichliche Riesenformen, die jedoch hier ebenfalls zum größten Teil bereits schwach färbbar sind und vielfach zu großen Vollkugeln aufgequollen sind. Leidlich gut gefärbte Normokokken sind nur höchst spärlich zu entdecken. Hantelformen und Mikrogonokokken nur in eckig verquollenem und verklumptem Zustande.

2. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 2. VI, 1; 24. VI, 5. 25. VI, 2): Fast ausschließlich noch leidlich gut färbbare Riesenformen, eingebettet in wolkige Schleimmassen; die Nullformen sind bis auf verschwindende Reste in die Schleimmasse eingeschmolzen. Ob noch lebensfähige Normokokken vorhanden, läßt sich nach dem mikroskopischen Bilde nicht entscheiden.

29. VI. 12:

1. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI, 1; 24. VI, 5; 27. VI, 3). Erheblich besser konserviert. Zeigt in sehr auffallender und interessanter Verteilung, und zwar in gleichmäßiger Durcheinandermischung, Riesenformen, große und kleine Normokokken, Hanteln und vor allem sehr reichliche Mikrogonokokken (indifferent erscheinende bzw. keine Zugehörigkeit zum Gonokokkentypus erkennen lassende kleinste Doppelkugeln). Es finden sich also Elemente von allen Größenordnungen gleichzeitig und in gleichmäßiger Durcheinandermischung vor — mit Saffranin gegengefärbtes Grampräparat.

2. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 25. VI, 1; 28. VI, 2). Noch besser konserviert, bzw. annähernd normales Verhalten der Keime. Wir finden hier neben mäßig zahlreichen, teils gut gefärbten, teils abgeblästen und verquollenen Riesenformen ausschließlich normal aussehende Gonokokken.

30. VI.: Bei derselben letztgenannten Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI, 2; 24. VI, 1; 25. VI, 1; 28. VI, 2) genügt jedoch eine Verlängerung der Kultivierung um weitere 24 Stunden, um auch hier die Mehrzahl der Normokokken in ein Gemisch von Riesenformen, Hanteln und Mikrogonokokken überzuführen (vgl. den Befund vom 29. VI. 1).

1. VII. 12.

1. Daß auch der flüssige Nährboden die Involution nicht hintanhält, zeigt eine 6mal 24stündige Serumbouillonkultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI, 1; 24. VI, 1; 25. VI, 3 Serumbouillon): Der von dem glasigen, schleimartigen Oberflächenhäutchen angefertigte Ausstrich zeigt in einer schleimartigen Grundsubstanz allerfeinste, bei 1330facher Vergrößerung eben noch sichtbare Hanteln und Doppelkugeln gleichmäßig verteilt, daneben nesterartige Züge von kräftig ausgebildeten und gut gefärbten Normokokken, von denen aus keinerlei Übergang zu den Mikroformen erkennbar ist. Dieses Bild, wie das

auch sonst (auf festen Nährböden) zu beobachtende nesterartige Auftreten von mehr oder weniger gut erhaltenen Formen ist wohl so zu erklären, daß zuerst wohl die ganze Kultur annähernd gleichmäßig in mehr oder weniger vorgeschrittene Involution übergegangen ist, zugrunde gegangen gewesen ist, und nur hier und da vereinzelte lebensfähigere normale Keime übrig geblieben sind, welche die Schwierigkeiten und die Ungunst der künstlichen Kultivierung überwunden haben und dank dem Umstande, daß ihnen nun das Nährmaterial eines umfangreicheren Areals zur Verfügung steht, als es vorher bei dichtgedrängtem Wachstum der Fall war, zum Ausgangspunkt neuer Kolonien von vollkräftigen Keimindividuen geworden sind. Es vollzieht sich hier auf natürlichem Wege dasselbe, was bei der Garten- und Forstkultur seit undenklichen Zeiten bewußt bzw. künstlich herbeigeführt wird. Was bei der Gärtnerei, bei den Nutzholzanpflanzungen durch das sog. *Versetzen*, das *Umbeeten*, durch die sorgfältige Lichtung des dünnen Stangenholzes unserer „Schonungen“ künstlich erstrebt wird, um kräftigeres Pflanzenwachstum zu erzielen, das vollzieht sich hier bei der Gonokokkenanpflanzung auf natürlichem Wege durch das mit der Übervölkerung der Siedelung einsetzende Massensterben der Durchschnittselemente zugunsten einer Minderzahl erlesener, widerstandsfähiger Individuen; mit dem Effekt, daß zunächst in auffälliger Weise — im Sinne einer natürlichen Auslese und mit dem Resultat der Regeneration der sonst absterbenden Kultur — inmitten einer Kirchhofsschicht des Nährbodens, die ganz gleichmäßig mit ganz oder fast ganz involvierten Bakterien belegt ist, ganz unvermittelt Nester und Inseln neuen blühenden Lebens in Gestalt von Kolonien, die aus kräftig entwickelten, absolut normal erscheinenden Keimen zusammengesetzt sind, zur Beobachtung gelangen. Natürlich ist damit nicht gesagt, daß die die Kulturfläche gleichmäßig durchsetzenden im Sinne der Involvierung veränderten Elemente in jedem Fall bereits an die Endphasen der Involution gelangt sein müssen, um zu dem Auftreten dieser Inseln normaler Keime Veranlassung zu geben. Es zeigt sich vielmehr im Verlauf der weiteren künstlichen Kultivierung und der Anpassung der Keime an diese, daß die Involvierung langsamer fortschreitet, auf gewissen Stadien längere Zeit persistiert, die involvierten Keimformen alsdann auch besser färbbar sind und wohldefinierte charakteristische Formen aufweisen, und daß alsdann nicht nur von einem bestehenden definitiven oder unmittelbar bevorstehenden Massenverfall nicht die Rede sein kann, sondern daß sogar die Regeneration der Kultur nunmehr in gleicher Weise ihren Ausgangspunkt nimmt, sowohl von etwa überlebenden Keimen im morphologischen Normalzustande, wie von involvierten Mikroformen, wofern der weiteren Involution durch rechtzeitige Übertragung auf geeignetes neues Nährsubstrat Einhalt geboten wird. Die Mikroformen können dabei ein in dem Grade an Masse reduziertes Aussehen aufweisen, daß man ihnen die Fähigkeit, wieder Normalformen zu bilden, nach ihrem morphologischen Habitus gar nicht zutrauen würde, wenn sich nicht der Beweis hierfür mit Sicherheit erbringen ließe in und durch diejenigen Fälle, in welchen das absolute Fehlen etwa gleichzeitig vorhandener Normalkeime, die

daneben oder ausschließlich als Quellen der Reproduktion dienen könnten, zu konstatieren ist. (Vgl. die Befunde vom 1. und 2. VIII. 12, w. unten.) Man kann also gemeinhin sagen, es tritt, und zwar mit dem gleichsinnigen Endeffekt der Verhütung des Aussterbens der Keimart im Verlauf der weiteren künstlichen Kultivierung und infolge der hierbei gegebenen Anpassungsmöglichkeit an die Bedingungen derselben an die Stelle des Ausmerzungs- bzw. Dezimierungsprinzipes das schonendere Prinzip der Reduktion der Masse der einzelnen Keimindividuen, oder, — auf andere Verhältnisse übertragen, — es bedeutet für die Nutzbarmachung der beschränkten Scholle dasselbe, ob sie von wenigen Großgrundbesitzern oder von vielen anspruchslosen Kleinbauern ausgebeutet wird, wobei natürlich je nach der Natur der Daseinsbedingungen und nach der Anpassungsfähigkeit der Einzelindividuen gelegentlich jeder Modus seine besonderen Vorteile hat.

Bezüglich der Erscheinung von Kulturen, in denen sich Rasen von durchaus lebensfähig erscheinenden Mikrogonokokken mit vereinzelt Gruppen von Normokokken kombinieren, sei auf die Monographie², Abbildung auf Taf. I, Fig. 2, verwiesen.

Es kann demnach der neben Gruppen von Normokokken vorhandene, sich aus Involutionsformen gleichmäßig zusammensetzende Rasen an letzteren alle Grade der Involvierung aufweisen.

Bei der hier beschriebenen Kultur ist die Involvierung eine vollständige, definitive, von einem feinstkörnigen Detritus kaum zu unterscheiden.

2. Jüngere 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 4). (Vgl. Befund vom 30. VI.) Der Ausstrich zeigt mäßig zahlreiche Normokokken, in der Hauptsache gut ausgebildete Hantelformen, zum Teil mit lang ausgezogenen feinfädigen Verbindungsstücken und weniger zahlreiche Mikrogonokokken. Letztere erscheinen teilweise unregelmäßig eckig, was entweder auf noch unvollendete Abkuglung der Endstücke nach Durchsehnürung der Hanteln, oder auf unzuweckmäßige Fixation zurückzuführen ist.

2. VII. 12:

1. 7mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1). G i e m s a färbung. Fast vollkommene Lyse sämtlicher Keime. In eine schleimartige Grundsubstanz zeigen sich eingebettete spärliche große aufgequollene, kaum erkennbare Nullformen und ganz vereinzelte feinste, wenig gut erhaltene Hantelformen.

2. Gleichfalls ältere Kultur von demselben Beimpfungsdatum (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 3). Stärkere Durchsetzung der Schleimmasse mit größeren, unregelmäßig geformten bzw. morphologisch undefinierbaren Körnchen; im übrigen wie bei der vorigen. G i e m s a färbung.

3. Ebenfalls ältere Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4); wie 2. G i e m s a färbung.

4. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 1. VII., 2): Kleine, schwachgefärbte Normokokken, spärliche Hantelformen.

5. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6); Normokokken, spärliche Hanteln.

3. VII. 12:

1. 8mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5;

25. VI., 2): In der Schleimmasse neben undefinierbaren Elementen ganz vereinzelte gut entwickelte Normokokken.

2. 7mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 3): Homogene Schleimmasse.

3. 48stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 3; 1. VII., 4): Große und kleine scharfkonturierte und gut gefärbte Normokokken, spärliche Hanteln.

4. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 3; 2. VII., 3): Spärliche große, gut gefärbte Normokokken, in der Hauptsache schwächer gefärbte kleine Normokokken; sehr spärliche Hanteln.

4. VII. 12:

1. 4mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 1): Schwach gefärbte große Normokokken.

2. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 1. VII., 2): Homogener Schleim.

3. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6): Interessantes Bild. In homogener Schleimmasse eingesprengt größere und vor allem kleinste, lediglich gut erhaltene Nullformen. Außerdem eingelagert hierin, jedoch ohne Beziehung zu den letzteren, in weiten Abständen von einander angeordnet, zahlreiche stark gefärbte Riesenformen, d. h. die von dem allgemeinen Untergang verschont gebliebenen, spärlichen Normokokken sind nicht mehr proliferationsfähig gewesen, haben nicht mehr zum Ausgangsmaterial neuer, inselförmiger Normokokkenkolonien dienen können (vgl. oben), sondern sind unter Hemmung der Teilungsvorgänge in isolierte Riesenformen übergegangen.

4. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 2. VII., 5): Gut gefärbte große und schwach gefärbte kleine Normokokken.

5. VII. 12:

1. 9mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 3): Die Hauptmasse der als solche eben kaum noch erkennbaren Keime ist zu verschiedenen großen, glasig-schleimigen, unfärbbaren, zusammengebackenen Klümpchen aufgequollen. In dieser Grundsubstanz sind außerordentlich spärliche Normokokken sichtbar; dieselben können jedoch trotz ihrer guten Färbbarkeit bereits als in der Degeneration begriffen angesehen werden; sie sind gegen den Durchschnitt vergrößert, unregelmäßig eckig und zum Teil unscharf konturiert. Dieser Auffassung entspricht es, daß alle Übergänge zu mäßig zahlreichen Riesenformen vertreten sind.

2. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6; 4. VII., 1): Sehr spärliche große Normokokken, vorwiegend kleine, blaßgefärbte, zum Teil wenig gut erhaltene Normokokken, spärliche Hanteln.

3. 24stündige Kultur von Serumbouillon (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 3; 2. VII., 3; 4. VII., 3; Serumbouillon): Ausgezeichnet entwickelte und erhaltene Normokokken.

6. VII. 12:

1. 9mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 2. VI., 1; 24. VI., 5; 27. VI., 3): Wie 1 am 5. VII. 12.

2. 8mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 3): Degenerierende Normokokken, Riesenformen, aus abgestorbenen Gonokokken. Zusammengesinterte schleimartige Masse.

3. 6mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VII., 1 (Serumbouillon)): Große Normokokken, teils gut erhalten, teils aufgequollen, Riesenformen, nur in geringer Anzahl gut erhalten, größtenteils zu mehr oder weniger aufgehellten und aufgequollenen großen Kugeln umgewandelt.

4. 5mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 3 (Serumbouillon); 1. VII., 4): Leidlich distinkt gefärbte Nullformen (Löffler); Ringformen; schwach gefärbte aufgequollene Riesenformen.

5. 4mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 4; 2. VII., 2 (Serumbouillon): Normokokken, zum Teil aufquellend; Riesenformen.

6. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 28. VI., 2; 1. VII., 6; 4. VII., 1; 5. VII., 1): Mäßig zahlreiche, gut gefärbte Normokokken, zum Teil aufquellend, spärliche Riesenformen; schattenartige kleine Nullformen; vorwiegend kleine schwach gefärbte Normokokken; Hanteln und Mikrogonokokken. Also hochgradige Polymorphie der das Gemisch zusammensetzenden Elemente.

7. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6; 4. VII., 2; 5. VII., 2): wie 5; schön ausgebildete Hanteln.

8. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 5. VII., 3): Gut entwickelte Normokokken, zum Teil aufquellend; vereinzelte Riesenformen.

8. VII. 12:

1. 12mal 24stündige Kultur (Serumbouillon). (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2): Im Ausstrich von dem an der Wand des Kulturröhrchen, entsprechend der Oberfläche der Kulturflüssigkeit, haftenden Schleim ausschließlich spärliche, disseminierte große Normokokken, zum Teil aufgequollen, und Riesenformen.

2. 5mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 2; 3. VII., 1): Große, zum Teil aufgequollene Normokokken, letztere in Riesenformen übergehend, — degenerierende neue Generation — große und kleine Nullformen und spärliche, blasse Hanteln — fast völlig degenerierte alte Generation —.

3. 4mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 4. VII., 5): Riesenformen (Normokokken darin vollständig übergegangen); Nullformen zum Teil in der typischen Art von Lindners sog. Initialformen; zahlreiche Hantelformen zum Teil besser und distinkter gefärbt (Löffler), wie bei 2.

4. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 27. VI., 3; 6. VII., 2): Gut entwickelte und gut gefärbte große Normokokken, zum Teil leicht aufgequollen. Die Aufquellung ist mit einer Abrundung der Form der Teilstücke zur Kugelform und einer hier und da zu bemerkenden Vergrößerung des gegenseitigen Abstandes derselben verbunden. Abgeblaßte, schattenartige Nullformen; spärliche Riesenformen.

9. VII. 12:

1. 14mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 3): Gie m s a färbung. Amorphkörniger Zerfall sämtlicher Keimelemente.

2. 9mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 1 — Serumbouillonkultur —): Zahlreiche gut erhaltene Normokokken inmitten amorphkörniger bzw. fein faseriger Massen.

3. 9mal 24stündige Kulturen (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 4 — Serumagarkultur —): Lyse des gesamten Keimmaterials mit teilweiser Erhaltung der Körperform (Aufquellen und Zerfließen der in unfärbbare Schatten umgewandelten Keime). Zu beachten der große Unterschied in der Konservierung der Keime je nach der Kultivierung in Serumbouillon (vgl. ad. 2) oder auf Serumagar.

10. VII. 12:

1. 7mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 2; 3. VII., 1): Bis auf spärliche, noch leidlich färbbare Riesenformen vollkommene Lyse.

2. 6mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4 (Serumbouillon); 4. VII., 5 (Serumagar): Große aufgequollene Normokokken; spärliche Riesenformen; massenhafte kleine gut gefärbte Nullformen.

11. VII. 12:

1. 15mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2): Allgemeine Lyse bis auf vereinzelte, zum Teil aufgequollene Normokokken und Riesenformen.

2. 7mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6; 4. VII., 1): Lyse bis auf mäßig zahlreiche, gut erhaltene Normokokken.

3. 5mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 27. VI., 3; 6. VII., 2): Aufgequollene, schattenartige, lysierte Normokokken und Riesenformen; noch nicht zerfließend oder zusammenbackend, sondern noch leidlich die Eigenform konservierend.

4. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3 (Serumagar)): Allgemeine Lyse unter Zusammensinterung der Keime; aus der ganzen schwach gefärbten Masse heben sich als stärker gefärbte Elemente nur unregelmäßig körnige Massen als Reste zerfallender Nullformen ab; an einer anderen Stelle des Rasens gewahrt man in einer homogenen Schleimmasse zahlreiche kleinste Nullformen und feinste Mikrogonokokken; es macht den Eindruck, als wenn die letzteren hier dadurch entstehen, daß bei der Einschmelzung der Nullformen an beiden Polen schließlich nur je ein sich abkugelndes Chromatinkorn übrig bleibt, so daß schließlich in diesem Falle nach Abschwemmung und Diluierung der ursprünglich noch umhüllenden Schleimmassen isolierte Doppelkugeln als vorläufiges Endergebnis des Involutionsvorganges figurieren.

12. VII. 12:

1. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3; 11. VII., 1 (die beiden letzten Male auf Serumagar)): Kleine gut entwickelte Normokokken.

1. 20mal 24stündige Kultur (Serumbouillon) (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 3 (Serumbouillon)). Bekanntlich bildet der Gonokokkus auf flüssigen Nährböden, auch auf der Oberfläche des Kondenswassers im schräg erstarrten Röhrchen — ein mehr oder weniger feines, schleimiges Oberflächenhäutchen, das je nach seiner Schwere oder nach der Festigkeit des Zusammenhanges mit der Glaswand früher oder später, oft schon bei geringfügigen Erschütterungen, zu Boden sinkt. Reste der abgerissenen Kahlhaut bleiben jedoch noch längere Zeit an der Wand des Kulturglases haften, und sind es diese Kulturpartikel, welche auch in den Spätstadien der Kultivierung eine Beurteilung des Entwicklungsstadiums ermöglichen. Dagegen sind die Vorgänge, welche sich an denjenigen Gonokokkenkeimen vollziehen, die sich in der zu Boden gesunkenen Kahlhaut befinden, im — natürlich nicht allfälligen — Gegensatz zu dem Verhalten anderer widerstandsfähigerer Keime, wie etwa der Milzbrandbazillen oder der verschiedenen Streptokokkenarten, völlig unkontrollierbar und unvergleichbar. Durch die chemischen und mechanischen Einflüsse der mehr oder weniger gesättigten, zum Teil kolloiden Lösungen der Zerfallprodukte der abgestorbenen Gonococcenleiber — um im Sinne weiterer Untersuchungen nichts zu präjudizieren¹⁾, —, welche Lösungen am Boden des Kulturglases durch Zufuhr ex loco und von den oberen Schichten her — von der Verdunstung des Kulturmediums ganz abgesehen — eine ständige quantitative Vermehrung und entsprechende Konzentrationssteigerung erfahren, auf die mit der Kahlhaut niedergerissenen entwicklungsfähigen Keime werden auf der einen Seite entsprechend der unberechenbaren Variabilität der hierbei zur Geltung gelangenden Faktoren ganz unübersehbare Verhältnisse geschaffen, auf der anderen Seite erweisen sich diese Einflüsse schon in kurzer Zeit in dem Grade nachteilig, daß es sich als absolut unmöglich zeigt, gleichartig zusammengesetztes Kulturmaterial entsprechend den verschiedenen Entwicklungsstadien, sei es progressiver oder regressiver Natur, durch Züchtung in einem flüssigen Nährsubstrat, in dem sie

¹⁾ Hier werden quoad Gonokokkus die zum Teil jeder genaueren chemisch-physikalischen Begriffsbestimmung noch durchaus ermangelnden Ausdrücke wie Autolysine und Endotoxine vermieden.

doch, theoretisch genommen, bei dem Wegfall des sonst maßgebenden Nachteiles der Vertrocknung am besten gelingen sollte, zu gewinnen. Über einen dieserhalb eingeschlagenen Ausweg vergleiche weiter unten. Es kommt daher bei gewöhnlichem Vorgehen, welches der hier in Betracht kommenden Aufgabe, alle Teile eines flüssigen Nährmediums unter gleichmäßige Bedingungen hinsichtlich der Konzentration des Salzgehaltes, des Gehaltes an kolloiden Substanzen und der Zufuhr von Gasen bzw. Luft zu versetzen, in keiner Weise gerecht wird — nur die Entnahme von dem schleimigen Belage der Glaswand entsprechend der Oberfläche des flüssigen Nährsubstrates in Betracht.

Der Ausstrich des hier am 15. VII. entnommenen Kulturmateri als der Serumbouillonkultur vom 25. VI. zeigt innerhalb flockenartig zusammenhängender homogener Schleimmassen feinste amorphkörnige, intensiv färbare Bröckel, welche hier und da abgerundet und in Diploformation angeordnet, oder gelegentlich auch durch einen feinen Faden verbunden erscheinen und alsdann als kleinste Mikrogonokokken und Hanteln imponieren.

Es kann also auch die Züchtung in flüssigem Nährmedium den definitiven Verfall der Kultur nicht hintanhalt en, was auch vollkommen erklärlich erscheint, wenn man erwägt, daß auch in diesem Falle das Keimmateri al durch immer dichter und umfangreicher werdende Schleimmassen eingehüllt wird, wodurch auf der einen Seite der Zutritt von Nährmater i al zunehmend behindert, die Wegschaffung von das Wachstum hemmenden Proteinsubstanzen auf der anderen Seite auf ein Minimum herabgesetzt wird. Es erhellt aber auch hieraus, und zwar auf der Grundlage der besonderen Eigenart des Gonokokkus, — nämlich bei dem Übergang in Involution diese unter enormer Schleimproduktion zu vollziehen —, der gewaltige Unterschied in der Bonität der Wachstumsbedingungen, je nachdem die Kultivierung künstlich erfolgt, oder auf lebender Schleimhaut, die ständig von den Körperflüssigkeiten berieselt wird, wodurch jederzeit und an sich die Wachstumschancen in ihrer ursprünglichen Bonität regeneriert werden. Es ist demnach kein Zufall, wenn seit Neisser die Mehrzahl aller Forscher, insbesondere auch Bumm, vgl. oben, an der Konstanz des Gonokokkus in morphologischer und biologischer Hinsicht für die Zeit seines Verweilens auf der lebenden Schleimhaut unbeugsam festgehalten hat; werden doch hier unter gewöhnlichen Umständen auf der freien Oberfläche alle wachstumshemmenden Faktoren unablässig restlos eliminiert. Wir werden jedoch weiter unten sehen, daß dieses das Wachstum in vivo begünstigende Moment sofort in Wegfall kommt, der contrat social zwischen Körper und infizierenden Gonokokkenkeimen null und nichtig wird, sobald lebende Körperzellen in denselben eintreten, die intrazelluläre Infektion an die Stelle der freien intrahumoralen Infektion tritt. Indem dann bei zellulärer Intussuszeption die Keime dem unmittelbaren freien Kontakt mit den teils die Zerfallsprodukte wegschaffenden, teils das Nährmater i al heranbringenden Körpersäften entzogen sind, werden dieselben — von dem Einfluß vitaler Momente zunächst ganz abgesehen — sofort unter die nachteiligen Bedingungen nach Art der künstlichen Kultivierung versetzt, und sehen wir damit unverzüglich die Involution unter Produktion der genau gleichen Formen wie bei der künstlichen Züchtung einsetzen.

Wir gelangen zu dem Schluß, daß die Reproduktion der künstlich gezüchteten

Involutionsformen des Gonokokkus auf der lebenden Schleimhaut nur für den Fall zu erwarten ist, daß dieselben dem direkten Kontakt mit dem frei zirkulierenden Körperflüssigkeiten durch Fixierung im Zellinnern entzogen sind.

2. 17mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; ausschließlich Serumagar): Homogene Schleimmasse mit dichter Einsaat von feinsten, auch bei starker Vergrößerung (2000, Zeiss-Apochromat 1,5 mm, Komp.-Ok. 12) nur staubartig erscheinenden chromaffinen körnigen Bröckeln.

3. 15mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28., VI., 2; 30. VI., 1 (Serumbouillon)): wie 1.

4. 13mal 24stündige Kultur (Serumbouillon). (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 26. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 4; 2. VII., 2): wie 1.

5. 11mal 24stündige Kultur (Serumbouillon). (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., I; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 3; 2. VII., 3; 4. VII., 4 (Serumbouillon): In homogener Schleimmasse mäßig zahlreiche Normokokken, dieselben sind durchweg unregelmäßig aufgequollen und schwach färbbar.

6. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3 (vgl. den Befund vom 11. VII. zu 4); 11. VII. 1; 13. VII., 3): Die Hauptmasse des Rasens bilden bei völliger Abwesenheit von Schleimmassen kleinste Nullformen, denen mäßig zahlreiche Mikrogonokokken beigemischt sind.

16. VII. 12:

1. 20mal 24stündige Kultur (Serumbouillon) (vgl. oben) (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI. 2 (Serumbouillon): Innerhalb lichtblau gefärbter (Löff-ler's Methylenblau) Serumeiweißniederschläge rosa (metachromatisch) gefärbte Schleimmassen, amorph feinkörnigen Detritus einschließend.

2. 3. 16mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 28. VI., 2; 30. VI., 3) und 11mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6; 5. VII., 1): In beiden Fällen vollkommene Lyse.

4. 8mal 24stündige Kultur (Halbstarrre Serumagarkultur). (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 27. VI., 3; 6. VII., 2; 8. VII., 1; halbstarrer Nährboden): Um ein längeres Oberflächenwachstum auf einem flüssigen Nährboden zu ermöglichen, welches bei gewöhnlicher Anordnung des Versuches sehr bald durch das Untersinken des Oberflächenhäutgens gehemmt wird, wurde in folgender Weise vorgegangen. Der schräg erstarrte Serumagar in einem Kulturröhrchen wird mittels einer sterilen Drahtbürste, nach Art der gewöhnlichen Reagensgläserbürsten, unter Drehbewegungen zu einer grobbröckeligen Masse zertrümmert, worauf die letztere zu gleichen Teilen mit Serumbouillon aufgeschwemmt, und die Nährbodenoberfläche mit einem sterilen, rechtwinklig abgebogenen Spatel planiert wird. Es handelt sich also um eine Suspension gröberer Partikel von festem Serumagar in Serumbouillon. Diese Anordnung hat den Vorteil, daß einmal die Entwicklung einer Kahmhaut, entsprechend der Neigung der Keime „sich in dichten Scharen an festen Gegenständen zusammenzusetzen“ (Zopf), — hier an den auf der Oberfläche verteilten Agarstückchen — erleichtert wird, sodann daß auf der einen Seite wohl das Untersinken der Kahmhaut unmöglich gemacht wird, andererseits jedoch die gelösten Bakterienproteine nach dem Boden des Kulturgefäßes abfiltriert werden können, schließlich, daß dem Nährboden ein beliebiger Zusatz von Nährflüssigkeit beigegeben wird, und dadurch vor allem der Einfluß der Vertrocknung ferngehalten werden kann, ohne daß bis zu einem gewissen Grade die Vorteile des festen Nährbodens aufgegeben werden.

Die dermaßen hergerichtete Halbstarrkultur wird nach mehrtägiger Bebrütung behufs Prüfung auf Sterilität am 8. VII. oberflächlich durch Ösenausstrich beimpft, und ergibt der von der Kahmhaut am 16. VII. angefertigte Ausstrich bis auf vereinzelte Null- und Riesenformen das Vorliegen außerordentlich gut entwickelter und erhaltener Normokokken in Reinzucht.

17., 18. VII. 12:

1. 6mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1): Im Gegensatz zu der letztbeschriebenen Kultur zeigt diese annähernd gleichalterige und sogar inzwischen noch einmal überimpfte Kultur weitgehenden Verfall: Inmitten einer homogenen Schleimmasse mäßig zahlreiche, zerfallende Null- und Riesenformen und feinkörniger Detritus. Daß trotzdem auch diese Kultur noch nicht abgestorben, vielmehr mit Erfolg überimpfbar ist, beweist das Kulturbild von

2. 5mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3): Man bemerkt hier eingelagert in einem Rasen von blaßgefärbten zerfallenden und zusammensinkenden Nullformen zahlreiche gruppenartige angeordnete gut gefärbte Normokokken; teilweise mit leichter Andeutung des Überganges in Riesenformen. Sehr bemerkenswerterweise findet man nun — und zwar in dieser Art während der ganzen bisherigen Kultivierungsperiode zum ersten Male — regellos eingesprengt zwischen die übrigen Keimformen zahlreiche feinste stark und distinkt gefärbte Hantelformen und Mikrogonokokken. An anderen Stellen des Rasens derselben Kultur wird das Vorhandensein der Mikrogonokokken — neben spärlichen Normokokken — in dem Maße vorherrschend, daß man nunmehr zum erstenmal von einer selbständig fortwuchernden Vegetation feinsten, zierlich gebildeter Mikrogonokokken sprechen kann. An noch anderen Stellen derselben Kultur hat die Mikrogonokokkenwucherung derartig im Sinne einer neuen, frischen — gramnegativen! — Generation um sich gegriffen, daß hier alle sonstigen Anzeichen regressiver Metamorphose — Schleimbildung — vermißt werden.

Wir kommen jetzt in ein Stadium der Kultivierung, in welchem die anfänglich in großem Umfange rasch einsetzenden Degenerationerscheinungen, verbunden mit massenhafter Schleimproduktion, zurücktreten und dafür bei einem gewissen Alter ein und derselben Kultur, welches progressiv mit dem Fortschreiten der künstlichen Kultivierung — als Ganzes betrachtet — abnimmt, die Bildung morphologisch wohl definierter und gut gefärbter Mikroformen an die Stelle tritt. (Vgl. die Bemerkungen zu den Befunden vom 1. VII. 12.) Es häufen sich entsprechend nunmehr die Befunde von umfangreichen, aus Mikroelementen (kleine und kleinste Normokokken, kleine Nullformen, Mikrogonokokken) zusammengesetzten Rasenbildungen.

3. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3; 11. VII., 1; 12. VII., 13; 6. VII., 3): Mikrogonokokken, spärliche Normokokken.

4. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI. 1; 24. VI., 5; 27. VI., 3; 6. VII., 2; 8. VII., 1 (Halbstarrkultur); 17. VII., 3): Fast durchweg gut entwickelte kräftig färbbare große Normokokken; vereinzelt kleine, schwächer färbbare Normokokken. Bezeichnend ist die gute Konservierung der Keime entsprechend der Zwischenhaltung einer Kultivierung auf dem halbstarren Nährboden.

19. VII., 12:

1. 7mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3; 1. VII., 1; 12. VII., 1): Aufgequollene, blaß gefärbte große Normokokken; blaß gefärbte, bisweilen von Pol zu Pol lang ausgestreckte Nullformen, daraus durch Querteilung, senkrecht zur Verdünnungszone, hervorgehende Doppelhanteln; blasse verklumpende und schleimartig zerfließende Riesenformen.

2. 6mal 24stündige Kultur (Serumbouillon). (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2 (Serumbouillon); 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VI., 1 (Serumbouillon)): Interessantes Bild. Serumeiweißniederschläge blaßviolett gefärbt, in diese Niederschläge eingelagert lichte Höfe von schwach lichtblau gefärbten Schleimmassen; innerhalb dieser Höfe rot

(Methylenrot) gefärbte Mikrogonokokken und Hanteln, bzw. aus diesen Elementen hervorgegangener feinkörniger Detritus; ganz vereinzelt große Normokokken.

3. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 16. VII., 1): Spärliche Normokokken und Riesenformen (jüngste gut gefärbte Generation); in der Hauptsache blasse, kleine Nullformen, kleine Normokokken (ältere involvierende Generation ohne Entwicklung eines besonderen, vorherrschenden, neuen Sekundärtyps).

4. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 12. VII., 3; 16. VII., 3): Spärliche große Normokokken; schlecht konservierte Mikrogonokokken und kleine Normokokken.

5. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 27. VI., 3; 6. VII., 2; 8. VII., 1 (Halbstarrkultur); 17. VII., 3): Ausschließlich große gut gefärbte Normokokken.

6. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 16. VII., 1; 18. VII., 1): Zahlreiche große, gut gefärbte Normokokken; blaßgefärbte kleinere Normokokken; sehr zahlreiche Doppel- und Einzelhanteln; spärliche Riesenformen.

21. VII. 12:

1. 10mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1): Kultur anscheinend abgestorben. Große, unfärbbare, zu großen Schleimkugeln umgewandelte Riesenformen, zerfallende große und kleine Nullformen; sehr spärliche erhaltene Mikrogonokokken.

2. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 3): Der Rasen enthält ein gleichmäßiges Gemisch von kleinen Normokokken, Mikrogonokokken und Hantelformen.

3. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 16. VII., 1; 19. VII., 4): Mäßig zahlreiche große gut gefärbte Normokokken (neue Generation) unregelmäßig bzw. diffus eingesprengt in einen Rasen, welcher sich zusammensetzt aus aufgequollenen und abgeblähten Normokokken und Nullformen (ältere Generation) und innerhalb dessen sich abheben sehr zahlreiche gut gefärbte Hantelformen und Mikrogonokokken. (Reaktivierte Sekundärformation der älteren involvierten Generation.)

22. VII. 12:

1. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 1; 24. VI., 5; 25. VI., 4; 1. VII., 6; 4. VII., 1; 11. VII., 3; 19. VII., 1): In homogene Schleimmasse eingebettet, zahllose Mikrogonokokken und Hanteln; sowie aus dem Zerfall dieser Elemente hervorgegangener feinkörniger Detritus.

25. VII. 12:

1. 4mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 3; 21. VII., 3): Dichter Rasen ausgezeichnet entwickelter charakteristischer Mikrogonokokken und Hanteln; hierin eingelagert spärliche, zum Teil aufquellende und in Riesenformen übergehende Normokokken.

2. 4mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 16. VII., 1; 19. VII., 4; 21. VII., 2): Genau wie 1; zum Teil noch prägnanter. Kultur sehr wichtig hinsichtlich ihrer Beweiskraft für die Überimpfbarkeit einer Kultur von der Beschaffenheit der unter dem 21. VII. 12 ad 3 beschriebenen.

3. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsg. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 1; 23. VII., 1): Befund wie bei der unter dem 21. VII. 12 ad 3 beschriebenen Kultur.

27. VII. 12:

1. Kulturausstrich von derselben Kultur, die bereits unter dem 25. VII. 12 ad 3 beschrieben ist: Die Mikroformation der älteren Generation ist stark überwuchert von zum Teil in Gruppen angeordneten Normokokken jüngeren Datums; die letzteren zeigen zu einem nur sehr geringen Teile noch normales Verhalten und sind bereits fast durchweg in aufgequollene und schwach färbare Riesenformen umgewandelt. Die in der schleimartigen Grundsubstanz gleichmäßig und dicht verteilten sehr feinen Mikrogonokokken und Hanteln sind sehr regelmäßig und prägnant gebildet, jedoch ebenfalls bereits relativ schwach färbbar.

2. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 3; 13. VII., 3; 19. VII., 3; 21. VII., 3; 25. VII., 2): Es handelt sich also um dieselbe Kultur, die bereits am 25. VII. 12 (vgl. zu 1) untersucht, an demselben Tage noch einmal überimpft ist und nunmehr zwei Tage später untersucht wird. Dieselbe zeigt das fast ausschließliche Wachstum von wohlentwickelten Gonokokken von normalem Typus, und zwar bei fast völliger Abwesenheit irgendwelcher Degenerations- bzw. spezifischer Involutionsformen. Es ergibt sich hieraus die wichtige Schlußfolgerung, daß selbst eine so weit vom Normaltypus abgewichene Kultur, wie es die unter dem 25. VII. zu 1 beschriebene ist, welche fast ausschließlich Mikroformen und nur sehr spärliche, größtenteils bereits Degenerationszeichen aufweisende Normalformen enthält, bei der Überimpfung dennoch sofort wieder die normale Urform liefert.

29. VII. 12:

1. Ohne Überimpfung (am 25. VII.) weist dieselbe vom 21. VII. (21. VII., 3) stammende Kultur am 29. VII. (also nach 8mal 24st. Kultivierung) den völligen Untergang sämtlicher Keimformen auf, bis auf das Vorhandensein spärlicher, weit disseminierter, feinsten Mikrogonokokken und Hanteln, die sich auch schon mit Löffler's Methylenblau rot färben — mit einem leichten Stich ins Violette — und in eine homogene Schleimmasse eingebettet sind.

2. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 16. VII., 1; 19. VII., 4; 21. VII., 2; vgl. 21. VII. 12 oder 3. und 25. VII. 12 oder 2); auch hier ist fast das gesamte Keimmateriale zugrunde gegangen bis auf spärliche, meist disseminierte — nach ihrer Anordnung in beim Ausstreichen zusammenhängend gebliebenen Schleimmassen zu beurteilen — Mikroformen (Mikro- und kleinste, ebenfalls gefärbte Normokokken).

3. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 2; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 3; 20. VII., 4; 25. VII., 4; 27. VII., 1): mäßig zahlreiche, größtenteils aufgequollene Normokokken, eingelagert in einen dichten Rasen von Mikrogonokokken und Hantelformen.

30. VII. 12:

1. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 2; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 3; 20. VII., 4; 25. VII., 4; 27. VII., 1; 29. VII., 2): in der Hauptsache kleine, blaß violettrot gefärbte (Löffler) Normokokken, untermischt mit reichlichen Doppel- und weniger zahlreichen Einzelhanteln. Innerhalb dieses derart zusammengesetzten Rasens ganz spärliche, solitäre große Normokokken, gut konserviert und kräftig gefärbt.

31. VII. 12:

1. 2mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VII., 1; 13. VII., 3; 19. VII., 3; 21. VII., 3; 29. VII., 5): wie die unter dem 30. VII. ad 1 beschriebenen Kultur.

2. 2mal 24 stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 22. VI., 2; 24. VI., 1; 25. VI., 1; 26. VI., 2; 8. VII., 3; 11. VI., 1; 16. VII., 1; 19. VII., 4; 21. VII., 2; 29. VII., 6): Rasen von kleinen Normokokken, untermischt mit mäßig zahlreichen Hantelformen, von diesem Rasen sich durch starkere, tiefblaue Färbung (Löffler) abhebend spärlich große Normokokken und Riesenformen.

1. VIII. 12:

1. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: in umgekehrter Reihenfolge geschrieben — 29. VII., 2; 27. VII., 1; 25. VII., 4; 20. VII., 4; 19. VII., 3; 13. VII., 3; 11. VII. 1 usw. wie oben): charakteristische Mikrogonokokkenreinkultur.

2. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer — wie bei 1 umgekehrt geschrieben —: 31. VII., 2; 29. VII., 2; 27. VII., 1 usw.): Mikrogonokokken, Hanteln zum Teil zerfallend und schwach färbbar; dazwischen neugebildete gut färbbare kleine Normokokken, große Normokokken und vereinzelte Riesenformen, letztere zum Teil aufgequollen, schwach färbbar und zerfließend. Sehr wichtig als Beweis für die Überimpfbarkeit der Kultur ad 1.

2. VIII. 12:

1. 3mal 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 30. VII., 2; 29. VII., 2; 27. VII. 1; 25. VII., 4; 20. VII., 4 usw. wie oben): kleinste Normokokken und Mikrogonokokken;

2. 24stündige Kultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 1. VIII. 1; 29. VII., 2; 27. VII., 1; 25. VII., 4; 20. VII., 4; 19. VII., 3 usw.): ausschließlich vollerhaltene, durchaus normale Gonokokken (große Normokokken); weiterer fundamentaler Beweis für die erfolgreiche Überimpfbarkeit der unter dem 1. VIII. 12 ad 1 beschriebenen Kultur; vgl. auch den Befund bei der unter dem gleichen Datum ad 2 beschriebenen Kultur.

3. VIII. 12:

1. 24stündige Kultur (dieselbe Kultur, wie die zuletzt beschriebene nach nochmaliger Überimpfung und 24stündigem Wachstum: 2. VIII., 2; 1. VIII., 1; 29. VII., 2; 27. VII., 1; 25. VII. 4; 20. VII., 4 usw.): gleichmäßiger Rasen von kleinen, blaßgefärbten Normokokken, Mikrogonokokken und Hantelformen, mit spärlich eingesprengten normalen Gonokokken.

5. VIII. 12:

3mal 24stündige Kultur (die letztbeschriebene Kultur nach weiterem, 2tägigem Wachstum): ausschließlich Mikrogonokokken und Normokokken von äußerster Kleinheit. Es hat also eine im ganzen 4mal 24stündige Kultivierung mit inzwischen einmal vorgenommener Übertragung genügt, um die sämtlichen normalen Gonokokken der Kultur vom 1. VIII. 12 in eine solche von trotz ihrer Kleinheit wohl charakterisierten und distinkt gefärbten Mikrogonokokken überzuführen. Weitere Übertragungen versagen.

D. Versuche über die Einwirkung gallensaurer Salze.

Bekanntlich kommt der Galle und den gallensauren Salzen — und zwar der nativen Galle in noch höherem, über den Gallensäuregehalt hinausgehendem Maße — in ihrer Eigenschaft als Protoplasmagifte die Fähigkeit zu, tierische Zellen (Protozoen, weiße und rote Blutzellen, Leberzellen, Epithelzellen) abzutöten und bei längerer Einwirkung auch aufzulösen. Während man ursprünglich eine gleichartige Einwirkungsmöglichkeit auch auf Bakterienzellen annahm, ist durch eingehende Untersuchungen von bakteriologischer Seite (Leubuscher, Fränkel und Krause, Chiari, Forster u. a.) erwiesen, daß die Galle im Gegenteil für die meisten bakteriellen Keime ein gutes, zum Teil ausgezeichnetes Nährmedium bildet. Es werden entsprechend die Galle oder die Lösungen ihrer gallensauren Salze vielfach zum Zweck differential-diagnostischer Ermittlungen über die tierische oder bakterielle Natur zelliger Elemente verwendet. So glaubt man beispielsweise aus der von Frantzius, Valée, Salomon, v. Eisler u. a. entdeckten und vielfach bestätigten zerstören-

den Wirkung, die die Galle auf das Lyssavirus ausübt, eine nicht bakterielle Natur oder Abkunft dieses Virus erschließen zu können. Demgegenüber haben die Feststellungen von Neufeld³⁷ ergeben, daß auch der Pneumokokkus lysiert wird, was auch für dessen Abart, den Streptococcus mucosus bestätigt ist (Levy). Vgl. auch Ficker⁷⁹. Beweisend für tatsächlich eingetretene Lyse ist nicht die Beobachtung der im Reagensglas erfolgenden Aufklärung, sondern der Ausfall der Untersuchung im hängenden Tropfen. Neufeld erklärt die lytische Wirkung auf Pneumokokken im Hinblick darauf, daß auch gewisse bakteriolytische Granula durch Galle aufgelöst werden, damit, daß in solchem Falle den Bakterien eine Membran fehlt (vgl. oben). — Es ist ferner eine Abtötung durch Galle auch für den Typhusbazillus behauptet (Fornet³⁸, zitiert nach Ph. Verderame und L. Weekers⁷⁸) und die Abtötungsmöglichkeit von Fornet von der Zahl der eingebrachten Keime abhängig gemacht. Verderame und L. Weekers⁷⁸ fanden schließlich, daß auch Staphylokokken, während 22 Stunden der Einwirkung von höher konzentrierten Lösungen der gallensauren Salze ausgesetzt, eine starke Veränderung aufwiesen, und daß teilweise auch eine nicht geringe Abnahme der Kokken zu konstatieren war.

Es ist demnach von einer generellen Unwirksamkeit der Galle oder ihrer Salze auf Bakterien nicht zu sprechen.

Verderame und Weekers untersuchten auch die Einwirkung auf Pneumokokken, welche in Glaskörper- oder Tränensackeiter suspendiert bzw. eingeschlossen waren, und sind ihre diesbezüglichen Resultate, — in dem Sinne, daß eine bakteriolytische Wirkung der gallensauren Salze auch auf in eitrigem Exsudat eingeschlossene Pneumokokken nicht zu verkennen ist — um so wertvoller, als diese Autoren wohl in Hinsicht auf die relative Zählebigkeit der Pneumokokken — im Verhältnis zu derjenigen der Gonokokken — sich einer einwandfreien Methodik bedienen konnten (Abzentrifugieren der körperlichen Elemente, mehrfaches Waschen mit steriler Bouillon, so daß von dem ursprünglichen Menstruum bei der Aussaat auf Aszitesagar nichts auf den Nährböden gelangte.

Eine gleiche Methodik wurde von Löhlein^{80, 81}, der sich mit gleichartigen Versuchen in bezug auf den Gonokokkus beschäftigte, nicht in Anwendung gezogen, wohl im Hinblick auf die Empfindlichkeit und Lädierbarkeit dieser Keimart. Löhlein verbrachte 36- bzw. 48stündiges Kulturmateriel (in Blutbouillon gezüchtet) in einer Menge von $\frac{1}{2}$ —1 ccm oder gonokokkenhaltige Sekretflocken in ein gewisses Quantum (1—3 ccm) verschieden konzentrierter gallensaurer Salzlösungen und kontrollierte den Effekt der letzteren in der Weise, daß er — nach verschieden langer Zeit — ein gewisses Quantum des Gemisches entnahm und dieses teils direkt, teils nach Verdünnung mit sterilem Wasser zur Aussaat im Plattenverfahren verwendete. In Anbetracht dieser Versuchsanordnung können die günstigen Resultate Löhleins in bezug auf die Abtötung des gonorrhoeischen Keimmateriels durch gallensaure Salze nicht

als beweisend angesehen werden. Die Resultate werden auch sofort erheblich schlechter (Tabelle 4), als L. die in seiner Methodik liegende Fehlerquelle nach Möglichkeit zu vermeiden suchte. Es sind daher die Ergebnisse L.s in bezug auf die durch gallensaure Salze erzielte Abtötung von Gonokokken als widerspruchsvoll nur wenig zu verwerten. Auch aus dem therapeutischen Heileffekt in einem Falle von heftiger Ophthalmogonoblennorrhoe ist in bezug auf die durch 5% Natr. taurochol-Lösung erfolgte Abtötung der Gonokokken nur wenig zu erschließen, da nach der 2 Minuten lang dauernden Abspülung mit dieser Lösung grauweiße Abstoßung der oberflächlichen Epithelschichten erfolgte. Es sind somit die daselbst eingelagerten Gonokokken mechanisch mit den Epithelzellen zur Abstoßung gelangt, ohne daß damit für eine Abtötung derselben etwas bewiesen wäre.

Immer hat es sich, mag man L.s Versuche deuten, wie man will, indessen nur um eine Abtötung, eine Bakteriozidie gehandelt; eine Bakteriolyse der Gonokokken konnte L. auch selbst nach 24stündiger Einwirkung einer 10proz. Natr. taurastol-Lösung auf seinen Gonokokkenstamm I nicht beobachten.

Es befinden sich diese Angaben Löhleins in Übereinstimmung mit denjenigen von Verderame und L. Weekers, nach denen Gonokokken der Lyse durch gallensaure Salze nicht unterliegen.

Bezüglich der von v. Prowazek aufgestellten Organismengruppe der „Chlamydozoa“ ist nun von v. Prowazek nachgewiesen, daß dieselben der Lyse durch 10proz. Natr. taurocholicum anheimfallen. Solange man also in der Frage der Lysierbarkeit der Gonokokken durch gallensaure Salze lediglich auf das von Verderame und Weekers, wie von Löhlein erbrachte Beobachtungsmaterial angewiesen ist, so würde man allerdings bei einer Gegenüberstellung der von v. Prowazek beschriebenen Organismenformen mit gewissen von mir beschriebenen, durch Involvierung entstandenen Keimformen des Gonokokkus sagen können, daß wohl in morphologischer Hinsicht Ähnlichkeit oder Gleichartigkeit zugegeben ist, daß aber eine biologische Zusammengehörigkeitsbeziehung auf Grund verschiedener Beeinflussung durch die in der Galle vorhandenen Protoplasmagifte außer Betracht bleiben müsse.

Diese anscheinend nicht abzustreitende differentielle Gegensätzlichkeit im Verhalten gegenüber den gallensauren Salzen ist nun in der Tat von verschiedenen Seiten, insbesondere und zuerst von Lindner⁸², als Gegenargument gegen die Schlüssigkeit der vom Verf. entwickelten, kulturellen, klinischen und experimentellen Beweismomente geltend gemacht worden. Bereits im Sommer 1910 ist Lindner daraufhin vom Verf.⁸³ entgegengehalten worden, daß für die Frage der Lysierbarkeit der involvierten Elemente des Gonokokkus, wie es schon aus dem abweichenden färberischen Verhalten hervorginge, ganz andere Gesichtspunkte in Betracht kämen, wie in bezug auf die Auflösbarkeit der normalen Keime.

Es zeigt sich nun in der Tat, daß sowohl L. Weekers, wie W. Löhlein bei der Prüfung der Frage der Lysierbarkeit der Gonokokken offenbar von den bekannten normalen Keimformen des Gonokokkus ausgegangen sind. Die Abbildungen L.s zeigen nur solche (⁸¹, Taf. IV, 12—14); L. spricht ferner von 36—48stündigen Kulturen. Welche Keimformen indessen dabei vorgelegen haben, ist nicht angegeben; es fehlt ferner ein Aufschluß darüber, ob es sich um frisch vom Kranken reinkultivierte oder bereits länger fortgezüchtete Stämme gehandelt hat. Es können daher die Beobachtungen L.s über die Frage der Lysierbarkeit der involvierten Keimformen nichts aussagen.

Meine zur Klärung dieser Frage vorgenommenen eigenen Untersuchungen werden in folgender Weise angestellt:

Eine Mischung von in flüssigem Kulturmedium (Blutbouillon, bzw. Serumbouillon) gezüchtetem Kulturmateri al mit verschieden konzentrierten Salzlösungen und die Beobachtung einer eventuell dann auftretenden Klärung kam aus den schon von Verdera me angeführten Gründen nicht in Frage, indem eine Klärung noch nicht darüber entscheidet, ob tatsächlich eine Bakteriolyse erfolgt ist. Es kam aber auch der Weg des kulturellen Nachweises nicht in Betracht. Einmal hätte ein solcher nur über erfolgte Abtötung (Bakteriozidie), nicht aber über eingetretene Lyse entschieden. Zweitens wären dabei die in der Versuchsanordnung L.s liegenden Fehlerquellen nicht zu vermeiden gewesen. Drittens bleibt oft genug das Wachstum von involvierten — aber noch lebensfähigen, d. h. von unvollständig bakterioli syierten — Gonokokkenformen auf künstlichen Nährböden aus, ohne daß man Gründe dafür ausfindig machen könnte, und zwar auch ohne daß irgendeine Vorbehandlung mit gallensauren Salzen stattgefunden hat. Die Zahl der aufgegangenen Kolonien würde somit nicht derjenigen der lebensfähig gebliebenen Keime gleich kommen, indem ein Teil derselben — und zwar ein mehr oder weniger großer Anteil der nur partiell lysierten Keime — trotz erhalten gebliebener Lebens- und Proliferationsfähigkeit — nicht mehr künstlich kultivierbar ist. Die genannten Momente führten dazu, auf die unmittelbare Untersuchung im hängenden Tropfen zurückzugreifen.

Von dem von der Firma E. Merck - Darmstadt in dankenswerter Weise überlassenen Quantum Natr. taurocholicum wurden 1-, 2-, 5-, 10-, 20proz. Lösungen hergestellt und sterilisiert. Von diesen Lösungen wurde unmittelbar je ein kleines, stets genau gleich großes Tröpfchen auf das Deckglas gebracht. Bei den geringen Dimensionen, die ein solches Tröpfchen haben darf (kleinstecknadelkopfgroß), wenn ein Fließen und Abschwimmen des Tropfens vermieden werden soll, sind ohnehin erheblichere Differenzen in der Tropfengröße ausgeschlossen. In dieses Tröpfchen wurde eine an der Kante der Platinöse haften gebliebene Spur des von der Oberfläche des Wertheim - Serumagarröhrchens entnommenen

Kulturmateriale eingebracht und durch sorgfältiges Verrühren ohne Vergrößerung des Tropfens verteilt, nachdem von derselben Stelle des Nährbodens noch mehrere Kontrollabstrichpräparate angelegt waren, die über die spezielle, der Einwirkung des Gallensäuresalzes unterworfenen Art der verschiedenen, auf dem Wege der Involvierung zur Entwicklung gelangten Keimformen, bzw. über die jeweilige Zusammensetzung des Kulturmateriale aus einer oder mehrerer derartigen Keimformen Aufschluß zu geben, bestimmt waren. Die Präparate wurden alsdann in der üblichen Weise auf hohlem Objektträger montiert, und die Einwirkung der Salzlösung auf die in ihr suspendierten Keime mikroskopisch verfolgt, wobei in Anbetracht der herrschenden Julihitze, sowie mit Rücksicht darauf, daß es sich darum handelte, nicht den Eintritt der Abtötung, sondern denjenigen der Lyse festzustellen, von der Verwendung eines heizbaren Objektisches Abstand genommen wurde.

Bei längerer Ausdehnung des Versuches ist mit dieser Anordnung indessen eine sehr erhebliche Fehlerquelle verbunden. Dieselbe besteht darin, daß nach einiger Zeit, deren Dauer nach der Konzentration der Lösung wechselt, infolge von Verdunstungsvorgängen an der Oberfläche des Tröpfchens eine physikalische Dissoziation — und zwar auch ohne Einbringung von Kulturmaterial — der Lösung erfolgt. Dieselbe kennzeichnet sich dadurch, daß zuerst am Rande, später in der ganzen Ausdehnung des Tropfens zuerst kleine, dann immer größere hyaline runde Schollen auftreten, die in der übrig gebliebenen Lösung suspendiert sind. In Unkenntnis dieser Erscheinung verfällt man nur zu leicht in den Fehler, diese Schollen als das Ergebnis eingetretener Lyse zu betrachten. Die Verdunstung bedingt indessen auch insofern Trugschlüsse, als damit naturgemäß auch Konzentrationsänderungen der Lösung verbunden sind.

Es wurde daher bei voraussichtlich längerer Dauer des Versuches, falls es sich um die Feststellung des Einflusses schwächerer und entsprechend längerer Einwirkungsdauer bedürftiger Lösungen handelte, in der Weise vorgegangen, daß zunächst in einem größeren Quantum der Salzlösung (1 ccm) eine Öse des Kulturmateriale aufgeschwemmt, die so beschickte Lösung in einer kleinen flachen Schale in eine feuchte Kammer eingestellt, und dann nach verschiedenen Zeiträumen ein kleines Quantum zur Untersuchung im hängenden Tropfen entnommen wurde.

Der Versuch wurde nach verschieden langer Zeit abgebrochen, das Deckgläschen vorsichtig abgehoben, das Präparat über der Flamme rasch lufttrocken gemacht, was sich bei der geringen Tropfengröße in kürzester Zeit vollzieht, dann abwechselnd in Alkohol und Xylol (zum Zweck der Fixation und der Entfernung der Vaseline) verbracht, dann retrograd in Wasser überführt und nach Löffler oder Giemsa gefärbt.

Die Ergebnisse der in dieser Weise vorgenommenen Untersuchungen sind aus nachstehendem Protokoll ersichtlich. Dieselben beziehen sich auf einen seit dem 22. VI., d. h. seit etwa 5 Wochen fortlaufend gezüchteten Gonokokkenstamm.

I. 1proz. Lösung von *Natr. taurocholicum*.

1. 2mal 24stündige Gonokokkenreinkultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 29. VII., 6; 21. VII., 2; 19. VII., 4; 16. VII., 1; usw.): Das am 31. VII. angefertigte Ausstrichpräparat ergibt das Vorliegen vorwiegend von Normokokken, daneben vereinzelte Hanteln. Auch nach einstündiger Einwirkung der Lösung keine Veränderung.

2. 2mal 24stündige Gonokokkenreinkultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 27. VII., 1; 25. VII., 4; 27. VII., 4; 19. VII., 3; 13. VII., 3; 11. VII., 1; usw.) Das am 29. VII. angefertigte Ausstrichpräparat ergibt die Anwesenheit vorwiegend von Normokokken; daneben von Hanteln und spärlichen Mikroformen. Einstündige Einwirkung läßt die Normokokken und Hanteln unverändert.

3. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 2. VIII., 2; 1. VIII., 1; 29. VII., 2; 27. VII., 1; 25. VII., 4; 20. VII., 4 usw.) Das am 5. VIII. hergestellte Ausstrichpräparat ergibt, daß es sich um große und kleine Normokokken, Hanteln und Mikroformen handelt.

Nach einstündiger Einwirkung ist unvollständige Lyse zu konstatieren.

II. 2proz. Lösung von *Natr. taurocholicum*.

1. 2mal 24stündige Kultur, wie bei I, 2.

Nach einstündiger Einwirkung große Formen wohl erhalten, wenn auch schwach färbbar.

2. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur, wie bei I, 3:

Nach einstündiger Einwirkung große Formen, in Form von Ketten und Strängen zusammengehäuft und nach Löffler sich rotviolett färbend, gut erhalten.

III. 5proz. Lösung von *Natr. taurocholicum*.

1. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur. (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 29. VII., 2; 27. VII., 1; 25. VII., 4; 20. VII., 4 usw.).

Das am 1. VIII. angefertigte Ausstrichpräparat ergibt, daß Mikrogonokokken und Hantelformen vorliegen. Nach $\frac{1}{4}$ stündiger Einwirkung ist eine Agglutination zu konstatieren, wobei die Formen aufquellen. Nach 2 Stunden vollständige Lyse.

2. 4mal 24stündige Gonokokkenreinkultur, wie bei III, 1.

Nach Einwirkung von 20 Minuten Dauer Zusammenballung zu sich baumförmig verästelnden Strängen und Ketten.

Nach 2 Stunden Lyse.

3. Ein weiteres Präparat von derselben Kultur, wie bei III, 2. (4mal 24stündig.) Nach 24stündiger Einwirkung völlige Lyse; als Reste des Kulturmaterials sind nur spärliche, feinste, sich nach Löffler blaugrau färbende Faserkrümel nachzuweisen.

IV. 10proz. Lösung von *Natr. taurocholicum*.

1. 2mal 24stündige Gonokokkenreinkultur wie bei I, 1. (Normokokken, vereinzelte Hanteln.) Das Keimmateriel ballt sich zu Ketten und verästelten Strängen zusammen, die nach einiger Zeit wieder auseinandergehen, bzw. sich lösen. Nach 1 Stunde teilweise Lyse.

2. 2mal 24stündige Gonokokkenreinkultur wie bei I, 2. (Normokokken, daneben Hanteln und spärliche Mikroformen.) Nach 1stündiger Einwirkung Normokokken erhalten.

3. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur wie bei III, 1 (Mikrogonokokken und Hanteln) Nach 2stündiger Einwirkung vollständige Lyse.

4. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur wie bei I, 3. (Große und kleine Normokokken Hanteln und Mikroformen). Nach $1\frac{1}{4}$ stündiger Behandlung vollständige Lyse.

V. 20proz. Lösung von *Natr. taurocholicum*.

1. 4mal 24stündige Gonokokkenreinkultur (Beimpfungsd. m. lf. Tagesnummer: 25. VII., 4; 20. VII., 4; 19. VII., 3 usw.). Das am 29. VII. hergerichtete Ausstrichpräparat zeigt, daß es sich um Normokokken, Mikroformen und Hanteln handelt.

Nach 1stündiger Behandlung ist völlige Lyse eingetreten; als Reste des Kulturmaterials sind bei Nachfärbung nach Löffler spärliche Häufchen feinsten Faserfilzes zu konstatieren.

2. 3mal 24stündige Gonokokkenreinkultur wie bei III, 1. (Mikrogonokokken und Hanteln.)

Nach 1½stündiger Behandlung Lyse; Faserfilzhäufchen restierend.

3. 3mal 24stündige Kultur, wie bei I, 3 (große, kleine Normokokken, Hanteln und Mikroformen).

Nach 1½stündiger Behandlung Lyse; ausschließlich spärliche Faserkrümel restierend.

Die Versuchsergebnisse sind wie folgt zusammenzufassen:

Die normalen Keimformen werden durch 1- und 2proz. Lösungen von *Natr. taurochol.* in Bestätigung der Angaben von Verderame und Weckers, wie von Löhlein im Sinne des Eintrittes einer Lyse auch nach einstündiger Einwirkung in keiner Weise beeinflusst (I, 1; I, 2; II, 1 und 2). Erst bei 10proz. Konzentration (IV, 1) und bei einer noch weitere 9 Tage fortgezüchteten Kultur (alsdann auch durch 1proz. Konzentration, Vers. I, 3) war eine unvollständige Lyse nach einstündiger Einwirkung zu beobachten. Dagegen bewirkte 20proz. Lösung nach 1 Stunde vollkommene Lyse auch der normalen Keimformen. Als auffallend ist die durch 2proz. Lösung veranlaßte Metachromasie der Keime zu bezeichnen (V. II., 2), infolge deren die Färbung nach Löffler eine Rotfärbung der Keime bewirkte.

Im Gegensatz zu obigen, nach den früheren Beobachtungen der genannten anderen Autoren vorauszusetzenden Resultaten stehen nun jedoch die Ergebnisse, die sich auf die Beeinflussung der Mikrogonokokken und der gleich großen Hantelformen beziehen. Soweit es sich dabei um 1- und 2proz. Lösungen handelt, so ist auf den Ausfall dieser Versuche (I, 2; II, 1 und 2) noch kein besonderes Gewicht zu legen, da bei der gleichzeitigen reichlichen Anwesenheit normaler Keimformen es immerhin schwer zu entscheiden ist, wieviel von dem Kulturmaterial durch Lyse abhanden gekommen ist. Dagegen ergeben die Versuche ad III, bei denen das Kulturmaterial ausschließlich aus Mikroformen bestand, ein vollkommen eindeutiges, in Hinsicht auf die hier in Rede stehende Fragestellung höchwichtiges Resultat, indem dieselben übereinstimmend erweisen, daß, soweit es sich um bis zu den Endphasen der Involvierung vorgeschrittene Keime, um Reinkulturen von Mikroformen handelt, das bisher normierte Gesetz seine Gültigkeit verloren hat, hier vielmehr das gesamte Kulturmaterial bei 1–2stündiger Einwirkung einer nur 5proz. Lösung restlos der Lyse anheimgefallen ist (Vers. III, 1–3). Die Ergebnisse der an einem gleichartigen Kulturmaterial angestellten Versuche mit 10- und 20proz. Lösung (IV, 3 u. 4; V, 2) liefern daher nur eine Bestätigung der schon mit 5proz. Lösung erzielten Resultate.

Die vorstehend mitgeteilten Versuche haben somit das Resultat ergeben, daß allerdings, soweit es sich um normale Keimformen handelt, die bisherigen und

entsprechenden Behauptungen vollkommen zu Recht bestehen; daß jedoch die zu Mikroformen reduzierten bzw. involvierten Keime der Lyse bereits durch 5proz. Lösungen unterliegen.

Man gewinnt hiernach den Eindruck, daß die Involutionsformen des Gonokokkus sich verhalten wie gewisse bakteriolytische Granula, deren intermediäres Auftreten Neufeld³⁷ im Verlauf der sich unter dem Einfluß der Galle schließlich restlos vollziehenden Bakteriolyse des Pneumokokkus beobachten konnte.

Es ist nun von höchstem Interesse, daß derartige bakteriolytische Granula keineswegs abgestorben zu sein brauchen. Verderame⁷⁸ berichtet darüber (vgl. auch die bereits an anderer Stelle wiedergegebenen Ausführungen Kruses betreffend die gleichartigen Beobachtungen von Metschnikoff und Bordet, wie diejenigen von Cantacuzene an Cholerakeimen): „So sah Neufeld bei der Gallenwirkung zuweilen Stadien, in denen bei der mikroskopischen Untersuchung keine Kokkenleiber mehr, sondern nur noch ganz kleine Körnchen zu sehen waren, die in nichts an Kokken erinnerten, während eine Agarimpfung eine reichliche Kultur ergab. Es teilt daher die Galle mit dem Serum die bekannte Eigenschaft, die Bakterien morphologisch hochgradig zu verändern, ohne dadurch ihre Fortpflanzungsfähigkeit in gleichem Grade aufzuheben.“

Die Kongruenz der auf dem Gebiet der Bakteriolyse liegenden Tatsachen — betreffend das Erhaltenbleiben vitaler Funktionen auch bei selbst hochgradig deformierten und reduzierten bakteriellen Keimen, und zwar unabhängig davon, ob die Bakteriolyse durch phagozytäre Einflüsse (Metschnikoff), oder durch Einwirkung von Galle (Neufeld), oder durch Einbringung der Keime in die Bauchhöhle (Scholtz, Wertheim) bewirkt wird — dürfte hiernach ohne weiteres ersichtlich sein.

E. Zur Frage der Filtrierbarkeit und der systematischen Stellung der „filtrierbaren“ Virusarten.

Bis in die jüngste Zeit hinein hat sich die Neigung geltend gemacht, das Moment der Filtrierbarkeit eines bestimmten infektiösen Materials durch die gewöhnlichen Chamberland-, Kieselguhr- oder Tonfilter (Hartfilter) nicht nur praktisch für den ohne weiteres verständlichen und berechtigten Zweck der annähernden Größenbestimmung und der Isolierung gewisser als die Träger der Infektion supponierter Elemente nutzbar zu machen, sondern dasselbe auch im Sinne einer systematisierenden Klassifizierung zu verwerten. Man ist bekanntlich soweit gegangen, daß man für eine — der Annahme nach — besondere Welt von Infektionserregern vom Standpunkt der Systematik eine Sonderstellung und einigermaßen mystische Sonderbezeichnung als „filtrierbares Gift“ glaubte aussprechen zu können, die dadurch charakterisiert wäre, daß die betr. Infektions- bzw. Toxinträger die Poren der genannten Hartfilter, und zwar nicht nur auf dem

Wege des Durchwachsens, sondern unmittelbar während des Filtrationsaktes zu passieren imstande wären.

Hierzu ist zu bemerken, zunächst, daß bereits ein Verhalten derart, daß die Keime nur auf dem Wege des Durchwachsens in das Filtrat gelangen, schon an sich beweisen würde, daß die Poren der Hartfilter trotz aller gegenteiligen Vorstellung doch immer noch von einer solchen Größe sind, daß sie der Größe der Keime adäquat ist.

G ü n t h e r ⁷¹ sagt diesbezüglich: „Wir kennen keine einzige Konstruktion (von Kleinfiltren, Verf.), die für längere Zeit mit Sicherheit keimfreies Wasser fördert. Bezüglich der Art und Weise, wie die in dem filtrierte Wasser auftretenden Keime dahin gelangen, ist sehr wichtig die Tatsache, daß ein Filter gewöhnlich im Laufe der Benutzung, oft schon binnen wenigen Tagen von Bakterien durchwachsen wird: die Bakterienzellen bilden Ansiedlungen (vom Verf. gesperrt) in den Porenräumen des Filters, durchwachsen diese und gelangen so bald in das filtrierte Wasser hinein.“ Nun, so dürfte aus der Tatsache, daß die Poren überhaupt durchwachsen werden können, doch wohl zu folgern sein, daß weder die Poren zu eng, noch die Keime zu groß sind, um ein Hindurchtreten der Keime auf dem Wege des Wachstums per continuitatem an sich zu verhindern. Wenn daher die Passage nur auf dem Wege des Durchwachsens erfolgt, dagegen bei der Filtration nicht zustande kommt, so dürfte daraus hervorgehen, daß das Ausbleiben der Filtrationspassage nicht auf ein Mißverhältnis zwischen der Größe der Poren und derjenigen der Mikroben zurückzuführen ist, sondern daß in dem Akt der Filtration an sich und in den Bedingungen, unter denen dieselbe vorgenommen wird, diejenigen Momente gegeben sind, welche den Durchgang der Keime bei der Filtration verhindern. Abgesehen von dem Einfluß der Dauer der Filtration, demjenigen der Temperatur, der Kapillaritätskonstante der Suspensionsflüssigkeit, der Beigabe oder des Fehlens von kolloiden Substanzen (vgl. die Ergebnisse der Goldstaubfiltration je nach Beimengung oder Weglassung eines Zusatzes von Eiweißsubstanzen), wird vor allem das gewaltsame Durchpressen der Keimmasse und die hierbei bei ungenügender Verdünnung des Keimmaterials (L ö f f l e r) stattfindende Verpackung desselben an der Oberfläche der Filterkerze oder des Filtertrichters, wie innerhalb der Porenkanäle als der Hauptfaktor zu betrachten sein, welcher Übertreten der Keime in das Filtrat verhindert.

Sind also die Filterporen an sich im Verhältnis zu der Größe der Keime unter Berücksichtigung einer gewiß nicht ganz auszuschließenden Veränderlichkeit der Form der Keime während des Hindurchzwängens nicht zu eng, was sich aus der Tatsache, daß dieselben durchwachsen werden können, ohne weiteres erschließen läßt, so wird es ceteris paribus einmal von der Höhe des Druckes während der Filtration, zweitens von der Dauer derselben (D o e r r), drittens von der Verdünnung des Keimmaterials (L ö f f l e r), welche, wenn sie groß genug ist, den Einfluß eines hohen Filtrationsdruckes nicht nur zu kompensieren imstande ist,

sondern denselben sogar leicht ersichtlicher Weise zu einem die Filtration befördernden Faktor umgestaltet, und schließlich von dem, besonders von Doerr⁷² betonten Faktor der Viskosität der zu filtrierenden Flüssigkeit abhängen, ob ein und dieselbe Keimart ein und dasselbe Filter passiert oder nicht.

Der Begriff der Filtrierbarkeit wird damit zu einem solchen, der nur für den besonderen Einzelfall, wie er durch die jeweiligen Versuchsbedingungen festgelegt ist, gültig bleibt. Wenn daher z. B. Löffler⁷² berichtet, daß zum erstenmal „filtrierbares Virus“ bei der Maul- und Klauenseuche nachgewiesen werden konnte, und wiederum, daß dieses Virus durch besonders enge Filter zurückgehalten werden kann, so geht doch daraus hervor, daß dieses „filtrierbare Gift“ eben nicht filtrierbar ist, wenn nur das Filter engporig genug gewählt ist, mithin dieser Giftart die Eigenschaft einer absoluten Filtrierbarkeit, wie man sie verlangen muß, um von einer „Filtrierbarkeit“ überhaupt und schlechthin sprechen zu können, nicht zukommt. Es schwebt damit der Begriff der Filtrierbarkeit ein als durchaus relativer und hinsichtlich seiner Relativität einer konstanten Definierbarkeit entbehrender überhaupt in der Luft.

Sehr treffend charakterisiert Doerr⁷² die Verhältnisse mit folgenden Ausführungen: „Die Technik der Filtration ist schwierig, die Resultate daher sehr widersprechend. Die Dauer der Filtration ist ausschlaggebend für den Effekt; bei längerer Filtration passieren die Bakterien schließlich doch das Filter, und zwar die zuerst in das Filter gelangten. Die Auswertung von Filtern geschieht durch Testobjekte (Mikroben oder Kolloide), ist jedoch in exakter Weise noch nicht möglich. In erster Linie spielt die Viskosität der filtrierten Flüssigkeit eine Rolle für die Filtrierbarkeit.“

Können somit nach obigem die Resultate von Filterversuchen zu Schlüssen schon über die morphologischen Eigenschaften — insbesondere dimensionaler Natur — der hindurchgegangenen oder zurückgehaltenen korpuskulären Elemente nur in sehr bedingter Weise verwertet werden, so muß vollends und überhaupt auf das Entschiedenste Einspruch dagegen erhoben werden, daß mit der aus gewissen, als durchaus relativ zu bewertenden Filtrationsergebnissen hergeleiteten Bezeichnung „filtrierbares Virus“ zum Ausdruck gebracht werden soll, daß es sich — in biologischer Hinsicht — um eine Giftart besonderer Art handelt, insbesondere in dem Sinne, daß eine Giftart bakterieller Natur prinzipiell damit ausgeschlossen sei. Oder mit anderen Worten, dagegen, daß durch gewisse technische Vorrichtungen gewonnene morphologische nur bedingt zuverlässige Unterscheidungsmöglichkeiten dazu herangezogen werden, um auch systematologisch zur Aufstellung einer biologischen Sonderklasse von Organismen Veranlassung und — scheinbare — Berechtigung zu geben, speziell in dem Sinne, daß mit der Bezeichnung „filtrierbares Virus“ — unter einer über den einfachen Wortsinn dieser Bezeichnung hinausgehenden Verwendung dieses Ausdruckes — die Zugehörigkeit der dasselbe repräsentierenden Organismen — insoweit

es sich dabei um solche, und nicht etwa um Fermente oder dergleichen handelt — zum System der Bakterien unter allen Umständen als ausgeschlossen gelten soll. Man scheint bei den nach dieser Richtung hin allenthalben zutage getretenen, entschieden zurückzuweisenden Bestrebungen von der Anschauung ausgegangen zu sein, daß den bakteriellen Keimen eine zwar innerhalb gewisser Grenzen schwankende, immerhin aber doch eine nach oben wie nach unten gewisse Endwerte nicht überschreitende Größe zukommt, so daß, falls die Größe erheblich unter ein gewisses Minimum sinkt, und entsprechend damit auch die Möglichkeit einer Filtrierbarkeit gegeben erscheint, die Annahme des Vorliegens von bakteriellen Organismen überhaupt auszuschließen ist.

So hat man beispielsweise bei der Beschreibung der Einzelelemente der „Chlamydozoen“ des Trachoms gesagt, daß dieselben „kleiner sind, als die kleinsten Bakterien“ (Greeff). Aus einer solchen Ausdrucksweise geht offensichtlich hervor, daß man geglaubt hat, die Kleinheit — und damit einhergehend auch die damals erst nur noch supponierte, jüngst durch Botteri⁶⁶ bei Verwendung von Kieselgurfiltern tatsächlich erzielte Filtrierbarkeit — derartiger Organismen als Beweis gegen ihre bakterielle Natur ansehen zu können.

Es ist ja auch in den überall wiederkehrenden Bezeichnungen „Bakterienfilter“, „bakteriendichte Porzellankerze“ (Th. Madsen) und Ausdrücken, wie „durch Filtration durch Biskuitporzellan keimfrei gemachte Bouillon“ in nuce die Anschauung enthalten, daß das, was sich trotz der supponierten Keimfreiheit an Lebewesen in dem Filtrat vorfindet, keine Bakterien sein können.

Von R. Kraus (Methoden der Schutzimpfung gegen Lysa⁷³) wird dieser Anschauung auch unverhüllt Ausdruck gegeben:

„Wenn auch vereinzelte Angaben bereits bekannt sind, daß gewisse Flagellaten (Mikromonas Mesnili, Borrel) und auch begeißelte Bakterien (Spirillum parvum, v. Esmarck) durch Bakterienfilter durchgängig sind, so kann man doch allgemein den Satz aufstellen, daß Bakterien und Protozoen Bakterienfilter nicht passieren; demgegenüber vermögen es fast alle invisiblen Mikroorganismen.“ Es sind somit nach R. Kraus die „invisiblen“ Mikroorganismen weder Bakterien noch Protozoen. Man sieht, zu welchen weitgehenden Schlußfolgerungen die so vieldeutigen und relativen Ergebnisse von Filterversuchen geführt haben.

Es hätte indessen schon damals zur Zeit der ersten Mitteilungen über die Morphologie der „Chlamydozoen“ bzw. „Chlamydrophyten“ (Verf.²) klar sein müssen, einmal, daß aus der Eigenschaft der Filtrierbarkeit derartiger Klebewesen noch nichts über ihre Stellung im System der Organismen zu folgern ist. War es doch bereits durch die bekannten, und auch von R. Kraus erwähnten Versuchsergebnisse v. Esmarck's zur Evidenz dargetan, daß auch Organismen, deren bakterielle Natur außer Zweifel steht (Spirillum parvum), alle gangbaren Sorten von Hartfiltern anstandslos passieren. Es wäre also selbst

in dem Falle, daß die Passage von Erregern von dem Habitus der „Chlamydozoen“ des Trachoms durch Hartfilter schon damals (1908) tatsächlich beobachtet worden wäre, damit an sich gegen die bakterielle Natur dieser Organismen noch nichts erwiesen gewesen.

Im Hinblick auf die genannten Feststellungen v. Esmarchs ist natürlich auch aus dem Ergebnis v. Prowazeks betreffend die Filtrierbarkeit der von ihm beschriebenen Variolaerreger durch Berkefeldfilter an sich noch nichts über die bakterielle oder nichtbakterielle Natur der Variolavaccine zu erschließen.

Es geht sodann aus den Ergebnissen v. Esmarchs noch weiter hervor, daß für die Passage durch Hartfilter auch noch nicht einmal eine extreme Kleinheit der Organismen maßgebend ist (vgl. Heim⁷⁴, Tafel X, Fig. 58). Eine positive Filtrierbarkeit beweist somit, selbst wenn es sich bezüglich des *Spirillum parvum* nicht um ein allgemein als solches anerkanntes Bakterium, sondern etwa um ein Mitglied der Gruppe der Proflagellaten (*Doflein*) handeln würde, noch nichts für eine besondere Kleinheit der in das Filtrat übergegangenen Kleinlebewesen. Damit entfällt jede Möglichkeit und Berechtigung, auf Grund der Tatsache der Filtrierbarkeit und der fälschlicherweise hieraus gefolgerten Kleinheit — die mit dem durchschnittlichen Habitus von Bakterienkeimen angeblich unvereinbar wäre — die Bakteriennatur der durch das Filter hindurchgegangenen Organismen abzulehnen.

Auch auf die Befunde Borrels⁷⁵ betreffend die Filtrierbarkeit der Ovine, des Schafpockenvirus, hat B. Kraus (a. a. O.) im Sinne der Aufrechterhaltung seiner These augenscheinlich wenig Gewicht gelegt, im Gegensatz zu Levaditi (a. a. O. S. 606), der zu wesentlich anderen Schlußfolgerungen gelangt:

„Das Filtrat gezüchtet auf den verschiedensten Nährböden bleibt steril, wenn man zur Herstellung der Emulsion abgekochtes Wasser verwendet. Nimmt man dagegen rohes Wasser, so erweisen sich häufig die betreffenden Filtrate als nicht steril. Nach kurzem Stehen bei 20° C. hat Borrel in solchen Flüssigkeiten kleinste Vibrionen (Wasservibrionen) und ein Protozoon, den *Mikromonas Mesnili*, gefunden; beide Lebewesen sind äußerst lebhaft beweglich.

Aus dem letzterwähnten Befunde ergibt sich, daß die Filtrierbarkeit eines Virus beider beschriebenen Versuchsanordnung (Garrostrichter, Verf.) durchaus kein strikter Beweis für die „Unsichtbarkeit“ des betreffenden Erregers ist. Bei den Schafpocken handelt es sich also möglicherweise um ein sehr kleines, an der Grenze der Sichtbarkeit liegendes Lebewesen (Bakterium oder Protozoon), dessen schnelle Eigenbewegung seinen Durchtritt durch die Poren des Porzellans ermöglicht.“

Die vorstehend wiedergegebenen Anschauungen Levaditis, besonders in ihrem von Levaditi selbst gesperrt wiedergegebenen Teile, sind nicht genug zu unterstreichen. Sie werden durch die Tatsache der Filtrierbarkeit (durch Berkefeldfilter) der Variolaerreger (v. Prowazek⁷⁶), wie der Trachomerreger

(Botteri⁶⁶), welche trotz ihrer Filtrierbarkeit keineswegs invisibel, ja nicht einmal übermäßig klein sind (vgl. die Dimensionen bei der gewöhnlichen 1000fachen Vergrößerung auf Abbildung Fig. 2 Taf. I) bestätigt.

Botteri ist allerdings nicht dazu gekommen, sich des Anreicherungsverfahrens von v. Pro w a z e k mit Hilfe von Kolloidfiltern zu bedienen, so daß von seiner Seite bildliche Belege — herrührend von durch Abkratzen der Kolloidoberfläche gewonnenen Ausstrichpräparaten —, welche die Größe der im Filtrat vorhandenen Erreger hätten illustrieren können, fehlen. Das hier vorliegende Desiderat wird indessen reichlich ausgeglichen dadurch, daß über dem morphologischen Habitus der Trachomerreger auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen von Ausstrich- und Schnittpräparaten — wenigstens annäherungsweise — (vgl. unten) keinerlei Unklarheit besteht.

Die Filtrierbarkeit hat mit der bakteriellen oder nichtbakteriellen Natur der durchgegangenen Lebewesen nichts zu tun, sie ist ferner nicht bedingt durch eine Kleinheit der Organismen, in dem Grade, daß dieselben invisibel sind.

Wir kommen somit an der Hand vorstehender Darlegungen betreffend die problematische Natur der mit Filtrierapparaten zu erzielenden Ergebnisse, wie sie notwendig in der Natur dieses technischen Hilfsmittels begründet und auch praktisch erwiesen ist (Doerr, vgl. oben), ferner in Hinsicht auf die hiermit übereinstimmenden, völlig eindeutigen Feststellungen v. Esmarchs, wie Borels, welche letztere bereits von Levaditi in entsprechender Weise gewürdigt sind, schließlich in Anbetracht der nachgewiesenen Filtrierbarkeit und positiven Visibilität der Variola- und Trachomerreger zu dem Resultat, daß mit der Eigenschaft der Filtrierbarkeit und der daraus hergeleiteten Bezeichnung der im Filtrat vorhandenen Keime als „filtrierbares Gift“ nicht das geringste ausgesagt ist über ihre Zugehörigkeit zu einer besonderen Organismenklasse, oder in morphologischer Hinsicht über eine so winzige Größe, daß dieselben invisibel sein müßten.

Es fragt sich nun, und zwar **ganz ohne Rücksicht und Bezugnahme auf die Frage der Filtrierbarkeit**, ob eine besondere mikroskopische Kleinheit, eventuell bis zur Invisibilität gehend, an sich ausreichen bzw. dazu berechtigen würde, eine Sonderstellung der auf diese Weise nur in dimensionaler Hinsicht definierten Organismen anzunehmen.

Über das nach den Feststellungen Remlingers und Cellis ebenfalls zu den filtrierbaren Giftarten gehörende Virus der Lyssa und über andere Virusarten (wie etwa der Poliomyelitis acuta), deren morphologisches Substrat noch unbekannt oder strittig ist, so daß die Anwesenheit desselben im Filtrat eventuell nur mit Hilfe der biologischen Kontrolle nachzuweisen ist, ist hier natürlich diesbezüglich vorläufig nichts auszusagen, und wäre, wenn es sich mit allen anderen filtrierbaren Virusarten ebenso verhielte, die vorstehend aufgeworfene Frage entsprechend überhaupt gegenstandslos. — Ein wesentlicher Fortschritt auf dem

Wege zur Beantwortung derselben ist indessen durch den Nachweis möglich geworden, daß es — im Gegensatz zu den vorgenannten — andere, ebenfalls als filtrierbar erwiesene Virusarten gibt, bei denen es, wie bemerkt, bereits außer Zweifel steht, daß sich hier mit der Filtrierbarkeit — ebenso wie bei der Spirillenart v. Esmarchs und dem Protozoon Mesnili Borrels — nicht ein solcher morphologischer Habitus verbindet, daß derselbe nicht unmittelbar durch okulare mikroskopische Inspektion zu erkennen ist, oder über denselben eine Unsicherheit bestehen kann.

Es sind dieses die erstmalig von v. Pro w a z e k (1905) und P a s c h e n (1906) — Negri ist bekanntlich mit Berkefeld V im Jahre 1895 der Nachweis der Filtrierbarkeit des V a k z i n e v i r u s, dagegen noch nicht der morphologisch mikroskopische Nachweis der Viruselemente selbst gelungen — beschriebenen Erreger der Variola bzw. der Vakzine und die als Träger der sogenannten trachomatösen Infektion beschriebenen Organismen. Bezüglich dieser Kleinlebewesen ist jede Berechtigung, dieselben — etwa um die Begriffe der Filtrierbarkeit und der Invisibilität auch noch weiterhin konfundieren zu können — als „ultramikroskopisch“, als „ultravisibel“, oder gar als „invisibel“ zu bezeichnen, endgültig geschwunden. Es kann nicht einmal von einer besonderen Kleinheit die Rede sein. Bekanntlich kann kein Mikroskop zwei Punkte voneinander trennen, deren Entfernung merklich kleiner als $0,16 \mu$ ist. Wie die Abbildung Fig. 2, Taf. I schon durch den bloßen Augenschein lehrt und durch Messung leicht zu bestätigen ist, kann hier von Elementen von einer solchen Größenordnung nicht entfernt die Rede sein. Bezüglich der Elementarorganismen (Verf.) des Trachoms ist allerdings zuzugeben, daß es entsprechend einer in engen Grenzen schwankenden Inkonstanz der Größe gelegentlich auch Formen gibt, die noch erheblich kleiner sind, als die hier abgebildeten Variolaerreger. Immerhin erscheinen aber auch selbst die allerkleinsten Kügelchen bei stärkerer Vergrößerung (2—3000fach) durchaus noch als körperlich genau definierbare Elemente.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die spezielle Morphologie der Variolaerreger (vgl. insbesondere die Arbeiten von v. P r o w a z e k, P a s c h e n, V o l p i n o, C a s a g r a n d i) oder der beim Trachom beschriebenen Organismen näher einzugehen. Für den hier vorliegenden Zweck genügt es, darauf hinzuweisen, daß schon der Umstand, daß bisher eine so eingehende morphologische Analyse überhaupt möglich war, ausreichend beweisen dürfte, daß hier von einer Invisibilität, von der Notwendigkeit, etwa das Ultramikroskop zu Hilfe zu nehmen, nicht entfernt die Rede sein kann. Immerhin hatten die bisherigen an diesen Organismen wegen ihrer Größe und zum Teil mit Hilfe eines fraktionierten Filtrierverfahrens möglich gewordenen Studien trotz überaus zahlreicher Untersuchungen noch nicht das Geringste über ihre Stellung im System der Kleinlebewesen und ihre Beziehungen, insbesondere genetischer Natur, zu anderen Organismen ermitteln können.

Mit einer einzigen Ausnahme (vgl. Verf.⁴², Abbildung Fig. 2 und 3, Abbildung

Fig. 2) betreffend eine im Sommer 1909 gemachte Beobachtung, — die schon damals im Sinne der ein Jahr später ausgesprochenen Deutung hätte verwertet werden können, was aber nicht möglich war, weil es bei dieser einen ausnahmsweisen Beobachtung blieb und weitere Aufklärungsmöglichkeiten zunächst fehlten — handelte es sich um den stets gleichbleibenden, einförmigen Befund einfacher, kleinster Kügelchen, für deren Auffassung es nichts Wesentliches ausmachte, daß ihre Verdoppelung auf dem Wege der Hantelteilung erfolgte, und daß sie ein besonderes Verhalten gegenüber gewissen Farbstoffen und chemischen Reagenzien aufwiesen. Auch die zuerst von Lindner beobachteten Null-, Ring- oder Achtertourenformen konnten an der Rätselhaftigkeit der Erscheinung der „Chlamydozoen“ nichts ändern. Es ist daher durchaus verständlich, daß man ihre Natur als lebende Organismen überhaupt in Frage stellte, zumal da die Zahl der im mikroskopischen Bilde ähnlich oder selbst identisch erscheinenden Körnchenbildungen (Sekretgranula, Mitochondria, Chromidien, Nebenkörper, Idiozome, Sphären, Hyaliningranula, Elementargranula der in Leukozyten des Meerschweinchens anzutreffenden sog. Kurloffschen⁷⁷ Einschlußkörper usw.) Legion ist.

Hier schließen sich nun, mehrfache frühere Mitteilungen ergänzend und erweiternd, die vorstehend beschriebenen Befunde des Verf. an.

Ihre systematisch erstrebte Ermittlung ergab sich erstmalig als unmittelbare Konsequenz der Beobachtungen B. Heymanns⁵⁹ betreffend das Vorkommen von mit den Trachomkörpern identischen Zelleinschlüssen bei Gonoblennorrhoe.

Die Befunde des Verf. haben nun zum erstenmal, und zwar mit Bezug auf ein seit langer Zeit anscheinend wohlbekanntes Bakterium, den Gonokokkus Neisser, den Nachweis erbracht, daß derselbe auf dem Wege der Involvierung, und zwar sowohl auf der Kultur, wie intrazellulär auf der lebenden Schleimhaut, Organismenformen produziert, die morphologisch mit den von v. Pro-wazek beschriebenen Vakzineerregern identisch sind. Zur Illustration dieses Verhaltens sind auf Taf. I die betreffenden Keimformen bei derselben Vergrößerung unmittelbar nebeneinander abgebildet. Es erhellt unmittelbar, daß morphologisch hier keinerlei Differenz zu statuieren ist.

Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß die Größe der als Mikrogonokokken bezeichneten Involutionsformen des Gonokokkus keineswegs eine konstante ist. Wie vorstehend dargelegt ist, ist das Involutionsstadium von dem Normalstadium dadurch prinzipiell abweichend charakterisiert, daß bei dem letzteren fast unmittelbar nach der Teilung im allgemeinen immer wieder nur Keime von der annähernd gleichen Normalgröße zur Beobachtung gelangen, während bei in der Involvierung befindlichen Keimen die Teilung mit einer progressiven Reduktion der Körperräume mit einer sogenannten Depauperierung der Keimformen einhergeht. Daraus ergibt sich naturgemäß, daß je nach dem Stadium der Involution und je nach der Intensität der Involvierungsbedingungen die Größe der Involutionsformen eine verschiedene sein muß und auch tatsächlich ist (vgl. oben). Die Größenverschiedenheit bei im übrigen gleichem morphologischen Verhalten kann demnach nur dann als differenzierendes Kriterium verwertet werden, wenn die gleichen Involvierungsbedingungen und das gleiche Kultivierungsstadium vorliegen, die bei gleichartigen Keimen auch den gleichen Effekt auf die Keimgröße ausüben müssen. Umgekehrt werden bei Verschiedenheit der zur Depauperierung führenden Bedingungen, auch von

demselben gleichartigen Ausgangskeimmateriale abstammende involvierende Formen eine verschiedene Größe aufweisen.

Das gleiche Verhalten ist nun auch bei den Zelleinschlüssen bei Trachom zu beobachten. Während in einer Anzahl von Fällen die einzelnen Elementarorganismen durchschnittlich und regelmäßig eine annähernd gleiche Größe aufweisen, stößt man andererseits auf Fälle, welche, die Harmonie der auf den bisherigen Beobachtungen aufgebauten Anschauungen störend, ein verschiedenartiges Aussehen der Elementarorganismen aufweisen, verschiedenartig in dem Sinne, daß entweder die Größenverhältnisse im ganzen von denjenigen bei anderen Fällen abweichen, oder bei ein und denselben Fällen verschieden große Formen beobachtet werden. Es ist gerade dieses Moment — das auch in der Verschiedenartigkeit der denselben Gegenstand (spezifische Zelleinschlüsse bei Trachom) behandelnden bildlichen Darstellungen in der Literatur zum Ausdruck gelangt —, welches so viele Autoren an der Natur dieser Gebilde irre und kopfscheu gemacht hat, indem man ja bei normalen Bakterien und Protozoen an eine solche Inkonstanz der Formen im allgemeinen nicht gewöhnt ist.

Von Interesse dürfte es sein, daß auch bei der Variola sich Differenzen bezüglich der Größe der Erreger ergeben haben, indem „v. Prowazek in Klatschpräparaten der geimpften Hornhaut anfangs größere, später oft kleinere Körperchen fand“, zit. nach Paschen⁸⁸, vom Verf. gesperrt.

In analoger Weise sind auch die auf der Abbildung Fig. 1 a—c, Taf. I wiedergegebenen Größenverhältnisse der involvierten Gonokokkenformen keineswegs als konstante anzusehen. Die Dimensionen können vielmehr, und zwar auch bei gleicher Präparation und Färbungsmethode, sowohl größer, wie insbesondere auch noch kleiner sein, ein Verhalten, wie es in der Natur dieser Gebilde als Involutionsformen begründet ist. Entsprechend ist es auch denkbar, daß von der Verschiedenartigkeit der Größe der involvierten Keimformen auch die Ergebnisse von Filtrationsversuchen beeinflusst werden.

Auf Grund dieses für gewisse Keimformen des Gonokokkus, wie sie im Verlaufe der Involution zur Beobachtung gelangen, gelieferten Nachweises gelangt man zu dem Schluß, daß die ungewöhnliche mikroskopische Kleinheit derartiger Organismenformen ihre **bakterielle** Natur, bzw. Abkunft **keineswegs** ausschließt, daß vielmehr die Berechtigung besteht, derartige, bei aller Kleinheit keineswegs invisible Organismen — wobei es dahingestellt sein mag, ob das in allen Fällen geschehen kann — nicht als Lebewesen besonderer, rätselhafter Art, sondern in einer den Sachverhalt wesentlich klärenden und vereinfachenden Weise ganz allgemein als **besondere Wachstumsformen bakterieller Keime** aufzufassen.

F. Involutionvorgänge und Epithelinfection auf der lebenden Schleimhaut.

Bereits im Winter d. J. 1910 in Budapest angestellte Kulturversuche, sowie die dortselbst beobachteten Ergebnisse eines klinischen Falles führten Verf. zu der Annahme und seither unverändert vertretenen Auffassung, daß es sich bezüglich der von Stargardt und späterhin von Heymann eingehend und hauptsächlich studierten Zelleinschlüsse im Epithel der blennorrhoeischen Kon-

junktiva um in verschieden großer Anzahl, zum Teil in Form zusammenhängender Kolonien (Zoogloeen) angesiedelte Involutionsformen des Gonokokkus handelt. Es kam nun darauf an, für diese Behauptung weitere exakte Beweise durch Verimpfung von Gonokokkenmaterial auf die Konjunktivalschleimhaut und Beobachtung des Verhaltens der Keime daselbst während des Verlaufs der gonorrhoeischen Entzündung zu erbringen. Es konnte hierbei nur die Verimpfung von reinkultivierten Gonokokken in Betracht kommen, nicht die Verimpfung von gonorrhoeischem Schleimhautsekret, da im letzteren Falle, wenngleich auf der Höhe der Erkrankung nach den eindrucksvollen Ausführungen *Wertheims* (vgl. oben) die Möglichkeit einer Symbiose des Gonokokkus mit anderen Keimen überhaupt ausscheidet, doch von den Vertretern des Vorkommens einer gonokokkenfreien Urethritis, einer Chlamydozoenblennorrhoe (*Lindner*, v. *Prowazek*, *Heymann* u. a.) die Impfergebnisse auf die Verwendung von gemischtem — Gonokokken und Chlamydozoen enthaltenden — Impfmateriel hätten zurückgeführt werden können.

Der Impfversuch am Menschen mit reinkultivierten Gonokokken hat nun ergeben, daß letztere auf der lebenden Schleimhaut im Falle der Intussuszeption in Epithelien und Leukozyten in der Tat in der genau gleichen Weise zur Involution gelangen — und dabei innerhalb der Epithelien zusammenhängende, mehr oder weniger scharf begrenzte zoogloeenartige Einschlußkörper formieren können — wie auf der künstlichen Kultur.

Bevor auf diese Ergebnisse näher eingegangen wird, sollen die in gleicher Absicht angestellten Impfversuche am Tierauge eine nähere Darlegung erfahren.

I. Tier-Versuche.

a) Impfversuche an Kaninchen.

(Impfmateriel: *Gonococcus* (*Neisser*); *Streptococcus equi* (*Schütz*); *Streptococcus vaginitidis bovis* (*Ostertag*); tierpathogener Streptokokkenstamm von Herrn Prof. *Ruppel-Höchst*; *Streptococcus lanceolatus*; *Meningococcus intracellularis* *Fränkel-Weichselbaum*.)

Angeregt wurden dieselben durch eine dankenswerte mündliche Mitteilung und nähere Information seitens des hiesigen Dermatologen Herrn Prof. *J. Heller*. Die Beobachtungen *Hellers*⁶³ bestanden in folgendem:

H. hatte in ingeniöser Weise als Impfstätte den Konjunktivalsack neugeborener Kaninchen — nach künstlicher, mit sterilem Messer gewaltsam bewirkter Eröffnung der während der ersten 12—14 Tage noch geschlossenen Lidspalten —, gewählt. Mit der Platinnadel wurde eine nicht sehr große Menge Gonokokken, welche auf Kiefer-Nährböden nach dem Plattenverfahren reinkultiviert waren, in die Lidsäcke gebracht. Die Lidspalten verklebten fast sofort wieder spontan, wurden jedoch in einer Anzahl von Fällen noch mit Kollodium oder englischem Heftpflaster verschlossen.

Es gelang H. an etwa 48 Kaninchenaugen eine Reaktion auf die Impfung zu erzeugen. Bei etwa 7 Tieren war das Resultat negativ. In etwa 12 Fällen war die Erkrankung sehr unbedeutend. In der großen Mehrheit der Versuche ergab sich eine Erkrankung, die man als eine leichte bis mittelschwere Conjunctivitis purulenta bezeichnen konnte. In diesen Fällen war nach 48 Stunden die Eiterung in einer Reihe von Fällen geringer, meist aber ebenso stark wie nach 24 Stunden. Bei einer Anzahl von Tieren dauerte die Eiterung 8—14 Tage, ja in einem Falle war noch nach 5 Wochen Eiterung des infizierten Auges zu konstatieren. Das Krankheitsbild war in diesen mittelschweren Fällen dem der menschlichen Blennorrhoea neonatorum nur bedingt ähnlich. Eine foudroyante Eiterung wurde jedoch immerhin bei 3 Tieren in 4 Augen erzeugt. Bei einem Tiere wurde zufällig mehrere Tage, nachdem die übliche mittelschwere eitrige Konjunktivitis eingetreten war, eine erhebliche Vermehrung der Eiterung festgestellt. Die Sekretion wurde reichlicher und reichlicher; schließlich konnte jeden Tag eine ganze Uhrschaale voll Eiter aus dem erbsengroßen Auge des Tieres entleert werden. Das zuerst (mit intensiver Eiterung erkrankte, Verf.) erkrankte Tier infizierte sich selbst das ursprünglich nicht geimpfte Auge. Absichtlich wurden noch zwei solche Tiere mit dem Sekret des zuerst erkrankten Auges geimpft; es entwickelte sich dasselbe Krankheitsbild. Die Eiterung dauerte bei den Tieren 2—3 Wochen an. Mit ihrem Eintritt verschwand die große Masse der Gonokokken, „sie gehen im Kampfe mit der Zelle eben zugrunde“. „Nicht selten sieht man inmitten der Eiterreste Gebilde, die man nur als Gonokokkenreste auffassen kann. Es ist anzunehmen — und ich habe sehr häufig den Eindruck gehabt —, daß einzelne Einschlüsse der Eiterzellen vielleicht phagozytotisch aufgenommene Gonokokken sind. Bei dem großen Reichtum der Kanincheneiterzelle an Einschlüssen aller Art ist diese Frage leider nicht zu entscheiden. Nur so ist die relative Spärlichkeit der Gonokokken im Kanincheneiter zu erklären Andererseits findet man die Gonokokken noch mehrere Wochen lang im Eiter.“ Heller ist sodann auch die Reinkultivierung der Gonokokken aus dem Bindehautsekret des Kaninchenauges in zwei Fällen gelungen, und zwar mit dem Sekret, das erst einige Tage nach der Impfung zur Reinzüchtung verwendet wurde.

Wenn nun auch in der Folge die Ergebnisse Hellers fast ausnahmslos ohne Bestätigung blieben, und damit das Dogma von der Nichtpathogenität des Gonokokkus für Tiere im Gegensatz zu Heller, als nach wie vor zu Recht bestehend behauptet wurde, so war doch in diesen Versuchen H.s ein Moment enthalten, welches Verf. zur Wiederaufnahme derselben veranlaßte. Die Nichtpathogenität konnte nämlich darin ihren besonderen Grund haben, daß — abgesehen von der Eliminierung durch Lidschlag und Tränenstrom, sowie auf dem Wege der Phagozytierung — die auf der Schleimhaut angesiedelten Gonokokken in kürzester Zeit zur Involution gebracht werden. Es konnte sich somit gerade bei den Versuchen mit wenig oder gar nicht empfänglichen Tieren die Gelegenheit ergeben, das Auftreten und weitere Verhalten involvierter Keime zu beobachten

und zu verfolgen. In der Tat hat sich, vorweg bemerkt, die Annahme, daß sich das refraktäre Verhalten des Tierkörpers — von den anderen genannten Faktoren abgesehen — wesentlich darauf gründet, daß das Keimmateriale in kürzester Frist der Involution und weiterhin der definitiven Lyse entgegengeführt wird, daß somit der Tierkörper sich von den normalen Keimen auf dem Wege ihrer Involvierung geradezu rein züchtet, als zutreffend erwiesen (vgl. w. unten). Entsprechend sind auch, um es von vornherein zu betonen, die Beobachtungen Heymanns⁶⁴, betreffend das rasche Verschwinden der normalen Gonokokken von der Konjunktiva des Affen, nach einer ganz anderen Richtung hin zu würdigen als es von Heymann selbst geschehen ist, und zwar in dem Sinne, daß allerdings die normalen Keime verschwinden, dagegen die involvierten Formen, soweit sie in zellige Elemente eingeschlossen sind, persistieren und zur Entstehung von Einschlußkörpern Veranlassung geben.

Ob und in welchem Umfange auch auf der Kaninchenbindehaut derartige Epithelzelleinschlüsse im Verlaufe der Infektion zur Entstehung gelangen, — wobei es nach obigem ganz nebensächlich bleibt, ob die Infektion eine protrahierte akute blennorrhische Erkrankung erzeugt, oder eine solche überhaupt nicht zustande kommt, bzw. nach kurzer Zeit mit makroskopisch mehr oder weniger vollständiger Restitution der Schleimhaut wieder rückgängig wird, weil das involvierte und eventuell nur zeitweilig aus den Einschlüssen frei werdende Keimmateriale einen intensiven Eiterungsprozeß zu unterhalten außerstande ist — darüber ist vorläufig noch kein Aufschluß zu geben. Und zwar deshalb, weil es dem Verf. zunächst und fürs erste darauf ankam, um zu einer möglichst weitgehenden Annäherung an die Verhältnisse beim Menschen zu gelangen, ein dem klinischen Bilde der Blennorrhoe nach Intensität und Dauer möglichst gleichartiges Krankheitsbild auf der Tierschleimhaut durch die Impfung und unter Zuhilfenahme der verschiedensten Maßnahmen als Versuchsgrundlage zu erzeugen, was nach den so bestimmt gehaltenen Ausführungen Hellers immerhin vielleicht für einige wenige Fälle nicht ausgeschlossen war. Die nachstehend mitgeteilten Versuchsergebnisse beziehen sich entsprechend in der Hauptsache darauf, inwieweit es in Nachprüfung der Versuche Hellers auf der Kaninchenkonjunktiva möglich gewesen ist, eine akute, durch das sich dortselbst ansiedelnde und vermehrende Keimmateriale längere Zeit hindurch unterhaltene Eiterung hervorzurufen.

Indem nun auch in meinen bisherigen Untersuchungen wiederum, wie aus nachstehendem ersichtlich, sich die mehr oder minder völlige Aussichtslosigkeit aller auf ein derartiges Ziel gerichteten Bestrebungen herausgestellt hat, wird es nunmehr die Aufgabe späterer Untersuchungen sein, auf das Vorhandensein derartiger Einschlußkörper zu fahnden, auch wenn das der menschlichen Konjunktivalblennorrhoe entsprechende klinische Krankheitsbild auf der Tierschleimhaut nicht zustande kommt.

Meine Versuche am Kaninchenauge erstreckten sich auf ein Beobachtungs-

material von 25 neugeborenen Kaninchen, deren Lidsäcke wiederholt und ausgiebig mit dem auf sein Verhalten auf der tierischen Konjunktiva zu prüfenden Keimmaterial beschickt wurden. — Ist das Resultat dieser Impfversuche in Hinsicht auf die beabsichtigte Erzeugung einer akuten Bindehauteiterung im großen und ganzen auch ein durchaus negatives, so bieten doch die näheren Umstände, unter denen das Versagen der Infizierungsbestrebungen zustande kam, eine ganze Anzahl von Gesichtspunkten, die vor allem insofern ein gewisses Interesse erwecken dürften, als sie die außerordentlichen Schwierigkeiten illustrieren, die der Infektion einer freien Schleimhautoberfläche und zwar auch mit exquisit „tierpathogenen“ Keimen, entgegenstehen, bzw. als sie den fundamentalen Unterschied hinsichtlich des infektionstüchtigen Verhaltens gewisser Keimarten erkennen lassen, je nachdem dieselben in das subkutane Bindegewebe, in freie Körperhöhlen, in die Blutbahn gebracht, oder ob sie einfach auf der Oberfläche einer freien Schleimhautfläche deponiert werden. Es mag hiernach gerechtfertigt erscheinen, die betreffenden Versuchsprotokolle, wenn auch in Kürze, wiederzugeben.

K. 1 (erster Wurf).

(Schw. K. I., 7 Tage alt.)

1. V. 11. Infektion der linken artifiziell eröffneten Lidspalte, mit 2 Ösen 48stündiger Gonokokkenreinkultur eines seit dem 25. IV. gezüchteten Stammes.

2. V. 11. Keine auffällige Erscheinung, Heftpflaster anliegend.

3. V. 11. do.

4. V. II. do., nochmals infiziert.

5. V. 11. Lidspalte verklebt. Spärliches, fadenziehendes weißlichgraues Sekret im inneren Lidwinkel; zum drittenmal infiziert.

6. V. 11. Linke Lidspalte durch gelbliche, schleimig-eitrige Massen breit verklebt; sonst nichts Auffälliges. — Die verklebende Masse wird nach ihrer Ablösung in der unteren Hälfte des Lidsackes verstrichen — behufs Verwendung von Keimen, an denen sich etwa bis zu einem gewissen Grade eine Anpassung vollzogen haben könnte — außerdem ebendasselbst eine Öse frischer Reinkultur eingebracht. (Vierte Impfung.) Heftpflasterverschluß.

7. V. 11. Ohne auffallenden Befund.

8. V. 11. Fünfte Infektion.

9. V. 11. Kein deutlicher Impfeffekt.

10. V. 11. Sechste Infizierung.

11. V. 11. Resultat wiederum negativ.

12. V. 11. Normale Beschaffenheit der Konjunktiva.

K. 2 (erster Wurf).

W. K. I., 7 Tage alt.)

1. V. 11. Erste Infektion des linken künstlich geöffneten Lidsackes, mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

2. V. 11. Keine auffallende Erscheinung; Heftpflaster anliegend.

3. V. 11. do.

4. V. 11. do., nochmals infiziert.

5. V. 11. Nach Entfernung des Heftpflasters Lidspalte verklebt; Lidränder mäßig gerötet; dem inneren Augenwinkel entquillt ein kleines Eitertröpfchen; Haarpelz in der Umgebung des Lides mit Krusten verklebt; zum drittenmal infiziert.

6. V. 11. Keine Steigerung der entzündlichen Reaktion; im inneren Winkel ein kleiner, weißgrauer Schleimpfropf. Vierte Impfung.

7. V. 11. Ohne auffälligen Befund; zum fünftenmal infiziert.
 8. V. 11. Sechste Infizierung.
 9. V. 11. Kein deutlicher Impfeffekt.
 10. V. 11. Siebente Infizierung.
 11. V. 11. Resultat absolut negativ.
 12. V. 11. Konjunktiva normal; auch nach achter und neunter Infizierung.
- K. 3 (erster Wurf).
(W. K. II., 8 Tage alt.)
2. V. 11. Linker Lidsack nach operativer Öffnung infiziert mit 48stündiger Gonokokkenreinkultur eines seit dem 25. IV. mit täglicher Übertragung gezüchteten Stammes.
 4. V. 11. Keine merkliche Veränderung.
 5. V. 11. Lidspalte mit dünner Kruste verklebt, nochmals infiziert.
 6. V. 11. Dritte Infektion (wie K. 1 am 6. V.).
 7. V. 11. Ohne auffälligen Befund.
 8. V. 11. Zum viertenmal infiziert.
 9. V. 11. Impfung erfolglos.
 10. V. 11. Fünfte Infizierung.
 11. V. 11. Resultat negativ.
 12. V. 11. Konjunktiva normal.
- K. 4 (erster Wurf)
(Schw. K. II., 8 Tage alt.)
2. V. 11. Linker Lidsack infiziert, mit 3mal 24stündiger Gonokokkenreinkultur.
 4. V. 11. Ohne merkliche Veränderung.
 5. V. 11. Lidspalte mit trockener Kruste verklebt; nochmals infiziert. Heftpflaster.
 6. V. 11. Keine deutliche entzündliche Reaktion.
 7. V. 11. Nichts Auffälliges.
 8. V. 11. Dritte Infizierung.
 9. V. 11. Kein deutlicher Impfeffekt.
 10. V. 11. Vierte Infizierung.
 11. V. 11. Resultat absolut negativ.
 12. V. 11. Konjunktiva normal.
 11. V. 11. do., beiderseits mehrere Tropfen 1proz. KOH; eine Stunde später beiderseits je 1 Öse der Reinkultur eines tierpathogenen Streptokokkenstammes. (Von Herrn Prof. Ruppel-Höchst, S. 10, 8 B.)
 12. V. 11. Beide Lidspalten verklebt. Große Mengen rahmigen, weißlichgrauen Sekretes; Schleimhaut nahezu gereinigt; Hornhaut klar. Links neu infiziert mit 2 Ösen derselben Streptokokkenreinkultur. (4mal 24stündig.) Rechts keine weitere Infektion.
 14. V. 11. Beiderseits geringe schleimig-eitrige Sekretion, sich in dem inneren Augenwinkel ansammelnd; Konjunktiva ohne sichtbare Veränderung. Links neu infiziert mit je einer Öse 6mal 24- und 7mal 24stündiger Streptokokkenreinkultur. Epithel geritzt, Impfstoff einmassiert
 15. VI. 11. Beiderseits geringe Mengen in den Ecken angesammelten Sekretes; links Konjunktiva nur mäßig injiziert, nicht geschwellt. Injektion von 0,1 cem Gonokokkenreinkultur Aufschwemmung subkutan am rechten Ohr; linker Lidsack gleichzeitig infiziert (Mischinfektion) mit je einer Öse 24stündiger Gonokokkenreinkultur und 3mal 24stündiger Pneumokokkenreinkultur (von Herrn Prof. Ruppel-Höchst). Einmassierung mit rauhem Glasstab. Heftpflaster.
 16. VI. 11. Auge fast reizfrei. Injektion von 0,5 cem. Pneumokokkenkulturaufschwemmung, subkutan linkes Ohr (behufs allgemeiner Resistenzherabsetzung); linker Lidsack neu infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

17. VI. 11. Wiederholung des Verfahrens vom 16. VI. 12.
 18. VI. 11. Tier eingegangen an Pneumokokkenseptikämie.
 K. 5 (erster Wurf).
 (Gr. K. II., 10 Tage alt.) E. I. O.
4. V. 11. Linke Lidspalte durch Auseinanderziehen geöffnet, Lidsack infiziert.
 (Gonokokkenreinkultur.)
 5. V. 11. Unter dem Heftpflaster spärliches zähes weißlichgraues Sekret; nochmals infiziert.
 6. V. 11. Lidspalte durch einen eingelagerten Faden schleimig-eitriger Masse verklebt, sonst keine Veränderung; zum drittenmal infiziert.
 7. V. 11. Ohne auffälligen Befund.
 8. V. 11. Zum viertenmal infiziert.
 9. V. 11. Kein sichtlicher Impfeffekt.
 10. V. 11. Fünfte Infizierung.
 11. V. 11. Resultat völlig negativ.
 12. V. 11. Normaler Konjunktivalbefund. Auch zwei weitere Impfungen ändern hieran nichts.
9. VI. 11. Krotonöl links 2 Ösen 2%, rechts 1 Öse 4%.
 10. VI. 11. Augen reizfrei.
 11. VI. 11. do., links 1 Tropfen 2½proz. Cal. caustis. ½ Stunde später 2 Ösen Gonokokkenreinkultur.
 12. VI. 11. Massenhaft milchiges, dünnflüssiges Sekret; erneute Impfung des linken Auges mit 2 Ösen Gonokokkenreinkultur (48stündig).
 14. VI. 11. Linkes Auge nahezu reizfrei. Übergangsfalten besonders am oberen Lide noch mäßig injiziert und geschwellt. — Skarifikationen des Bindehautepithels des linken Auges, — erneute Impfung mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur, Einmassieren des Impfstoffes mit Glasstab.
15. VI. 11. In den Ecken eine kleine Sekretflocke, sonst stad. id. Linkes Auge neu infiziert (Mischinfektion!) mit 24stündiger Gonokokken- und 24stündiger Streptokokkenreinkultur unter Skarifizierung, Einmassierung des Impfstoffes und Heftpflasterverschluß.
 16. VI. 11. Heftpflaster abgelöst, Auge nahezu reizfrei. Pneumokokkenkulturaufschwemmung (1 Öse 24stündiger Pneumokokkenkultur in 1 ccm Bouillon) in der Menge von 0,5 ccm subkutan an der linken Ohrmuschel injiziert. Lidspalte wieder verklebt.
 17. VI. 11. Subkutane Injektion wiederholt (0,2 ccm); linkes Auge nach Skarifikation der Konjunktiva mit derselben Pneumokokkenreinkultur infiziert.
 18. VI. 11. Tier eingegangen an generalisierter Pneumokokkeninfektion.
 K. 6. (erster Wurf).
 (W. K. III., 10 Tage alt.)
4. V. 11. Lidspalten bereits spontan geöffnet. Linker Lidsack infiziert, mit Heftpflaster verschlossen (Gonokokkenreinkultur).
 5. V. 11. Zweite Impfung.
 6. V. 11. Nichts Besonderes; zum drittenmal geimpft.
 7. V. 11. Ohne auffälligen Befund.
 8. V. 11. Zum viertenmal infiziert.
 9. V. 11. Impfung erfolglos.
 10. V. 11. Fünfte Infizierung.
 11. V. 11. Resultat gänzlich negativ.
 12. V. 11. Normaler Konjunktivalbefund; bleibt auch bei zwei noch weiteren (also 6. und 7.) Infizierungen unverändert.
 K. 7 (erster Wurf).
 (W. K. IV., 10 Tage alt.) E. I. O.

4. V. 11. Lidspalten spontan geöffnet, links infiziert. (Gonokokkenreinkultur.)
5. V. 11. Verklebung durch Honigkruste; zweite Impfung.
6. V. 11. Außer teilweiser Verklebung nichts Besonderes; zum drittenmal geimpft.
7. V. 11. Ohne auffälligen Befund.
8. V. 11. Zum viertenmal infiziert.
9. V. 11. Impfung ohne jeden sichtlichen Erfolg.
10. V. 11. Fünfte Infizierung.
11. V. 11. Resultat unverändert negativ.
12. V. 11. Normaler Konjunktivalbefund.
- K. 8 (erster Wurf.)
- (W. K. VI., 11 Tage alt.)
6. V. 11. Lidspalten spontan offen. Lidspalte infiziert (Gonokokkenreinkultur.)
7. V. 11. Nichts Auffälliges.
8. V. 11. Zweite Infektion.
9. V. 11. Keinerlei ersichtlicher Impferfolg.
10. V. 11. Dritte Infizierung.
11. V. 11. Resultat negativ.
12. V. 11. Konjunktiva normal.
- K. 9 (erster Wurf.)
- (W. K. VII., 11 Tage alt.)
6. V. 11. Lidspalten spontan offen. Linker Lidsack infiziert.
7. V. 11. Keine Veränderung.
8. V. 11. Zweite Infizierung.
9. V. 11. Kein sichtlicher Impfeffekt.
10. V. 11. Dritte Infizierung.
11. V. 11. Resultat der letzten und früheren Infizierungen absolut negativ.
12. V. 11. Konjunktiva normal.
- K. 10 (zweiter Wurf.)
- (Gr. K. II.) E. l. O.
13. V. 12. Etwa 8 Tage alt. Linker Lidsack infiziert mit Gonokokkenreinkultur.
14. V. 11. Resultat negativ.
18. V. 11. Keine Veränderung; zweite Infizierung.
19. V. 11. Keine merkliche Veränderung.
21. V. 11. Rechter Lidsack wird mit Meningokokkenreinkultur (Höchst) infiziert.
22. V. 11. Beiderseits keinerlei sichtbare Veränderung.
21. VI. 11. Nach subkutaner Pneumokokkeninfektion eingegangen.
- K. 11 (zweiter Wurf.)
- (Sch. K. I.) E. r. O.
13. V. 11. Etwa 8 Tage alt; beide Lidsäcke infiziert mit Gonokokkenreinkultur.
14. V. 11. Resultat negativ.
18. V. 11. Keine Veränderung, zweite Infizierung.
19. V. 11. Keine merkliche Veränderung.
21. V. 11. Beide Lidsäcke werden mit Meningokokkenreinkultur infiziert (Höchst).
22. V. 11. Keinerlei wahrnehmbares Impfresultat.
9. VI. 11. Links 1 Tropfen 5proz. Kal. caustic.
11. VI. 11. Linke Lidspalte verklebt. Kornea weißgrau, infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.
12. VI. 11. Befund unverändert; Vaseline eingestrichen.

19. VI. 11. 3 cem Gonokokkenkulturaufschwemmung (eine ganze 48stündige W.-Agarkultur in 4 cem Bouillon aufgeschwemmt) unter die Rückenhaut injiziert.

22. VI. 11. Beiderseits konjunktival infiziert mit je 2 Tropfen einer Gonokokkenkulturaufschwemmung; Heftpflasterverschluß.

23. VI. 11. Augen beiderseits reizfrei, beiderseits neuinfiziert, mit je 2 Ösen 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

24. VI. 11. Schleimhaut leicht sukkulent und injiziert. Links 1 Öse Jequiritol Nr. III Schleimhaut beiderseits skarifiziert; rechts 1, links 2 Ösen, 48stündige Gonokokkenreinkultur.

26. VI. 11. Rechtes Auge reizfrei. Links im inneren Augenwinkel reichlich schleimig-eitriges Sekret. Conj. tarsi und fornix mäßig injiziert und aufgelockert. Links subkonjunktivale Injektion von defibriniertem Menschenblut, entsprechend dem konvexen Tarsalarande des Oberlides; alsdann infiziert mit je 1 Öse 24stündiger Gonokokkenreinkulturen von zwei verschiedenen Stämmen; schließlich links 1 Tropfen menschliches Plazentarblut in den Bindehautsack eingeträufelt. Heftpflasterverschluß.

27. VI. 11. Unverändert.

28. VI. 11. Nach Abnahme des Pflasters zeigen sich in den Ecken geringe Mengen schleimig-eitriges Sekretes angesammelt. Mit einer Aufschwemmung einer Gonokokkenreinkultur in defibriniertem Blut (Mensch) wird ein steriles Watteröllchen imprägniert und dieses in den linken Konjunktivalsack verbracht. Heftpflasterverschluß.

29. VI. 11. Versuch wiederholt nach vorängängiger subkonjunktivaler Blutinjektion, Lidspalte vernäht.

1. VII. 11. Keine charakteristische Reaktion.

2. VIII. 11. Links fast annähernd normales Verhalten. Subkonjunktivale Blutinjektion fast völlig resorbiert, Konjunktiva darüber schiefergrau verfärbt.

4. VII. 11. Augen, abgesehen von dem subkonjunktivalen Hämatom, normal; links 2 Ösen Gonokokkenreinkultur; subkutan unter die Bauchhaut 0,1 cem Drusestreptokokkenreinkultur (Serumbouillon) behufs allgemeiner Resistenzverringerung des Tieres.

5. VII. 11. Allgemeinbefinden nicht sichtlich gestört; links auf dem abgenommenen Heftpflaster ein kleines Eitertröpfchen, Einreibung von je 2 Ösen 3mal 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

6. VII. 11. Beiderseits keinerlei akute Reaktion.

7. VII. 11. Augen beiderseits nahezu reizfrei.

9. VII. 11. Tot; Sektionsbefund negativ.

K. 12 (zweiter Wurf).

(Sch. K. II; etwa 8 Tage alt.)

13. V. 11. Beide Lidsäcke infiziert.

14. V. 11. Resultat negativ.

18. V. 11. Keine Veränderung; zweite Infizierung.

19. V. 11. Keine merkliche Veränderung.

K. 13 (dritter Wurf).

(Schw. K. III, $\frac{1}{2}$ Tag alt.) E. l. Q.

17. V. 11. Linke Lidspalte wird partiell eröffnet, von hier aus der Lidsack unter energischer Verreibung des Kulturmateri als infiziert mit Gonokokkenreinkultur (48stündig von einem seit dem 13. V. gezüchteten Stamme).

18. V. 11. Rechter Lidsack geimpft.

19. V. 11. Linke Lidspalte trocken; dagegen entleert sich aus der Lidspalte rechts nach Abnahme des Pflasters eine Unmenge dünnflüssigen Eiters. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters ergibt: Mit Sicherheit als solche erkennbare normale Gonokokken sind nicht nachzuweisen; die Eiterzellen sind größtenteils zerfallen, ihre Kerne schwach färbbar. Entsprechend finden sich die pseudoeosinophilen Granulationen, die für die Eiterzellen des Kaninchens bekannt-

lich charakteristisch sind ³⁵ in großen Mengen auch als freie Körnchen im Sekret; z w e i t e I n - f i z i e r u n g rechts.

20. V. 11. Eiterung verschwunden; rechts dritte Infizierung; es gelingt jedoch weder bei diesem, noch bei einem der anderen Kaninchen desselben Wurfs auch durch noch mehrfach wiederholte Infizierung absolut nicht, irgendeine wahrnehmbare, mit schleimig-wässriger bzw. eitriger Sekretion einhergehende entzündliche Reaktion auszulösen.

22. V. 11. Keinerlei klinisch nachweisbare entzündliche Reaktion.

9. VI. 11. Krotonöl.

11. VI. 11. Beiderseits reizfrei; keine vermehrte Sekretion. Beiderseits je 1 Öse tierpathogener Streptokokkenkultur. (Höchst.)

12. VI. 11. Beiderseits Auge völlig reizfrei, keinerlei nachweislicher Impfeffekt. Links einige Tropfen 10proz. Krotonöl.

19. VI. 11. Links in die Konjunktiva eingerieben 1 Öse einer 48stündigen Drusestreptokokkenreinkultur (Dr. Pfeiler-Bromberg).

20. VI. 11. Auge reizfrei. Wiederholung der Infektion mit demselben Infektionsmaterial Ebenso am

21. VI. 11. unter Skarifizierung der Conjunctiva tarsi.

22. VI. 11. Linkes Auge nahezu reizfrei.

26. VI. 11. Links subkonjunktivale Blutinjektion (Mensch). Rechts Abtragung der Nickhaut und Ausräumung des größten Teiles der Harderschen Drüse, Naht.

27. VI. 11. Unverändert.

28. VI. 11. In den linken Konjunktivalsack wird ein mit einer Gonokokkenaufschwemmung (in defibriertem Blut) imprägniertes Watteröllchen verbracht. Vbd.

29. VI. 11. Versuch vom 28. VI. wiederholt nach vorangängiger subkonjunktivaler Blut-(Mensch) Injektion; Lidspalte vernäht.

1. VII. 11. Lidspalte durch Fäden noch verschlossen, verklebt.

2. VII. 11. Linke Lidspalte noch verschlossen, nihil.

4. VII. 11. Links keinerlei charakteristische Reaktion; rechts infiziert mit 2 Ösen 24stündiger Gonokokkenreinkultur. Erhält 0,1 cem 24stündige Serumbouillonkultur von Strophococcus equi (Schütz), subkutan unter die Bauchhaut.

5. VII. 11. Rechts (Nickhaut fehlend) reizfrei; infiziert mit Reinkulturen von 3 Gonokokkenstämmen und einem Drusestamm.

6. VII. 11. Links durch narbige Schrumpfung der Haut des Unterlides im Bereich der Nahtwunden entwickelt sich ein Ektropium des Unterlides; hierdurch wird links andauernd eine geringe schleimig-eitriges Bindehautsekretion unterhalten. Beiderseits infiziert mit Vaginitisstreptokokken (von Herrn Direktor Dr. Raebiger-Halle a. S.), Drusestreptokokken und Gonokokken; rechts Heftpflasterverband.

7. VII. 11. Rechts keinerlei nennenswerte Reaktion, linkes Auge mit Ektropium des Unterlides eiternd.

12. VII. 11. Verendet, Ursache unbekannt.

K. 14 (dritter Wurf).

(Schw. K. IV., ½ Tag alt.) E. r. O.

17. V. 11. Linker Lidsack infiziert, wie bei K. 13.

18. V. II. Rechter Lidsack infiziert.

19. V. II. Beiderseits nach Abnahme des Pflasters eine geringe Menge wässriger Feuchtigkeit; z w e i t e I n f i z i e r u n g.

22. V. 11. Keine Veränderung; dritte Infizierung.

9. VI. 11. Kalilauge beiderseits (2½proz. Lösung).

11. VI. 11. Kornea beiderseits total weißgrau.

19. VI. 11. Beiderseits je 1 Tropfen Jequiritol III (M e r c k).
20. VI. 11. Starke akute Konjunktivitis mit reichlicher schleimig-wässriger Sekretion. Beiderseits starke Chemosis. 2 Ösen 48stündiger Gonokokkenreinkultur.
21. VI. 11. Beiderseits starke akute Konjunktivitis, Chemosis jedoch beiderseits geschwunden. Lidspalte schwer zu öffnen. Beiderseits infiziert, 24 st. G. R. K.
22. VI. 11. Beiderseits Neuinfizierung mit je 2 Ösen 48stündiger Gonokokkenreinkultur.
23. VI. 11. Konjunktivitis anscheinend im Rückgang begriffen. Beiderseits neuinfiziert mit je 2 Ösen 48stündiger Gonokokkenreinkultur.
24. VI. 11. Heftige akute Konjunktivitis, Epithel und oberflächliche Parenchymschichten der Kornea weißgrau getrübt, beiderseits infiziert mit 48stündiger Gonokokkenreinkultur eines frisch von einer Urethralgonorrhoe rein gezüchteten Stammes. Heftpflasterverband.
26. VI. 11. Akute Konjunktivitis mit wässrig fibrinöser Sekretion.
27. VI. 11. Unverändert.
2. VII. 11. Auge beiderseits zur Norm zurückkehrend. Links in der Conjunctiva tarsi des Oberlides ein kleiner Abszeß.
K. 15 (dritter Wurf).
(Schw. K. V., $\frac{1}{2}$ Tag alt.) 2 E. I. Q.
17. V. 11. Links infiziert wie K. 13 (48stündige Gonokokkenreinkultur).
18. V. 11. Rechter Lidsack infiziert.
18. V. 11. Nach subkutaner Pneumokokkeninfektion eingegangen.
K. 16 (dritter Wurf).
(Schw. K. VI., $\frac{1}{2}$ Tag alt.)
17. V. 12. Links infiziert wie K. 13. (48stündige Gonokokkenreinkultur.)
18. V. 12. Rechter Lidsack infiziert.
K. 17 (dritter Wurf).
(Schw. K. VII., $1\frac{1}{2}$ Tage alt.)
18. V. 11. Linker Lidsack infiziert. (24stündige Gonokokkenreinkultur eines seit dem 9. V. gezüchteten Stammes.)
19. VII. 11. Keine entzündlich vermehrte Sekretion; zum zweitenmal infiziert mit Gonokokkenreinkultur von zwei verschiedenen Stämmen.
K. 18 (dritter Wurf).
(Schw. K. VIII., Schbr. VI., $1\frac{1}{2}$ Tage alt.)
19. V. 11. Beiderseits Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur eines seit dem 11. V. gezüchteten Stammes.
K. 19 (dritter Wurf).
(Schw. K., IX., $1\frac{1}{2}$ Tage alt.)
19. V. 11. Beide Lidsäcke infiziert wie bei K. 18.
22. V. 11. nihil.
K. 20 (vierter Wurf).
(Schw. K., $\frac{1}{2}$ Tag alt.) E. I. O.
23. VI. 11. In beide artifiziell eröffnete Konjunktivalsäcke je 2 Ösen 24stündiger Gonokokkenreinkultur.
26. VI. 11. Beiderseits neuinfiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur, danach 1 Tropfen Blut (Mensch) instilliert.
27. VI. 11. Lidspalten beiderseits verklebt.
29. VI. 11. Unter den trockenen, die Lidränder verklebenden Krusten keinerlei Sekretansammlung.
2. VII. 11. Konjunktiva beiderseits normal.
K. 21 (vierter Wurf).
(Schw. K., $\frac{1}{2}$ Tag alt.)

23. VI. 11. Beiderseits Lidspalten artifiziell eröffnet; beiderseits infiziert mit je 2 Ösen einer Reinkultur (Bouillon) des *Streptococcus vaginitidis bovis* - Ostertag Lidspalten mit Heftpflaster verklebt.

26. VI. 11. Lidspalte beiderseits geschlossen. Neuer Heftpflasterverband.

27. VI. 11. Keine Veränderung.

2. VII. 11. Beiderseits Schleimhaut gereizt; geringe Mengen schleimig-eitrigen Sekretes. Neuinfizierung mit je 2 Ösen der Reinkultur des Streptokokkus des infektiösen Scheidenkatarrhs der Rinder.

3. VII. 11. Lidspalten beiderseits verklebt. Von neuem infiziert mit je 2 Ösen Vaginitisstreptokokken; beide Lidspalten mit Heftpflaster verklebt. Außerdem subkutane Injektion einer Aufschwemmung desselben Keimes unter die Rückenhaut (0,1 ccm Serumbouillonkultur aufgeschwemmt in 1 ccm Bouillon; hiervon injiziert 0,2 ccm) behufs Bindung der Antikörper (und eventueller Erzeugung einer Leukozytose) an irgendeiner Stelle des subkutanen Bindegewebes und um auf diese Weise die freien Rezeptoren von der infizierten Konjunktiva abzu lenken — womit allerdings eine toxische Lysinwirkung am Ort der Schleimhaut selbst in Wegfall kommen würde.

4. VII. 11. Vollkommen munter; unter Verband belassen.

6. VII. 11. Rechts Eitertröpfchen im inneren Winkel beiderseits nochmals infiziert mit 3mal 24stündiger Vaginitisstreptokokkenreinkultur. Subkutan 0,2 ccm derselben Serumbouillonkultur (Bauchhaut).

7. VII. 11. Völlig munter; unter Verband belassen.

8. VII. 11. Munter; nihil.

K. 22 (vierter Wurf).

(Schw. K., 1½ Tage alt.)

24. VI. 11. Lidsäcke beiderseits infiziert, mit je 2 Ösen einer Drusestreptokokkenreinkultur. (Dr. Pfeiler - Bromberg.) Heftpflasterverband.

26. VI. 11. Lidspalte geschlossen.

27. VI. 11. Nichts Besonderes.

2. VII. 11. Lidspalten verklebt durch spärliche trockene Krusten. Beiderseits neuinfiziert mit je 2 Ösen Drusestreptokokkenreinkultur.

3. VII. 11. Lidspalten mit dünnen trockenen Krusten verklebt. Sonst nichts Bemerkenswertes. Nochmals in der gleichen Weise infiziert, wie gestern; ferner 0,6 ccm Drusestreptokokkenaufschwemmung (0,1 ccm Serumbouillonkultur, in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt); subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

4. VII. 11. Unter Verband belassen.

6. VII. 11. Keine Allgemeinstörung. Vom Sekret rechts vier Objektträgersausstriche; subkutan 0,2 ccm Drusestreptokokkenreinkultur; in beide Lidsäcke mehrere Ösen derselben Kultur. Heftpflasterverband.

7. VII. 11. Tot; in der Bauchhöhle reichlich blutig-seröses Exudat (reichlich Drusestreptokokken enthaltend).

K. 23 (vierter Wurf).

(Schw. K., 3½ Tage alt.)

26. VI. 11. Beiderseits Injektion einer Aufschwemmung von zwei Gonokokkenreinkulturen in defibriniertem Blut (Mensch) bei un-eröffneter Lidspalte durch die Haut und das Gewebe der Lider hindurch in die (geschlossenen) Lidsäcke. Es zeigt sich hierbei, daß rechts die Verklebung zum Teil nicht mehr vollständig ist, bzw. durch die Injektion gesprengt wird, so daß ein Teil der Aufschwemmung sich nach vorn bzw. außen entleert. Rechts Heftpflasterverschluß.

37. VI. 11. Nichts Besonderes.

2. VII. 11. Tot aufgefunden. An den noch verschlossenen Lidsäcken keine Veränderungen bemerkbar.

K. 24 (vierter Wurf).

(W. K., $3\frac{1}{2}$ Tage alt.) E. I. O.

26. VI. 11. Links Injektion derselben Aufschwemmung und in derselben Weise — bei geschlossener Lidspalte — wie bei K. 23.

27. VI. 11. Unverändert.

2. VII. 11. Augen absolut reizfrei.

3. VII. 11. Konjunktiva beiderseits normal. Beiderseits infiziert mit je 2 Ösen *Streptococcus vaginitidis bovis* und 24stündiger Gonokokkenreinkultur. Injektion von 0,5 ccm *Streptococcus vaginitidis*. Aufschwemmung (0,1:1 Bouillon) subkutan unter die Bauchhaut. Heftpflasterverband. — 1 ccm der unveränderten Serumbouillonkultur werden subkutan reaktionslos vertragen.

4. VII. 11. Allgemeinbefinden ungestört; rechts Heftpflaster losgelöst, Lidspalte mit honigartiger Kruste verklebt, darunter geringe Mengen wässrigen Sekretes.

6. VII. 11. In beide Lidsäcke je 1 Öse 48stündiger Gonokokkenreinkultur. Subkutan (Bauchhaut) 0,3 ccm 3mal 24stündiger Drusestreptokokkenbouillonkultur.

7. VII. 11. Keine nennenswert vermehrte Sekretion. Kleinstes Sekrettröpfchen im inneren Augenwinkel, hiervon Objektträgersausstrich (Eiterzellen, Diplokokken, kurze Ketten, massenhaft involvierte Formen).

8. VII. 11. Munter, nihil.

K. 25 (vierter Wurf).

(W. K., $12\frac{1}{2}$ Tage alt.)

5. VII. 11. Beide Lidspalten bereits spontan geöffnet; beiderseits subkonjunktivale Blut (Mensch) - Injektion. Beiderseits infiziert mit je 1 Öse Drusestreptokokkenreinkultur (24stündig), Vaginitisstreptokokkenreinkultur (48stündige Bouillonkultur) und Gonokokkenreinkultur (24stündig).

6. VII. 11. Allgemeinbefinden ungestört.

8. VII. 11. Links neues Heftpflaster.

9. VII. 11. Kein sichtlicher Impfeffekt.

b) Versuche an neugeborenen weißen Mäusen und Ratten.

(Impfmateriel: *Meningococcus intracellularis* Fränkel-Weichselbaum; *Pneumokokkus*; tierpathogener *Streptokokkenstamm*; *Gonokokkus* Neisser.)

Angesichts des schon nach den ersten Versuchen am Kaninchen offensichtlich werdenden Ergebnisses, daß auch mit Hilfe der Hellerschen Versuchsanordnung von seiten der Kaninchenkonjunktiva auf die Gonokokkenimpfung keinerlei auch nur entfernt vergleichbare Reaktion, wie bei Impfung der menschlichen Konjunktiva zu erwarten sein würde, wurde schon frühzeitig zur Impfung von neugeborenen weißen Mäusen und Ratten, und zwar mit hochvirulenten Meningokokken übergegangen; diesen Versuchen lag die bekannte Tatsache zugrunde, daß der *Meningokokkus* Fränkel-Weichselbaum in geringem Grade für die weiße Maus pathogen ist. Es lag also die Möglichkeit vor, wenn auch nicht mit dem *Gonokokkus* beim Kaninchen, so doch wenigstens mit seinem nahen Verwandten, dem *Meningokokkus*, der nach meinen Kulturversuchen dieselben Involutionsformen bildet wie der *Gonokokkus*, bei der weißen Maus zum Ziele

zu gelangen, besonders wenn die H e l l e r s c h e Methode — Verwendung neugeborener Tiere, Wahl des noch uneröffneten, leicht abschließbaren Lidsackes als Impfstätte — auch hier herangezogen wurde. Es zeigte sich nun sehr bald, daß hinsichtlich der Technik und der exakten Durchführbarkeit des Impfversuches am Auge neugeborener Mäuse und Ratten nicht die geringste Schwierigkeit vorliegt, nur daß bei der Dünnheit der Liddecken neugeborener Tiere und der Kleinheit des Operationsfeldes entsprechend vorsichtiger vorzugehen ist; besonders sorgfältige entsprechende Wartung des Tierbestandes, speziell behufs Vermeidung des Aufgefressenwerdens der Jungen seitens der Muttertiere, natürlich vorausgesetzt.

Weiß e Mäuse (1 und 2).

22. V. 11. (8 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur; Heftpflasterverschluß.

23. V. 11. Heftpflasterverschluß anliegend.

26. V. 11. Dito.

27. V. 11. Pflaster entfernt, kein Impfeffekt.

Weiß e Ratte 1.

22. V. 11. (1 Tag alt.) Rechter Lidsack nach operativer Öffnung infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

23. V. 11. Lidspalte verklebt.

24. V. 11. Unter dem Pflaster geringe Menge von eitrigem Sekret; von neuem infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

26. V. 11. Lidspalte verklebt.

27. V. 11. Krusten entfernt; von neuem infiziert mit der aus dem Konjunktivalsekret der Ratte Nr. 3 gezüchteten Meningokokkenreinkultur (24stündig).

29. V. 11. Linke Lidspalte geöffnet; rechte Lidspalte zeigt sich nach Abhebung des Pflasters verklebt; dieselbe wird von neuem infiziert mit dem Sekret aus der rechten Lidspalte von R. 5. Heftpflasterverschluß.

31. V. 11. Pflaster beiderseits abgelöst. Darunter keine pathol. vermehrte Sekretion.

2. VI. 11. Keine pathol. vermehrte Sekretion; beide Konjunktiven mit 4mal 24stündiger Pneumokokkenreinkultur (Bouillon) infiziert; beiderseits Heftpflasterverschluß.

8. VI. 11. Kein Impfeffekt.

Weiß e Ratte 2.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Linker Lidsack nach künstlicher Öffnung der Lidspalte infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

24. V. 11. Keine Veränderung; erneute Infektion mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

26. V. 11. Lidspalte verklebt.

29. V. 11. Links im inneren Augenwinkel ein kleines Eitertröpfchen; dieses wieder in den Bindehautsack verbracht; Lidspalte von neuem verschlossen.

31. V. 11. Keinerlei Impfwirkung erkennbar.

3. VI. 11. Beiderseits infiziert mit tierpathogener 5mal 24stündiger Streptokokkenreinkultur (H ö c h s t); Heftpflasterverschluß.

8. VI. 11. Heftpflaster beiderseits abgestreift; normales Verhalten der Konjunktiva.

Weiß e Ratte 3.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Linker Lidsack infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur. Bezüglich der Resultate dieses und der weiteren Impfversuche bei R. 3 vgl. die Ausführungen auf S. 298.

Weiß e Ratte 4.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Linker Lidsack infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

24. V. 11. Geringe Eitermenge im inneren Lidwinkel, davon eine Abimpfung auf ein Wertheimagarröhrchen; wiederholte Infektion mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

26. V. 11. Keine Reaktion.

27. V. 11. Lidränder durch eine trockene Kruste verbacken, darunter keine Sekretansammlung.

29. V. 11. Linke Lidspalte ohne merklich vermehrte Sekretion, nochmals mit Heftpflaster verschlossen.

2. VI. 11. Rechts infiziert mit 2 Ösen 5mal 24stündiger und 3mal 24stündiger Meningokokkenreinkultur (desselben Stammes); Heftpflaster.

8. VI. 11. An den Lidrändern angetrocknete geringe Sekretmengen. Konjunktiva normal. Weiße Ratte 5.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

24. V. 11. Auf beiden Seiten geringe Eitermengen in den inneren Lidwinkeln; Abimpfung auf ein Röhrchen.

26. V. 11. Lidspalten verklebt.

27. V. 11. Abgesehen von eingetrockneten Krusten, welche die Lidränder verkleben, keine Anzeichen entzündlicher Sekretvermehrung. Zum zweitenmal infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur; Heftpflasterverschluß.

29. V. 11. Rechts unter dem Pflaster eine mäßig reichliche Sekretansammlung, von der eine Spur zur Impfung von R. 1 benutzt wird.

31. V. 11. Rechts kleine Sekretflocke, zum drittenmal infiziert mit 3mal 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

2. VI. 11. Rechts geringe Eitermenge unter dem Pflaster; von neuem infiziert wie R. 4.

8. VI. 11. Rechts anscheinend gering vermehrte wässrige Sekretion; infiziert mit 24stündiger tierpathogener Streptokokkenreinkultur.

9. VI. 11. An den Lidrändern spärliche Sekretkrusten angetrocknet.

Weiße Ratte 6.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

24. V. 11. Kaum sichtbare Eiteransammlung.

26. V. 11. Lidspalte verklebt.

27. V. 11. Beide Lidsäcke von neuem (zum zweiten Male) infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur (Originalkultur von Herrn Prof. J o c h m a n n).

29. V. 11. Linkes Auge ohne sichtlich vermehrte Sekretion; zum drittenmal infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

31. V. 11. Kein makroskopisch sichtbarer Impfeffekt.

2. VI. 11. Keine pathol. Sekretion. Beiderseits infiziert mit 4mal 24stündiger Pneumokokkenreinkultur (Bouillon). Heftpflaster.

3. VI. 11. Lidspalten beiderseits verklebt; links Pflaster abgestreift.

8. VI. 11. Beiderseits Konjunktiva normal.

Weiße Ratte 7.

23. V. 11. (2 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

24. V. 11. Rechts keine größere Sekretansammlung; links etwas reichlicher. Abimpfung auf ein Kulturröhrchen.

26. V. 11. Lidspalten verklebt.

27. V. 11. Lidspalten durch trockene Krusten verklebt, neu infiziert mit der aus dem Konjunktivalsekret von Ratte 3 gezüchteten, 24stündigen Meningokokkenreinkultur.

29. V. 11. Rechte Lidspalte geöffnet, im inneren Augenwinkel eine zähe schleimig-eitrige Sekretmasse angesammelt, rechts wieder infiziert (zum drittenmal) mit 24stündiger Meningokokkenreinkultur.

31. V. 11. Kein Impfeffekt.

2. VI. 11. Kein Impferfolg; beiderseits infiziert wie Ratte 6.

8. VI. 11. Beiderseits normal.

Weißer Ratte 8.

27. V. 11. (6 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

29. V. 11. Linker Lidsack zum zweitenmal infiziert mit 2 Ösen einer 24stündigen und einer 48stündigen Gonokokkenreinkultur (zwei verschiedene Stämme); rechtes Auge unter Verschluss belassen.

31. V. 11. Beiderseits keinerlei Impfeffekt.

3. VI. 11. Beiderseits infiziert mit tierpathogener 5mal 24stündiger und 48stündiger Streptokokkenreinkultur (Höchst).

Weißer Ratte 9.

27. V. 11. (6 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

31. V. 11. Rechte Lidspalte durch trockene Kruste verklebt; beide Lidsäcke neu infiziert mit 24stündiger und 5mal 24stündiger Gonokokkenreinkultur (desselben Stammes).

8. VI. 11. Beiderseits normaler Befund.

Weißer Ratte 10.

27. V. 11. (6 Tage alt.) Beide Lidsäcke infiziert mit 24stündiger Gonokokkenreinkultur.

3. V. 11. Lidränder mit trockenen Krusten besetzt; sonst keinerlei krankhafte Veränderung; beide Lidsäcke zum zweitenmal infiziert mit 48stündiger Gonokokkenreinkultur.

8. VI. 11. Konjunktiva beiderseits normal.

Weißer Ratte 11 (zweiter Wurf).

3. VI. 11. (8 Tage alt.) Rechter Lidsack infiziert mit 5mal 24stündiger tierpathogener Streptokokkenreinkultur (Höchst).

8. VI. 11. Heftpflaster entfernt.

12. VI. 11. Normaler Befund.

Weißer Ratte 12 (zweiter Wurf).

3. VI. 11. (8 Tage alt.) Links infiziert wie Ratte 11.

8. VI. 11. Unter Heftpflasterverschluss belassen.

12. VI. 11. Okularer Befund beiderseits normal.

Weißer Ratte 13 (zweiter Wurf).

3. VI. 11. (8 Tage alt.) Links infiziert wie Ratte 11.

8. VI. 11. Linkes Auge reizfrei. Konjunktiva klinisch normal.

Ergebnisse der Tierversuche.

Bezüglich der Ergebnisse der Gonokokkeninfektionen des Konjunktivalsackes neugeborener Kaninchen ist zunächst zu konstatieren, daß bei bereits ein wenig älteren Tieren (8–10 Tage alt, K. 1, K. 12) der Erfolg der Impfung in bezug auf die Erzeugung des klinischen Bildes einer akuten anhaltenden Bindehaut-eiterung auch selbst bei 9mal (K. 2) wiederholter Impfung absolut negativ gewesen ist. Im höchsten Falle handelte es sich um eine 24 Stunden nach der Impfung und dann nie mehr wieder nachweisbare geringe Menge schleimig-eitrigen Sekretes,

die eben dazu ausreichte, die Lider zur Verklebung zu bringen, oder die Ansammlung eines kleinen Sekrettröpfchens im inneren Augenwinkel zu bewirken, also um eine Sekretion, wie sie jederzeit auch durch Einbringung aseptischer Fremdkörper hervorgerufen werden kann. Es blieb ohne Einfluß, wenn das Epithel vorher durch verdünnte Kalilauge mazeriert war, oder wenn die Konjunktiva skarifiziert, und dann der Impfstoff in ausgiebigster Weise einmassiert wurde (K. 5). Es machte ferner nichts aus wenn absichtlich eine Mischinfektion vorgenommen wurde, d. h. wenn außer dem Gonokokkenmaterial gleichzeitig auch noch tierpathogene Streptokokken auf die skarifizierte Schleimhaut verimpft wurden (K. 5).

Bekanntlich war es schon Wertheim gelungen, durch Injektion von Gonokokkenmaterial subkutane Abszesse zu erzeugen. Behufs Erzeugung einer Leukozytose und behufs Bindung von etwa im Kaninchenkörper vorhandenen Schutzstoffen an einer vom Auge weit abgelegenen Körperstelle wurden in einem anderen Falle (K. 11) 3 ccm Gonokokkenkulturaufschwemmung unter die Rückenhaut des Kaninchens injiziert, um so Leukozyten und native Schutzstoffe vom Auge abzulenken und hierdurch, wie durch die Verminderung der allgemeinen Resistenz durch die Erkrankung (Abszeßbildung) die Konjunktiva für die eingepfchten Gonokokken angriffsfähig zu machen. Der Erfolg war absolut negativ (23. XI.). Um eine gewisse temporäre Humanisierung des Kaninchenserums am Ort der Infektion zu erzielen, wurde ferner eine größere Quantität menschlichen Blutes direkt unter die Konjunktiva entsprechend dem konvexen Tarsalrande injiziert, so daß in der ganzen Ausdehnung des Lides ein umfangreiches Hämatom mit menschlichem Blut erzeugt wurde. Es war so vielleicht zu hoffen, daß gewisse Quantitäten des menschlichen Serums durch den dünnen Konjunktivalüberzug hierdurch auf die Oberfläche der Konjunktiva transsudieren und so dem Gonokokkus das adäquate Nährsubstrat für die ersten schwierigen Zeiten darbieten würden. Unterstützt werden diese Maßnahmen dadurch, daß außerdem noch ein kleiner Tropfen menschlichen Blutes direkt in den Bindehautsack nach der Impfung eingeträufelt, und letzterer nun sofort sorgfältig verschlossen wurde. Aber auch diese Art des Vorgehens blieb resultatlos. Es wurde nun, um überhaupt die in die Konjunktiva eingebrachten Gonokokkenkeime für die erste Zeit ihrer Entwicklung den infektiöswidrigen Einflüssen — im weitesten Sinne — des Tierkörpers zu entziehen, eine Aufschwemmung einer Gonokokkenreinkultur in menschlichem Blut hergestellt (analog dem Vorgehen bei der Kultivierung des Gonokokkus in auf der Agaroberfläche ausgestrichenem menschlichen Blut), hiermit ein steriles Wattebäuschchen imprägniert und dieses in den Konjunktivalsack eingebracht¹⁾.

¹⁾ Das zu diesen Versuchen benutzte, direkt aus der Nabelschnurvene steril aufgefangene und defibrinierte menschliche Blut war, um dasselbe von seinem Komplementgehalt zu befreien und so etwaige bakteriolytische Einflüsse auszuschließen, vor der Verwendung mehrere Tage im sterilen Kolben bei Zimmertemperatur gehalten worden (Inaktivierung durch mehrtägige Aufbewahrung bei gewöhnlicher Temperatur).

Aber auch jetzt war wiederum alle Mühe vergebens aufgewandt. Nach einer vorübergehenden Reizung war die Schleimhaut sehr bald wieder zur ursprünglichen Normalität zurückgekehrt.

Nachdem sich der Kaninchenkörper gegen selbst größere Mengen subkutan eingespritzter Gonokokkenkultur als durchaus unempfindlich erwiesen hatte, wurde in der gleichen Absicht der Erzeugung lokaler Abszesse und dadurch bewirkter allgemeiner Resistenzverminderung zur subkutanen Infektion mit anderen, tierpathogenen Keimen übergegangen, und zwar zunächst mit virulenten Pneumokokken (von Herrn Prof. Ruppel-Höchst). Diese Art des Vorgehens erwies sich indessen als unpraktikabel wegen allzu hohen Pathogenitätsgrades der Pneumokokkenkultur. Es wurden deshalb in der Folge für den gleichen Zweck Drusestreptokokken, — die betr. Reinkulturen verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. R. Pfeiler, Bromberg, — verwendet. Es gelingt mit diesen Keimen in der Tat, bei subkutaner Anwendung sich langsam entwickelnde umfangreiche Abszeßknoten zu erzeugen, wobei die Tiere sichtlich abmagern und marastisch werden, sich jedoch nach einiger Zeit unter Resorption der Abszesse wieder erholen können. Es haben indessen auch komplizierende Abszeßbildungen, erzeugt durch subkutane Verimpfung von Drusestreptokokken, und entsprechende Reduktionen des allgemeinen Ernährungszustandes die Gonokokkeninfektionen der Konjunktiva nicht erfolgreich gestalten können, wenigstens soweit es sich dabei um die Erzeugung einer anhaltenden akuten Bindehauteiterung handelt.

Versagten somit nach dieser Richtung hin die Versuche an ein wenig älteren Tieren (8—10 Tage alten) vollständig, so waren die Resultate an ganz jungen, eben geworfenen Tieren auch nur um ein geringes besser, insofern, als sich wenigstens bei einem Tier (K. 13) 24 Stunden nach der Impfung eine größere Menge dünnflüssigen Eiters aus der Lidspalte entleerte, so daß man in der Tat sagen kann, daß hier die Gonokokkenokulation imstande gewesen ist, einen Schleimhautkatarrh mit reichlicher Leukozytenemigration zu erzeugen. An dieser Auffassung ändert es nichts, daß auch hier die Eiterung nur von kurzem Bestande nach 24 Stunden wieder völlig verschwunden war. Die Schutzkräfte sind hier eben in dieser Zeit mit dem gesamten eingebrachten infektiösen Material unter erheblicher „Serotaxis“ (Unna) und reichlicher Leukozytenemigration fertig geworden, was daraus hervorgeht, daß in dem Eiter keinerlei als normale Gonokokken mit Sicherheit anzusprechende Formalelemente mehr nachzuweisen waren; es lag demnach — nach Eliminierung des Eiters nach außen — zur Produktion weiterer Eitermengen keine Veranlassung mehr vor, und kehrte die Schleimhaut in Kürze zur Norm zurück. Wenn der gonorrhoeische Eiterungsprozeß beim Menschen auf gewissen Schleimhäuten nicht so rasch abläuft, so ist dieses Verhalten, ganz unabhängig davon, ob man nun auf dem extremen Standpunkt Metschnikoff-Levaditischer Phagozytoselehren steht, oder den Standpunkt der deutschen Schule (Leber, v. Behring, Ehrlich, R. Pfeiffer) vertritt, oder schließlich dem vermittelnden Standpunkte Wrights huldigt,

in dem Sinne zu deuten, daß es hier den mit dem Infektionsmaterial und seinen Produkten in Wechselwirkung tretenden Einrichtungen des Körpers nicht in gleichem Maße und mit derselben Promptheit gelingt, des Infektionsmaterials Herr zu werden. Also der Unterschied ist gelegentlich nur ein *gradueller*, und zwar lediglich in Hinsicht auf die *Dauer* der *akuten* gonorrhoeischen Schleimhauteiterung, und kann man sich entschieden nicht so ausdrücken, daß man auf Grund der relativ kurzen Dauer des Stadiums akuter Eiterung schlankweg sagt, daß der Gonokokkus für die Tierschleimhaut überhaupt nicht infektiös ist. Gewiß kommt es auch am Kaninchenauge unter gewissen Voraussetzungen

fötaler Habitus der Gewebe am Ort der Infektion, vgl. die Ausführungen *Hellers*⁶³ betreffend die Gründe für das absolute Überwiegen der Häufigkeit der Fälle von Konjunktivalblennorrhoe bei Neugeborenen, ferner die Beobachtungen *Rosinskis* von oraler Gonorrhoe bei Neugeborenen, das überwiegend auf das frühe Kindesalter beschränkte Vorkommen einer gonorrhoeischen Vaginitis — gelegentlich zu einer „Infektion“, d. h. zu einer Wechselwirkung zwischen Organismus und Keimmaterial, nur daß hier, im Gegensatz zu dem entsprechenden Verhalten beim Menschen, die akut entzündliche Reaktion, indem sie schon in kürzester Zeit ihren Zweck erreicht, dermaßen rapid abläuft, daß ihr eine praktisch klinische Bedeutung nicht zukommt, und man entsprechend geneigt ist, das Vorkommen einer infektiösen, durch den Gonokokkus bedingten Entzündung, beim Tiere überhaupt zu leugnen.

Von dem einen Fall (K. 13) abgesehen ist es bei 9 weiteren Kaninchen im Alter von $\frac{1}{2}$ bis zu $3\frac{1}{2}$ Tagen in keiner Weise gelungen, die Entstehung einer nennenswerten entzündlichen Reaktion unter dem Einfluß der Gonokokkenimpfung zu beobachten, obwohl die verschiedensten Maßnahmen zu Hilfe genommen wurden, um den Impfeffekt zu steigern. Als solche Maßnahmen sind neben zahlreicher Wiederholung der Gonokokkeninfizierungen selbst zu erwähnen: Einträufelungen von Krotonöl in verschiedenen Verdünnungen (K. 13), verdünnter Kalilauge (K. 14), Jequiritol III (K. 11, K. 14) von defibriertem Blut (Mensch), K. 20, in den Bindehautsack, subkonjunktivale Blutinjektionen (K. 13, K. 25), Mischinfektionen der Konjunktiva (Gonokokken + Vaginitisstreptokokken + Drusestreptokokken — K. 13, K. 25 —, Gonokokken + Vaginitisstreptokokken — K. 24 —, Gonokokken + Drusestreptokokken — K. 13 —), „polyvalente“ Gonokokkenimpfungen (K. 13, K. 17), Impfung und konjunktivale Injektion mit Gonokokkenaufschwemmungen in defibriertem, menschlichem Blut (in den geschlossenen Lidsack) (K. 13, K. 23, K. 24), subkutane Injektionen von Drusestreptokokkenkulturen (K. 13, K. 22, K. 24) von Vaginitisstreptokokken (K. 21, K. 24), Abtragung der Nickhaut und Ausräumung der *Harder* sehen Drüse (K. 13).

Letzterem Eingriff lag und liegt die Vorstellung zugrunde, daß dem dritten Lide des Tierauges im wesentlichen die Funktion eines Reinigungsapparates zukommt. Beim Menschen und bei den Affen (exkl. Krallenaffen) vertreten die Finger die Rolle eines solchen, indem die letzteren

durch streichende und wischende Bewegungen und sonstige Manipulationen an den Lidern und Lidrändern die verschiedenen Fremdkörper, in den Bindehautsack geratene Sekretkrusten und dergl. aus dem Auge zu befördern imstande sind. Es fehlt daher beim Menschen und den meisten Affen das dritte Lid, bzw. es ist dasselbe nur rudimentär entwickelt. Den mit Krallen, Hufen und ähnlichen bewaffneten Tieren ist die Fähigkeit, die Endglieder der Gliedmaßen zu diesem Zwecke zu verwenden, begreiflicherweise mehr oder weniger benommen. Es besteht hier die Notwendigkeit eines besonderen Reinigungsinstrumentes, zumal wenn die Lidspalte geöffnet ist, so daß die Reinigung auch bei offenem Auge durch einen blitzartigen Schlag des dritten Lides vollzogen werden kann. Umgekehrt muß die Ausschaltung dieser Aktion durch Entfernung der Nickhaut eventuell eine Infektion des Lidsackes erleichtern.

Auf Grund dieser Erwägungen wurde bei K. 13 einige Tage vor der Impfung am rechten Auge die Nickhaut entfernt. An diesen Eingriff wurde die Ausräumung der mächtigen *Harder* sehen Drüse angeschlossen, bezüglich deren Sekret von normaler Weise bekanntlich milchiger Beschaffenheit es zurzeit noch völlig unbekannt ist, ob und in welchem Umfange demselben die Entwicklung von Keimen hemmende Fähigkeiten zukommen. Aber auch dieses Vorgehen, blieb, wie im Protokoll vermerkt, ergebnislos.

Es könnte nun scheinen, als ob das Mißlingen der Gonokokkenimpfungen an der Konjunktiva des Kaninchens in bezug auf die Erzeugung eines der akuten Bindehautblennorrhoe des Menschen klinisch gleichartigen Bildes ausschließlich und unbedingt auf die Nichtempfänglichkeit — etwa im Sinne *Ehrlich*s auf Grund eines vollkommenen Fehlens von Rezeptoren — dieser Tierart für die Infektion mit dem Gonokokkus zurückgeführt werden müßte. Das kann in der Tat so sein, eine gewisse Zurückhaltung des Urteils erscheint indessen doch geboten mit Rücksicht darauf, daß auch anderen, zweifellos tierpathogenen Keimen gegenüber die Konjunktiva sich refraktär verhalten hat: An tierpathogenen Keimen standen mir zur Verfügung je ein Streptokokkenstamm und ein Pneumokokkenstamm, ferner 2 Stämme von Drusestreptokokken — *Streptococcus equi* (*Schütz*) — schließlich ein Stamm des *Streptococcus vaginitidis bovis* (*Ostertag*), von Herrn Dr. *Raebiger*, aus dem Bakteriolog. Institut der Landwirtschaftskammer der Provinz Sachsen in Halle.

Von dem letzteren Keim ist es nun allerdings bekannt, daß er für Kaninchen nicht pathogen ist. Ebenso steht es für den Drusestreptokokkus fest, daß Kaninchen für eine Infektion mit demselben nur wenig empfänglich sind (*Bongert*) und eine hochgradige Virulenzsteigerung desselben nur durch mehrfache Kaninchenpassagen (intraperitoneal) zu erzielen ist. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß diese beiden Keime auch bei meinen Versuchen am Kaninchen versagten, meine Resultate bestätigten — anscheinend — nur wiederum die diesbezüglichen allgemeinen Erfahrungen. — Der Drusestreptokokkus ist außer für das Pferd, auch für die graue und weiße Hausmaus pathogen, und würden daher vielleicht die Versuche mit diesem Keim an der Konjunktiva von neugeborenen Hausmäusen mit größere Aussicht auf Erfolg wieder aufzunehmen sein. Die bereits

mit Herrn Dr. Raebiger vereinbarten, besonders in Hinsicht auf die Beobachtungen von Blaha⁶⁵ so sehr wesentlichen Versuche mit Vaginitisstreptokokken von Kälbern und Kühen, insbesondere auch an deren Konjunktiva, auszuführen, scheiterte an äußeren Umständen.

Dagegen verdient es doch hervorgehoben zu werden, daß auch die konjunktivalen Infektionsversuche mit tierpathogener Pneumokokkenkultur, wie mit Keimen des virulenten Streptokokkenstammes, und zwar trotz wiederholter und energischer Inokulation (Skarifizierung der Schleimhaut, Einmassierung des Impfstoffes mit rauhem Glasstab) völlig resultatlos geblieben sind (K. 4, K. 5, K. 13 — 11. VI.). Die Pathogenität dieser Keime bezieht sich allerdings in erster Linie auf ein pathogenes Verhalten bei der Einbringung in das Körperinnere, etwa durch subkutane oder intravenöse Applikationsweise, und handelt es sich hinsichtlich der hierbei entstehenden Krankheiten in der Tat um Infektionskrankheiten, denen bekanntlich durch Rosenbach die nähere Bezeichnung als „Injektionskrankheiten“ zuteil geworden ist. Immerhin hätte man in Anbetracht der dortselbst reichlich vorgenommenen Skarifizierung, sowie der energischen Einreibung des Impfstoffes erwarten dürfen, daß diese tierpathogenen Keime sich auch auf der Konjunktivalschleimhaut als pathogen erweisen würden. Wenn diese Erwartung sich trotzdem als irrig erwiesen hat, so kann man dieses refraktäre Verhalten auch nicht damit erklären wollen, daß es sich etwa um abgeschwächte Kulturkeime gehandelt hat, denn die Pneumokokkenkultur hat bei subkutaner Applikation höchst verdrießlicherweise das strikte Gegenteil erwiesen. Es ist vielmehr angesichts dieser Mißerfolge zu sagen, daß die Bedingungen für das Zustandekommen einer Schleimhautinfektion von deren Oberfläche aus offenbar anders liegen müssen, wie bei der Erzeugung einer Infektion vom hypodermalen Gewebe aus, bzw., daß sowohl die Momente, die diesen Unterschied bedingen, wie überhaupt die näheren Vorgänge, die sich beider natürlichen Infektion einer Schleimhaut von ihrer freien Fläche aus abspielen, noch zum größten Teil unbekannt sind, es ferner auch fraglich ist, ob überhaupt die hierfür erforderlichen, noch zu ermittelnden Voraussetzungen in jedem Fall künstlich bzw. experimentell zu erfüllen sind, so daß die bisherigen Versuche, die vom subkutanen Gewebe aus zweifellos pathogenen Keime auch auf der Schleimhaut zu einem pathogenen Verhalten zu bringen, als solche mit unzureichenden Mitteln anzusehen sind. Gleichlaufend ergibt sich daraus, daß bei experimenteller Impfung aus dem Ausbleiben eines manifesten Impfeffektes auf der Schleimhaut, — der ausbleibt, nicht etwa weil der betr. Keim für die betr. Tierart überhaupt und im allgemeinen nicht pathogen ist, sondern weil wir die zum Gelingen der Impfung auf der Schleimhaut erforderlichen besonderen Voraussetzungen nicht kennen, und deshalb die in der anatomischen, biologischen oder physikalischen Eigenart eines speziellen Schleimhautterrains liegenden Schwierigkeiten für eine erfolgreiche Infizierung experimentell zu überwinden, bisher noch

nicht imstande sind — noch nicht der Schluß gezogen werden kann, daß die betr. Keimart für die betr. geimpfte Tierart im allgemeinen, wie im speziellen für die geimpfte Schleimhaut ausnahmslos und absolut apathogen ist.

Entsprechend dürfte auch in bezug auf den Gonokokkus aus der bisherigen Negativität der Impfergebnisse — hinsichtlich des Zustandekommens einer akuten protrahierten Schleimhauteiterung —, wie sie im Einklang mit den Beobachtungen zahlreicher früherer Untersucher, welche die Resultate Hellers nachprüften, auch von mir konstatiert werden mußte, — endgültig weder eine absolute Apathogenität für das Kaninchen, noch eine „Unempfänglichkeit“ desselben für das belebte Gonokokkenvirus zu folgern sein.

Die — anscheinend — fast absolute bzw. bedingungslose Pathogenität des Gonokokkus für gewisse menschliche Schleimhäute — die jedoch, und zwar auch bei der Infektion mit normalen, vollvirulenten Keimen, hinsichtlich der bevorzugten Schleimhäute insofern wechselt, als mit zunehmendem Alter die Zahl der infizierbaren Schleimhäute abnimmt —, darf nicht dazu verleiten, dieselbe zur Norm unseres Urteils über pathogenes oder nichtpathogenes Verhalten auch für den Fall der Prüfung am Tierkörper zu machen.

Gegenwart einer *Materia peccans viva*, bewirkt durch einfache Deposition auf die normale Schleimhaut, auf der einen Seite und unfehlbar darauf einsetzende biologische Reaktion auf der anderen Seite sind kaum jemals wieder so eng und unmittelbar miteinander verknüpft, wie in dem Falle der Verbringung des Gonokokkus auf die menschliche Urethra. Diese hinsichtlich der Koinzidenz der Vorgänge fast beispiellos darstehende Wechselwirkung ist offenbar bedingt durch eine sonst ungewöhnliche Organempfindlichkeit (Reichtum an sessilen Rezeptoren?) und durch die große Neigung des Gonokokkus involviert zu werden, bzw. in Lyse zu gehen, wodurch die wirksamen, bzw. allein wirksamen (v. Wassermann) Substanzen der Bakterienleiber in kürzester Zeit frei werden. Es handelt sich hier um eine ganz exzeptionelle Sachlage.

In unzähligen anderen Fällen dagegen ist man genötigt, die Anforderungen, um einen Keim als pathogenen Schleimhautparasiten ansprechen zu können, auf ein ungleich bescheideneres Maß herabzumindern.

Wir begnügen uns beispielsweise Staphylokokken, Pneumokokken, Streptokokken als die Erreger eines speziellen Konjunktivitisfalles anzusehen, wenn wir diese Keime in großer Menge und anscheinend in Reinkultur im Sekret antreffen, und erheben keinerlei Anspruch darauf, ihre Erregernatur damit bewiesen zu sehen, daß wir mit den aus dem Sekret künstlich reinkultivierten Keimen anderweitig eine gleichartige Konjunktivitis erzeugen können, und zwar einfach, weil wir ganz genau wissen, daß dieser Identifizierungsversuch in der Regel ganz kläglich scheitern würde; nicht etwa, weil diese Keime alsdann durch die Kultur abgeschwächt sind — die subkutane Injektion würde sicher das Gegenteil beweisen —, sondern weil, wie wir erfahrungsgemäß es auch stillschweigend voraussetzen und ent-

sprechend in Rechnung stellen, experimentell gar nicht, oder nur sehr unsicher in der Lage sind, die Bedingungen der natürlichen Infektion einer Schleimhaut zu imitieren.

Dieser Maßstab ist wohl nun auch anzulegen, wenn wir zu einer richtigen Bewertung der Ergebnisse einer experimentellen Schleimhautimpfung gelangen wollen, insofern dieselbe eine Entscheidung über die Pathogenität oder Nichtpathogenität der dortselbst verimpften Keimart erbringen soll.

Um also über diesen Punkt auf dem Wege einer experimentellen Impfung eine Entscheidung fällen zu können, müßten wir die Bedingungen der natürlichen Infektion sowie der Umstände, an denen eine künstliche Schleimhautinfektion — und zwar nicht nur mit dem Gonokokkus, sondern auch mit anderen bei subkutaner Applikation zweifellos tierpathogenen Keime (Pneumokokken, Streptokokken) — scheitert, viel besser kennen.

Nach dieser Richtung hin sind jedoch unsere Kenntnisse noch absolut dürftig. Wir wissen es nicht, ob von den Schleimhäuten eines Kaninchens und den Anhangsdrüsen der Schleimhäute besondere Sekrete geliefert werden, welche die Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der Gonokokken paralysieren, oder ob das Epithellager besonders fest gefügt, oder die Epithelzellen an ihrer Oberfläche mit Kutikularsubstanzen versehen sind, so daß dem Eindringen der Keime in das Epithellager ein unüberwindlicher Widerstand entgegengesetzt wird, oder ob schließlich rein mechanische Momente, bedingt durch die Aktion der Palpebra tertia, dem Haften des Infektionsstoffes entgegenwirken. Bevor die Natur dieser Momente nicht näher bekannt ist und eine Abschätzung ihres Einflusses möglich geworden ist, bleibt die bloße Beobachtung des Ausbleibens des sonst beim Menschen üblichen Impfeffektes eine rein empirische Feststellung ohne jeden heuristischen Wert, die auch über die absolute Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit der Tierschleimhaut an sich nichts aussagt.

Es dürfte indessen überhaupt nicht angängig sein, aus dem Eintritt oder Ausbleiben von offensichtlichen Krankheitsercheinungen auf „Empfänglichkeit“ oder Unempfänglichkeit zu schließen. Empfänglichkeit für eine Keimart und Erkrankung durch Ansiedelung derselben sind zweifellos an sich durchaus verschiedene Dinge, und schließt die Eigenschaft der Empfänglichkeit noch keineswegs unbedingt die Notwendigkeit einer Erkrankung auf Grund und als Konsequenz dieser Eigenschaft in sich ein.

So würde beispielsweise ein saprophytäres Wachstum, das Verhältnis der Symbiose oder der Kommensalität unter Umständen noch unter den Begriff der Empfänglichkeit fallen können, ohne daß aus einem derartig bezeichneten Gegenseitigkeitsverhältnis auch nur das Mindeste in bezug auf eine etwaige Pathogenität zu folgern wäre, bzw. wobei mit der Empfänglichkeit eine gleichzeitige Pathogenität nur unter besonderen Umständen und in bedingter Weise verbunden sein würde, bedingt eventuell nur durch die Anzahl der Parasiten oder etwa deren zufällige Lokalisation. Und so fragt es sich denn weiter, ob man, wenn

hier in dem speziellen Falle der Impfung des Kaninchenauges mit Gonokokken eine protrahierte akute Eiterung, wie sie für die gewöhnliche Gonokokkeninfektion beim Menschen charakteristisch ist, ausgeblieben ist, auch ohne weiteres und an sich davon sprechen darf, daß eine Empfänglichkeit überhaupt nicht vorhanden ist. Diese Berechtigung besteht zweifellos nicht.

Denn es ist bekanntlich überhaupt bei dem Kaninchen sehr schwer, Eiterungsprozesse am Auge hervorzurufen, wie überhaupt akute Entzündungsprozesse auch nicht eitriger Natur, und werden bekanntlich vom Kaninchenaug auch schwere Traumen z. B. operativer Natur völlig reaktionslos ertragen. Man darf also, wie schon Heller hervorhebt, schon von vornherein nicht erwarten, daß man bei einer Gonokokkenimpfung am Kaninchenaug dasselbe klinische Bild der Gonoblenorrhoe zu sehen bekommen wird, wie es vom Menschen her bekannt ist. Es ist also sehr wohl möglich, daß trotz gelungener Ansiedlung der Keime, trotz erfolgreicher Überwindung der einen Infektion hemmend gegenüberstehenden Faktoren wegen der allgemeinen Reaktionsträgheit der Gewebe des Kaninchens dennoch keine grobsinnlich in die Erscheinung tretende Entzündung manifest geworden ist, die Konjunktivalepithel für die auf sie übertragenen Keime empfänglich gewesen ist, die zu ihrer Entwicklung erforderlichen Bedingungen dargeboten hat, ohne die erfolgte Invasion durch eine entzündliche Abwehrreaktion zum Ausdruck zu bringen. Darüber, d. h. über das Bestehen eines Verträglichkeits- und Empfänglichkeitsverhältnisses, hätte entsprechend nicht die Wahrnehmung eines entzündlichen Reizerfolges, sondern nur eine fortlaufende mikroskopische und kulturelle Kontrolle des Bindehautsekretes, die Anfertigung von Epithelabstrichen und die Untersuchung von Schnittserien Aufschluß geben können, welche letzteren auch definitiv den Nachweis von dem zeitweiligen Vorkommen oder absoluten Fehlen makroskopisch nicht sichtbarer pathologischer Gewebeveränderungen hätten erbringen können. Untersuchungen letztgenannter Art sind indessen vom Verf. nicht bzw. in durchaus nicht ausreichendem Maße angestellt, wiewohl sie durch gewisse Versuchsergebnisse v. Pro w a z e k s und Halberstädters, wie von Heymann an Affen besonders nahegelegt sind, insofern, als es bekanntlich den genannten Autoren durch Verimpfung von Trachomsekret möglich gewesen ist, auf der Affenkonjunktiva die Entstehung von Trachomkörpern, sog. Chlamydiozoeeneinschlüssen zu reproduzieren, ohne daß es ihnen gelungen wäre, das klinische Krankheitsbild des Trachoms zu erzeugen — während in jüngster Zeit Botteri⁶⁶ nach dieser Richtung hin anscheinend mehr begünstigt gewesen ist. Eine Nachprüfung der Versuchsergebnisse Heymanns⁶⁴, eine Revision seiner hierauf basierenden Schlußfolgerungen war und list um so dringender, als in den Mitteilungen Heymanns alle durch fortlaufende mikroskopische und kulturelle Kontrolle zu gewinnenden Angaben über den sonstigen Keimgehalt der Bindehaut der zur Abimpfung verwendeten Trachomfälle, wie der geimpften Affenkonjunktiva vollkommen vermißt werden — ebenso alle Angaben über den in gleicher Weise festzustellenden Keim-

befund des Bindehautsekrets der mit gonorrhöischem Material geimpften Affen —, sodaß die Deduktionen H e y m a n n s als jeder Schlüssigkeit entbehrend, bezeichnet werden müssen.

Die vorläufige Unterlassung des Verfassers, auf Grund deren auch hinsichtlich der Frage der E m p f ä n g l i c h k e i t — u n a b h ä n g i g von dem Auftreten klinisch feststellbarer pathologischer Veränderungen — nichts ausgesagt werden kann, ist indessen darauf zurückzuführen, daß es ihm in Hinsicht auf die bestimmten, jeden Zweifel abwehrenden literarischen und mündlichen Ausführungen H e l l e r s zunächst darauf ankam, nochmals unter mannigfacher Variation der H e l l e r s c h e n Versuchsanordnung zu versuchen, ob es gelingen würde, das ohne weiteres makroskopisch feststellbare klinische Bild der akuten Gonoblennorrhoe am Kaninchenauge experimentell zu reproduzieren, diesen Krankheitsprozeß alsdann in das chronische Stadium gelangen zu lassen und dann das Schicksal der überimpften Gonokokken zu verfolgen. Die diesbezüglichen Versuche des Verf. sind, wie aus obigem ersichtlich, an der Schwelle seines Vorhabens stehen geblieben, weil es ihm, entgegen den Angaben H e l l e r s, von spärlichen Andeutungen und Ansätzen zur Entwicklung eines blennorrhöischen Prozesses abgesehen, überhaupt nicht gelungen ist, das ausgesprochene und beständige Bild eines solchen am Kaninchenauge zu erzeugen. Das enthebt indessen nach dem Gesagten nicht der Notwendigkeit, das Verhalten und den Verbleib der überimpften Gonokokken auf dem Kaninchenauge zu verfolgen, a u c h o h n e daß daselbst eine deutliche Blennorrhoe zustande kommt. Es bedürfen daher die Versuche der Verf., soweit sie sich auf die Ermittlung des Verhaltens der auf Kaninchenkonjunktiva verimpften Gonokokken beziehen, nach den verschiedensten Richtungen hin der Erweiterung und Ergänzung, und muß Verf. es dieserhalb und in Hinsicht auf die vorstehend angeführten Gründe vorläufig ablehnen, ein Urteil darüber abzugeben, ob das Kaninchenauge bzw. dessen Bindehaut für den Gonokokkus „empfindlich“ ist.

Wie sehr man nach dieser Richtung hin Trugschlüssen anheimfallen kann — insbesondere hinsichtlich der Leugnung eines Empfänglichkeitsverhältnisses — lehrten Verfasser zahlreiche Sekretbefunde, erhoben an dem klaren schleimigen Sekret der Affenkonjunktiva (Meerkatzen). Trotz vollkommen normaler Konjunktiva, völliger Abwesenheit ausgesprochener katarrhalischer Erscheinungen wies das Konjunktivalsekret einen ungemein reichen Keimgehalt, insbesondere an Pneumokokken auf. Mag man nun auch die Frage des Virulenzgrades dieser Pneumokokken dahingestellt sein lassen, so geht es doch nicht an, in diesen Fällen zu leugnen, daß hier der Konjunktivalsack als Brutstätte der Pneumokokkenflora fungiert, die Pneumokokken hier auf der Konjunktiva den für ihre Entwicklung und Vermehrung erforderlichen empfänglichen Nährboden gefunden haben. Es ist klar, daß hier die Keime sich unbegrenzt lange erhalten können, im natürlichen Ablauf ihrer Vegetationsperiode involvieren können, auf dem Wege der Auslese wieder neue Bruten entstehen können, alles dieses, ohne daß auf der Schleimhaut der geringste Pathogenitätseffekt in Form einer klinisch wahrnehmbaren Entzündung manifest wird. Aus Beobachtungen dieser Art geht nun klar hervor, wie weit man damit kommt, bzw. fehl geht, wenn man die analoge Ansiedlungsfähigkeit auch anderer Keime, wie etwa der Gonokokken, und die im Verlauf der Ansiedlung folgende intraepitheliale Aufnahme und entsprechende Entwicklung von Einschlußkörpern und deren Deutung als aus demselben angesiedelten Keimmaterial auf dem Wege

intraepithelialer Wucherung hervorgegangene Keimformationen abzulehnen sich berechtigt glaubt, mit der Begründung, daß diese Keimart für die betr. Tierart nicht „pathogen“ ist. Auch hier auf der Affenkonjunktiva haben sich die Pneumokokken nicht pathogen verhalten; trotzdem — oder vielleicht gerade deshalb — steht ihrer Daueransiedlung mit den entsprechenden Konsequenzen nichts im Wege.

Es ergibt sich hieraus die wichtige Schlußfolgerung, daß die Frage der „Empfänglichkeit“ — in dem hier von dem Verf. mit diesem Ausdruck verbundenen Sinne — von derjenigen der „Pathogenität“ gesondert zu prüfen ist, eine Forderung, welche angesichts der zunehmenden Erkenntnis von der Bedeutung der sogenannten „Bazillenträger“ für die Verbreitung gewisser Infektionsstoffe ohnehin auf der Tagesordnung stehen dürfte.

Hinsichtlich der Resultate der Impfung neugeborener weißer Ratten mit virulentem Meningokokkenmaterial ist zunächst hervorzuheben, daß es hier mit einer gewissen Regelmäßigkeit gelungen ist, wenn auch geringfügige und rasch vorübergehende, so doch immerhin deutliche entzündliche Reaktionserscheinungen in Gestalt einer an Menge und Qualität veränderten Bindehautsekretion zu erzeugen. In einem Falle war von einer relativ abundanten eitrigen Sekretion zu sprechen (R. 3), und konnte hier aus dem Eiter die verimpfte Keimart wieder in Reinkultur gezüchtet werden. Es gelang indessen weder mit der dieserart vom Tier gewonnenen Reinkultur, noch mit dem in dem Bindehauteiter anderer Tiere enthaltenen Keimen (Keime und Aggessine), bei welchen Keimen man einen gewissen Grad von Anpassung an die Wachstumsbedingungen auf der Tierschleimhaut hätte voraussetzen können, die Eiterung auf dem Wege ihrer Reinokulation in dasselbe, oder in andere noch nicht infizierte Augen desselben oder anderer, noch unbenutzter Versuchstiere, zu einer progredienten und einigermaßen kontinuierlichen zu gestalten. Als wesentliches und bedeutungsvolles Ergebnis dieser Versuche ist indessen zu verzeichnen — wie auch in einem Fall von Drusestreptokokkenverimpfung bei m Kaninchen (K. 24) — der Befund von massenhaften involvierten Keimformen, und zwar weitgehend von der Normalform durch Involution metaplastisch veränderten Formen in Gestalt von typischen *Mikromeningokokken* morphologisch indifferenten, kleinsten Doppelkügeln, deren Einzelelemente keinerlei Abplattung an den zugekehrten Flächen aufweisen und relativ weit auseinandergelagert sind.

Es ist nun, nachdem es als feststehend gelten kann, daß auch durch Meningokokkenverimpfung auf die Rattenbindehaut eine kontinuierliche Eiterung experimentell nicht zu erzeugen ist, dagegen die Bildung von spezifischen Involutionsformen in einer den Voraussetzungen der Versuche tatsächlich entsprechenden Weise auf der lebenden Schleimhaut positiv zustande kommt, das Thema erneuter Tierimpfversuche dahin zu formulieren, daß, ganz unabhängig von dem Auftreten oder Ausbleiben einer akuten, anhaltenden Schleimhauteiterung und entsprechend unter Abstraktion von dem makroskopischen Eindruck des durch experimentelle Impfung erzeugten klinischen Bildes, lediglich auf dem Wege fortlaufender mikroskopischer Sekret-, Abstrich- und Schnittuntersuchungen festzustellen ist, wie lange

an welcher Stelle und in welcher Form die überimpften Keime auf der Schleimhaut verbleiben.

II. Ergebnisse der experimentellen Gonokokkenverimpfung auf die menschliche Konjunktiva nebst entsprechenden klinischen Befunden.

Wird man also nach Vorstehendem bei der Ermittlung der Ergebnisse von Schleimhautimpfungen in zahlreichen Fällen darauf verzichten müssen, die gelungene Ansiedelung der übertragenen Keimart durch mehr oder minder ausgesprochene entzündliche Erscheinungen unmittelbar zum Ausdruck gebracht zu sehen, so fallen diese einer ersten annähernden Orientierung entgegenstehenden Schwierigkeiten bei der Impfung von Gonokokken — vom Normaltypus — auf die menschliche Konjunktiva — bei der bekannten Lage der Dinge — ohne weiteres fort. Es sind deshalb auch in dem Falle des Verf. die Ergebnisse der Impfung am Menschen in Kürze und ohne Umwege zu gewinnen gewesen und haben dieselben den in Frage stehenden Sachverhalt in dem Maße unzweideutig klargestellt, daß man aller weiteren Tierexperimente und — ohnehin kaum wieder realisierbaren — Impfversuche am Menschen würde entraten können, wenn nicht die Lösung der einen Frage die Inangriffnahme zahlreicher anderer Fragen notwendig machen würde, und die Beantwortung dieser weiteren Fragen an der Hand des einen zur Verfügung stehenden Impffalles dadurch auf unüberwindliche Schwierigkeiten gestoßen wäre, daß besondere äußere Umstände die wissenschaftliche Auswertung des Impffalles in weit geringerem Maße gestatteten, als es den Absichten des Verf. entsprach.

Immerhin können die der Ungunst der Verhältnisse abgerungenen Ergebnisse als absolut ausreichend angesehen werden, um zweifelsfrei zu beweisen:

1. daß der Gonokokkus ein obligater Epithelzellparasit ist, bzw. auch von Epithelzellen phagozytiert wird,
2. daß derselbe auch auf der lebenden Schleimhaut Involutionsformen — bisher unbeschriebener und undefinierter Art — bildet, welche im Falle ihrer *intraepithelial* unter dem Einfluß bakteriolytischer Faktoren erfolgenden Entstehung in der Epithelzelle teils in disseminierter Anordnung, teils in zusammenhängenden zoogloeenartigen Kolonieverbänden anzutreffen sind, im letzteren Falle die bekannten Zelleinschlüsse formierend.

Es sind nunmehr Verlauf und Ergebnisse dieses Impffalles in zusammenhängender Weise zu beschreiben, was bisher an anderer Stelle noch nicht erfolgt ist.

Natur des Impfmateri als:

Schw., Kontorbeamter, 29 J. alt, hatte sich am 11. IV. 10 mit Gonorrhoe (Urethra) infiziert. Erste Erscheinungen am 17. IV., Aufnahme in das Spital am 19. IV., Anfertigung von Ausstrichen, Anlegung von Kulturen vom Urethrasekret. Die am 19. April angelegten Kulturen wurden wegen Verunreinigungen, Überwucherung von Staphylokokken verworfen. 26. IV. 1910: Der

Urethralausfluß hat unter dem Einfluß der Behandlung bedeutend nachgelassen; die Schleimhaut an der Urethralmündung ist makroskopisch fast zur Norm zurückgekehrt, blutet bei der Berührung mit der Impfnadel nicht mehr. Erneute zweite Abimpfung des Sekretes auf zwei Kulturröhrchen 27. IV.: Überimpfung (Reinkultivierung) der Kulturen vom 26. IV. auf neue Nährböden. 28. IV.: Untersuchung der (nach 14 Stunden) neu gewachsenen (spärliche kleine Kolonien aufweisenden) Kulturen vom 27. IV.; das kulturelle Verhalten und die mikroskopische Untersuchung mit Hilfe der Färbungen nach Löffler und Gram (Jadassohn), ergeben, daß es sich um Gonokokkenreinkulturen handelt. Die Ausstrichpräparate enthalten vorwiegend Involutionsformen (Nullformen) und nur spärliche Keime von normalem Habitus. Von diesem, größtenteils Involutions- bzw. Degenerationsformen, aufweisenden Impfmateriel wird eine Spur, soviel eben bei leichter Berührung und bei der zäh schleimigen Beschaffenheit der Kolonien an dem Ösenrande haften bleibt, konjunktival verimpft.

Status des Impflings am 27. IV. vor der Impfung: Bl., Maria, 63 J. alt, mittelgroße Figur mit starkem Knochenbau, mäßig kräftiger Muskulatur, in gutem Ernährungszustande, keine ausgesprochenen Zeichen von Senilität. L. Auge: Leucoma adhaerens, Coloboma artificiale nach oben innen. R. Auge: Glaucoma chronicum absolutum, Tn \pm O, Konjunktiva normal. Entnahme von Bindehautsekret zur Beimpfung von zwei Wertheim agarröhrchen, auf denen am 29. IV. Kolonien ausschließlich von Staphylokokken und Xerosebazillen zur Entwicklung gelangt sind.

Impfung des rechten Konjunktivalsackes am 28. IV. (vgl. oben) Okklusivverband des linken Auges, welches entsprechend von der Infektion andauernd verschont bleibt.

29. IV. rechts: Reichlich molkiges Sekret, Lidhaut leicht gerötet und geschwellt. — Es entwickelt sich nunmehr das klinische Bild einer zeitweilig in akutester Form verlaufenden und erst gegen Ende Juni völlig beseitigten Gonoblennorrhoe, deren einzelne Phasen zu beschreiben bei der allgemeinen Bekanntheit dieser Affektion sich erübrigt. Auch das mikroskopische Sekret- und Abstrichbild bot bis zu etwa Mitte Mai nichts Besonderes, das über den Rahmen des Bekannten hinausginge. Hervorzuheben ist indessen, daß in der ersten Zeit des Bestehens bis etwa gegen Ende des ersten Drittels des Monats Mai von einer Ansiedlung der Gonokokken innerhalb der Epithelzellen sich mit Sicherheit nichts nachweisen ließ; es war nur das bekannte Bewachsen sein — zum Teil in Form eines dichten Rasens — der einzelnen Außenflächen der Epithelzellen zu konstatieren. Oder es handelt sich — in der Anfangszeit — im Sekretabstrich um größtenteils abgestorbene, mehr oder weniger unfärbbare Epithelzellen ohne Einschlüsse von Gonokokken. Verf. möchte daher annehmen, daß sich erst im späteren Verlauf auf Grund von Faktoren, deren genauere Natur — Abschwächung der Virulenz oder Ausbildung einer höheren Zellresistenz (der Epithelzellen), bzw. einer mehr oder weniger vollständigen lokalen Zellimmunität des Epithellagers, etwa im Sinne von Bumm (vgl. oben), oder beides — erst noch festzustellen sein wird, ein Verträglichkeitsverhältnis zwischen Epithelzellen und Gonokokken herausbildet, auf Grund dessen sich die Keime in der Epithelzelle einnisten können, ohne daß es unmittelbar oder überhaupt zu einer Zerstörung der letzteren kommt.

Wir kommen damit auf das Thema der sogenannten Organimmunität zu

sprechen ein Gebiet, dessen Erschließung schwer verständlicherweise bisher kaum noch in Angriff genommen ist. Die diesbezügliche Sachlage illustriert Wolff-Eisner mit folgenden treffenden Ausführungen ⁶⁷:

„Trotzdem spielen die Organe, wie ich kürzlich nachgewiesen habe, bei der Giftneutralisierung, und zwar sowohl bei der von Toxinen, wie bei der von Endotoxinen, eine große Rolle. Auf diese zelluläre Immunität ist bisher so gut wie garnicht geachtet (vom Verf. gesperrt) worden; an dem Vorhandensein dieser Organimmunität zur Neutralisierung von Giftstoffen kann aber gar kein Zweifel bestehen, und es wird dies Aufgabe der künftigen Forschung sein, diese Bedeutung der Organimmunität in ihrem ganzen Umfange klarzustellen.“

Verf. möchte sich nun die Sachlage in folgender Weise vorstellen: In den Anfangsstadien akutester Erkrankung erliegt die Epithelzelle den Einflüssen der Giftstoffe, die von den interzellulär in das Epithellager eingedrungenen und auf den Außenflächen der Epithelzellen wuchernden Gonokokken, durch deren Zerfall, ausgehen. Man bekommt daher zu dieser Zeit entweder nur an der Außenfläche bewachsene oder abgestorbene Epithelzellen zu sehen. Weiterhin kommt es jedoch innerhalb der Epithelzellen zur Bildung von (Ersatz)-Rezeptoren, die teils nach außen ausgeschieden, teils im Innern der Zelle aufgespeichert werden. Das hat zur Folge, einmal, daß die Giftstoffe der Gonokokkenleiber durch Rezeptorenbindung neutralisiert werden, auf der anderen Seite, daß nicht nur eine Abtötung der Epithelzellen durch die durch die Zellwände diffundierenden Bakterienendotoxine, sondern auch deren (deren Epithelzellen) Paralyse unterbleibt. Letzteres hat die intraplasmatische Aufnahme der Keime zur Folge, worauf nun der Kampf von seiten der Epithelzelle mit Hilfe ihrer sessil gebliebenen Rezeptoren im Innern ihres Zelleibes fortgesetzt wird, mit dem Resultat entweder der wechselseitigen Vernichtung, oder der gegenseitigen Ausgleichung und Anpassung. Im letzteren Falle auf der einen Seite sogar eine Hypertrophie der Epithelzelle ermöglichend, auf der anderen zu intraepitheliale Parasitieren und Wuchern von — durch bakteriolytische Einflüsse — modifizierten Keimformen führend.

Ein solches Beispiel zeigt nun, den Übergang in die intraepitheliale Wachstumsweise markierend, die Abbildung (Fig. 6 Taf. II) eines nach Giemsa gefärbten Abstrichpräparates vom 16. V., bisher noch nicht öffentlich demonstriert oder abgebildet. Wir bemerken hier einen größtenteils scharf begrenzten Einschlußkörper, welcher dem Kern kappenförmig aufsitzt, und fast durchweg aus wohl erhaltenen und sich in normaler Weise färbenden Gonokokken zusammengesetzt ist. Präparat wie Abbildung erbringen in eindeutigster Weise den Beweis der Tatsache der intraepithelialen Wucherung und Kolonien- bzw. Zoogloeeenbildung seitens der aufgenommenen Gonokokken. Bei der Unbekanntheit derartiger Bilder würde man, wenn nicht die allenthalben im Sekret zerstreuten Gonokokken auf den wahren Sachverhalt in

bestimmtester Form hinweisen würden, vielleicht auch hier noch das Vorliegen von Sekretgranula oder von pathologischen Degenerationsprodukten, oder von irgendwelchen hypothetischen Parasiten protistischer Natur annehmen. Allen solchen Zweifeln und Annahmen ist hier bei der Genese des Falles und bei der Klarheit, die hier aus Präparat und wahrheitsgetreuer Abbildung spricht, jeder Boden entzogen. In höchst bemerkenswerter Weise finden wir auch bereits hier, wo es sich noch um Keime von morphologisch vollkommen normalem Habitus handelt — von einigen zerstreuten Keimen abgesehen —, das Bild des fast allseitig nach außen abgeschlossenen scharf begrenzten Einschußkörpers — hier in der Form der bekannten Kernkappe — wie er in gleichartig scharf begrenzter Erscheinung bei vorgeschrittener Involvierung, jedoch alsdann zusammengesetzt durch die entsprechenden involvierenden Keimelemente, in verschiedenartiger Form wiederkehrt.

In weniger scharf umrissener Begrenzung sind auf den Abbildungen Fig. 7 u. 8, Taf. II, zwei weitere Einschußkörper (Präparate vom 16. V. 10) dargestellt; Fig. 7 wiederum in Form einer Kernkappe, auf Fig. 8 ebenfalls in einer solchen, die sich jedoch ringartig um den Kern herumschiebt. An diesen Einschlüssen ist jedoch bereits das Einsetzen der Involution an den sie zusammensetzenden Elementen sowie eine stärkere Schleimproduktion seitens derselben zu bemerken, welche die Kolonie zu einer zusammenhängenden Masse hat zusammenbacken lassen. Die Involution kennzeichnet sich hier durch eine deutliche Verkleinerung der Formen — es ist deshalb, um sie markanter zum Ausdruck zu bringen, für die Wiedergabe eine etwas schwächere Vergrößerung gewählt — sowie dadurch, daß die einzelnen Keime nicht mehr die ausgesprochene blauviolette Färbung zeigen, sondern einzelne von ihnen — wie ganz vereinzelt auch bei der Abbildung auf Figur 6 — sogar bereits eine direkt rotviolette Färbung — vgl. die bereits mehrfach zitierte (von B o r d e t t beschriebene) sogenannte Eosinophilie phagozytierter Keime — angenommen haben.

Nicht immer sind indessen die intraepithelial eingeschlossenen Keime von vornherein in Form geschlossener Verbände anzutreffen. Einen solchen Fall regellos in der Zelle disseminierter, in Zellkavernen eingeschlossener kleiner Keimgruppen, die sich aus in verschiedenem Grade und in verschiedener Form involvierten Keimen zusammensetzen, demonstriert die Abbildung Fig. 9, Taf. II.

Zunächst bemerkt man einzelne Gonokokken, die morphologisch noch keine Abweichung vom normalen Habitus erkennen lassen. Daneben sind jedoch in der Epithelzelle auch Gruppen wahrzunehmen, deren Komponenten zweifellos bereits als Mikrogonokokken anzusprechen sind. Vor allen Dingen ist jedoch hinzuweisen auf den instruktiven Befund von mehreren Zellkavernen, die ausschließlich mit je einem Paar zierlicher Hanteln ausgefüllt sind.

Angesichts solcher Befunde dürfte es eigentlich keiner weiteren Beweise bedürfen für die beiden einfachen Tatsachen, einmal, daß das der Gonokokken überhaupt eines intraepithelialen Parasitismus fähig ist — bekanntlich hat T h e o -

bald Smith (Antrittsrede als Rooseveltprofessor, Oktober 1911) dasselbe auch für den Meningokokkus behauptet, was in Anbetracht der nahen Verwandtschaft dieses Keimes mit dem Gonokokkus, ferner mit Rücksicht auf die unmittelbare Abkunft der nervösen Zellen des Zentralnervensystems von dem Epithelialgewebe und schließlich in Hinsicht auf die seit langem anerkannte Befähigung der Nervenzelle zur Betätigung phagozytärer Funktionen (vgl. oben) von größter Bedeutung erscheint (vgl. auch S. 262—264), insofern, als hieraus die Parallelität der Erscheinungen ersichtlich wird, und der Parasitismus des Gonokokkus in Schleimhautepithelien seines Charakters als eines vereinzelt dastehenden Vorkommnisses entkleidet wird, sodann für die weitere Tatsache, daß er dortselbst unter dem Einfluß phagozytärer bzw. bakteriolytischer Kräfte die genau gleichen, vorstehend eingehend beschriebenen Involutionsformen bildet, wie bei der künstlichen Kultivierung.

Daß nun die unter den Bedingungen intraepithelialen Parasitierens zustande kommenden Involutionsformen auch wiederum, genau wie die normalen Keime, geschlossene zoogloeenmäßige Einschlußkörper formieren können, deren Deutung bei der bisherigen Unbekanntschaft mit den hier in Betracht kommenden Dingen und mit dem Zusammenhange der sich an ihnen abspielenden Erscheinungen die größte Schwierigkeit bereitete, und die entsprechend als durchaus eigen- und fremdartige Gebilde imponierten, wird schließlich durch die Abbildung Fig. 10 auf Taf. II bewiesen. Das zugehörige Präparat entstammt einem am 12. V. 10 entnommenen Epithelabstrich von der Conjunctiva tarsi des Unterlides. Man erkennt hier vor allem einen großen, zu einer kugligen Zoogloeenmasse sich mit scharfen Grenzen allseitig abrundenden, den Kern einschließenden Einschlußkörper, der fast ausschließlich aus involvierten Keimelementen (Mikrogonokokken und Hanteln) zusammengesetzt ist. Die Dissoziation der einzelnen Mikrogonokokken geht hier so weit, daß auch isolierte Einzelkugeln innerhalb eines Hofes von schleimartiger Substanz, und damit Bildungen zur Beobachtung gelangten, die lebhaft an die Erscheinung gewisser — allerdings allenthalben erheblich größerer — protistischer Lebewesen erinnern, ohne natürlich auch nur im entferntesten mit ihnen etwas zu tun zu haben. Das eigentlich Wertvolle dieses Befundes scheint jedoch, abgesehen von dem Befund an sich und der hiermit erwiesenen Möglichkeit, ihn durch Verimpfung normaler Gonokokken experimentell zu erzeugen, darin zu liegen, daß der Einschlußkörper außer seiner Zusammensetzung aus involvierten Formen auch noch eine Anzahl normaler Gonokokken, — die sich auch noch anderweitig zerstreut im Protoplasma der Epithelzelle befinden — eingeschlossen enthält, damit das genetische Zusammenhangsverhältnis bzw. die einheitliche Natur der Einschlußelemente als verschiedener Erscheinungsformen eines, und zwar ein und desselben bakteriellen Keimes unzweideutig erweisend, vgl. das entsprechende Gonokokkenkulturbild in einer früheren Arbeit des Verf. (², Taf. I, Fig. 2). Gerade der Umstand, daß hier noch völlig normale Gonokokken mit involvierten Formen in ein und demselben

geschlossenen Einschlußkörper vereint angetroffen werden, im Verein mit der sich zwingend daraus ergebenden Notwendigkeit, auf ein genetisches Konnexverhältnis zwischen beiden Komponenten rückschließen zu müssen, erscheint geeignet, diesem Befund eine Beweiskraft von weitgehendster Tragweite zu verleihen.

Unerwarteterweise ist Verf. sodann auch noch auf Befunde gestoßen, welche — dank der verwendeten G i e m s a - Färbung — dartun, daß auch in den neutrophilen Leukozyten, den Phagozyten κατ' ἐξοχὴν sich die gleichen Vorgänge an den intrazellulär aufgenommenen Gonokokken abspielen. Die betreffenden Vorgänge illustriert die Abbildung Fig. 11 auf Taf. II. Man erkennt hier im Zytoplasma des untersten Leukozyten drei verschiedene Erscheinungsformen des Gonokokkus: 1. als normal gestaltete, normal gefärbte Gonokokken, 2. als normal gestaltete Semmelkokken, die sich jedoch zum Unterschiede von den Elementen ad 1 rot gefärbt haben („Eosinophilie“ B o r d e t s), 3. außerordentlich zierliche und distinkt dargestellte Mikrogonokokken und Hanteln.

Sorgfältige Fixierung, exakte Färbung und absolut verzeichnungsfreie Systeme gehören zu den unbedingten Voraussetzungen für die Eruierung derartiger Befunde. Immerhin ist es Verf. trotz zahlloser Sekretuntersuchungen bisher nur außerordentlich selten möglich gewesen, die prinzipiell wesentlichen Übergangsstadien intraleukozytärer Involvierung in ihrer Gesamtheit innerhalb eines einzigen Leukozyten abzufangen. Der Wert solcher Feststellungen liegt darin, daß sie eine Einsicht in die Vorgänge des „Werdens“ verschaffen, und daß erst damit hier, wie so oft, eine Verständnis und richtige Deutung für die häufig sonst rätselhafte Natur des „Gewordenen“, bzw. bereits Fertigen gewonnen wird.

Denn es dürfte klar sein, daß man beim Auffinden von Leukozyten, in denen bereits alle eingeschlossenen Gonokokken die Metamorphose in Mikrogonokokken vollzogen haben, bei dem bisherigen Standpunkt unserer Kenntnisse und ohne Vorkenntnis der hier gegebenen Versuchsgrundlagen, derartige Einschlüsse unweigerlich und unfehlbar als undefinierbare „Granulationen“, als Sekretgranula, indifferente Eiweißkörnchen, oder dergl. ansprechen würde und höchst wahrscheinlich gar nicht auf den Gedanken kommen würde, in diesen unscheinbaren roten Kügelchen infektiöses Material bakterieller Natur zu erblicken. Es ist hiernach auch völlig verständlich, daß die Pathologie des Blutes eine derartige Deutung kleinster, keinerlei Herkunftsbeziehungen verratender, rundlicher Körnchen bisher noch in keinerlei Erwägung gezogen hat, obwohl die zuerst von B o r d e t beobachtete eigenartig modifizierte Farbreaktion phagozytierter Bakterien darauf hinweisen mußte, und obwohl eine derartige Deutung in erster Linie geeignet und berufen erscheint, das über der Ätiologie zahlreicher Blutkrankheiten bisher undurchdringlich gebreitete Dunkel aufzuhellen.

Gewiß erscheinen die Leistungen der modernen Hämatozytologie (Ehrlich, Arnold, Türk, Schleip, Maximow, Grawitz, Unna, Schridde, Benecke, Michaelis, Pappenheim u. a.) im höchsten Grade bewundernswert, und sind insbesondere die Versuche von Pappenheim, die von ihm aufgestellten 49 Arten von weißen

Blutzellen in ein System zu bringen vom Standpunkt morphologischer und ontogenetischer Registrierungsinteressen dankbar zu begrüßen. Sie bedürfen jedoch dringend der Ergänzung durch eine Aufklärung der näheren Kultur der so verschiedenartigen Einschlüsse, insbesondere der weißen Blutzellen. Wir lernen nun hier in der so eigenartigen Erscheinung involvierter bakterieller Keime ein neues Element kennen, welches nach seiner Größenordnung — unter Berücksichtigung der für die Mikroformen hinsichtlich der Größe bestehenden Schwankungsbreite — und nach seinem morphologischen Verhalten keinerlei Unterschiede aufweist gegenüber den Einzelementen gewisser „leukozytärer Granulationen“, von letzteren jedoch in praktischer Hinsicht sehr wesentlich darin differiert, daß hinsichtlich seiner speziellen Natur keinerlei Zweifel mehr obwaltet, seine Eigenschaft vielmehr als diejenige einer infektiösen Noxe, deren morphologisch und mikrochemisch eigenartiger Habitus auf eine Involvierung bakterieller Keime zurückzuführen ist, nunmehr ohne weiteres feststeht. Verfasser muß es sich versagen, auf die aussichtsreichen Perspektiven, die sich hieraus insbesondere für die Frage der Pathogenese gewisser Blutkrankheiten eröffnen, näher einzugehen.

Den vorstehend mitgeteilten und an der Hand naturgetreuer Abbildungen veranschaulichten Ergebnissen gegenüber — darin bestehend, daß es mit der experimentell bewirkten, isolierten Ansiedlung des Gonokokkus auf der menschlichen Konjunktiva möglich gewesen ist, alle Phasen der intraepithelialen und intraleukozytären Involutionismetamorphose des Gonokokkus und die hierbei sich vollziehende Entwicklung eigenartiger Einschußkörper an lückenfreien Übergangsbildern zu beobachten — erscheint es von relativ untergeordneter Bedeutung, daß es bei dem Impffalle trotz aller auch auf ein derartiges Ziel gerichteten Bestrebungen infolge besonderer äußerer Umstände nicht mehr möglich war, nun auch solche Einschußkörper zu beobachten, die eine Zusammensetzung — unter Ausschluß von normalen Keimformen — lediglich aus involvierten Keim-
elementen aufgewiesen hätten, und zwar auch aus extrem kleinen Mikrogonokokken, wie sie als Endphase der Entwicklung aus den terminalen Reduktionsteilungen hervorgehen und als Resultate künstlicher Kultivierung auf Fig. 1, a—c, Taf. I, abgebildet sind.

Um so mehr, als an der Hand der hieraus sich ergebenden Feststellungen nunmehr über die Natur der die bekannten Zelleinschlüsse formierenden Einzelemente als involvierter bakterieller Keimformen kein Zweifel mehr obwalten kann, und entsprechend nunmehr auch mikroskopische Befunde an pathologischem Sekretmaterial, herrührend von klinisch beobachteten, auf dem Wege der natürlichen Infektion entstandenen Gonorrhoe-fällen, ergänzend herangezogen werden können.

Die klinischen Daten des einen in Budapest beobachteten Ophthalmogonoblenorrhoe-falles sind bereits in einer früheren Arbsit des Verf. (² S. 16, 17) mitgeteilt, ohne daß den damaligen Beschreibungen die entsprechenden Abbildungen beigelegt werden konnten. Es handelte sich, kurz zusammengefaßt, um einen Fall, welcher bei der Aufnahme in die I. Königliche Universitäts-Augenklinik (Hofrat Prof. von Grósz) am 29. I. 1910 linksseitig das typische Bild einer frischen Ophthalmoblenorrhoe darbot. Sekretausstrichpräparate und Epithelabstriche ergaben das überaus massenhafte Vorkommen typischer Gonokokken

auf den Epithelzellen und innerhalb der Neutrophilen. Bezüglich des kulturellen Ergebnisses vergleiche das a. a. O. Gesagte. Von trachomkörperartigen Epithelzeleinschlüssen war keine Spur zu entdecken. Die sehr energisch durchgeführte Behandlung erzielte am 6. II. fast völligen Schwund der Sekretion sowie Keimfreiheit des an Abstrichen untersuchten Epithels. Dagegen waren an diesem Tage (6. II. 10) im Sekret noch mäßig reichlich große Haufen in den Leukozyten intrazellulär eingeschlossener Gonokokken zu finden, von trachomkörperartigen Einschlüssen dagegen auch dieses Mal absolut noch nichts anzutreffen. Aussetzen der Behandlung (auf den in entgegenkommendster Weise berücksichtigten Wunsch des Verf.).

Die am 12. II. 10 erneute Untersuchung ergab nun das — jetzt nicht mehr überraschende — Resultat, daß bei völligem Fehlen der normalen Gonokokken überaus reichliche trachomkörperartige Einschlüsse in den Epithelzellen nachzuweisen waren. Bezüglich des weiteren Verlaufes, insbesondere bezüglich des schließlich völligen Verschwindens auch der Zeleinschlüsse vergleiche das anderweitig Ausgeführte.

Einer dieser zweifellos typischen Einschlüsse ist auf Fig. 12 bei d abgebildet; feinste rote Kügelchen innerhalb einer blauviolett gefärbten Hüllmasse. Die zweite Abbildung (b) derselben Figur ist aufgenommen einmal wegen der ungewöhnlichen Form des Epithelzeleinschlusses. Es ist zugegeben, daß man ohne das gesamte Ensemble des mikroskopischen Bildes, ohne die Möglichkeit des Vergleiches der Einzelelemente nach Größe, Gestalt und Färbbarkeit mit den identischen Einzelelementen anderer typischer Zeleinschlüsse und ohne Kenntnis der von mir als Mikrogonokokken bezeichneten Involutionsformen des Gonokokkus wohl an alles andere eher denken würde, wie an eine Zoogloea, zusammengesetzt aus Mikrogonokokken, — etwa an Sekretgranula, an mikrochemisch differente Abbauprodukte des Zytoplasmas, an Körnchenbildungen, wie sie M a x i m o w als Einschlüsse der Polyblasten beschrieben hat. Die angeführten Vergleichs- und sonstigen Anhaltsmomente beheben indessen jeden Zweifel. Eine genauere Untersuchung mit stark auflösenden und genau eingestellten Systemen ergibt auch hier, daß es sich in Wirklichkeit um kleinste, r o t (nach G i e m s a) gefärbte Kügelchen handelt, die nur deshalb und an solchen Stellen mehr rotviolett erscheinen, weil, bzw. wo dieselben durch eine blauviolett gefärbte Hülle durchschimmern. — Eben wegen dieser abweichenden Form ist es wichtig, auch solche Bilder zu kennen. — Von noch größerem Interesse erscheint es jedoch, daß das Zytoplasma der bei b abgebildeten Epithelzelle diffus durchsetzt ist von zahlreichen Einzelgruppen von Mikrogonokokken — innerhalb lichter Höfe. Einzelne derselben scheinen lytischen Einflüssen von seiten des Zytoplasmas definitiv zu unterliegen und entsprechend aufzuquellen und undeutlich zu werden. Man gewinnt nun den Eindruck, daß, wenn im Gegensatz zu den vorgenannten Gruppen andere Gruppen der L y s e nicht anheimfallen, sich vielmehr den Abwehrvorrichtungen des lebenden Protoplasmas gegenüber symbiotisch anpassen und entsprechend sich

auffrischend ihre Lebens- und Vermehrungsfähigkeit konservieren, alsdann die vorbeschriebene Zoogloea entsteht, die dann, entsprechend von einem derart befähigten Wucherungszentrum ihren Ausgang nehmend und sich nach allen Richtungen ausbreitend, naturgemäß eine kugelförmig abgeschlossene Gestalt gewinnen muß, wofern nicht widerstandsfähige Hindernisse (Kernmembran) eine Modifizierung der Form des Gesamtgebildes bedingen oder durch Konfluieren mehrerer Wucherungszonen ganz unregelmäßig gestaltete Formgebilde zustande kommen.

Die analogen Verhältnisse bei einem in Triest beobachteten Fall von Vulvovaginitis gonoblennorrhoea — kompliziert mit sekundärer Konjunktivalblennorrhoe — demonstriert die Abbildung Fig. 13, Taf. III. Es handelte sich um ein 6jähriges stupriertes Mädchen, welches am 10. IV. 10 infiziert war. Die Abbildung gibt eine durch Epithelabstrich vom Scheideneingange gewonnene Epithelzelle wieder (Giemsa färbung). Abgesehen von einzelnen, auch sonst im Sekret, und zwar massenhaft, vorhandenen Gonokokken, bemerkt man in der Epithelzelle neben zahlreichen allerfeinsten, kaum färbbaren Körnchen, über deren Natur nichts ausgesagt sein soll, einen durch eine besondere Hülle zusammengefaßten eiförmigen Einschußkörper, in welchen zahlreiche distinkt dargestellte, rotgefärbte und in der Regel von einem lichten Hof umgebene Doppelkugeln eingebettet sind. Ich stehe nicht an, auch diesen Befund im Sinne eines Zellparasitismus, bedingt durch involvierte Abkömmlinge der ursprünglich infizierenden Keimart, zu deuten.

Der Eindruck und die Auffassung betreffend die innerhalb der epithelialen Zellelemente sich abspielenden Vorgänge, wie sie vorstehend im einzelnen dargelegt und mit den entsprechenden Abbildungen illustriert sind, gestalten sich demnach bei ihrer Zusammenfassung in folgender Weise:

Zunächst handelt es sich bei der intraepithelialen Aufnahme darum, daß regellos an den verschiedensten Stellen des Zytoplasma lebensfähiges Keimmaterial entweder als Einzelkokken oder in Form kleiner Gruppen solcher aufgenommen wird.

Die größte Zahl der derart disseminiert im Protoplasma verteilten Keime unterliegt hier — von den durch Schwankungen der lokalen Zellimmunitätsverhältnisse bedingten Abweichungen kann mit Rücksicht auf die hier beabsichtigte generelle Darstellungsweise abgesehen werden — nach und nach der vollständigen Lyse; die Konturen werden unter Aufquellung undeutlich, die Färbung wird schlechter, geht bei Verwendung von Methylenblau-eosin-gemischen in Rot über, wird jedoch auch in dieser Tönung allmählich blasser, und schließlich ist von der großen Mehrzahl der Keime überhaupt nichts mehr wahrzunehmen; gelegentlich bleibt jedoch an einer oder mehreren Stellen des Zellprotoplasma die Bakteriolyse eine unvollständige; die Keime nehmen zwar Involutionsformen an, behalten aber deutlichere schärfere Konturierung und kräftigere Färbbarkeit. Diese von der allgemeinen intraepithelialen Bakteriolyse verschont bleibenden Elemente sind

es nun, die zum Ausgangspunkt und Keimzentrum einer neuen, aus sich heraus wuchernden Generation von involvierten Keimformen werden.

Diesem von einem, oder einigen wenigen — erhalten gebliebenen — Keim-exemplaren ausgehenden Entstehen entsprechend, sowie entsprechend der nach allen Seiten gleichmäßig erfolgenden Wucherung hat die Bakterienzoogloea im allgemeinen Kugelgestalt. Ihre expansive Wachstumstendenz hat nun entweder eine Eindellung des Kernes zur Folge, oder es erweist sich — nach Art der bekannten Vorgänge beim Ostereiertippen — die Kernmasse als der weniger nachgiebige Teil, es wird umgekehrt die Keimzoogloea eingestellt, und es entsteht eine Kernkappe.

Gelegentlich entstehen jedoch durch Konfluieren mehrerer kleinerer, im Zellprotoplasma disseminierter Wucherungsherde völlig andersgeformte, atypische Formen der Einschlußkörper, deren Deutung auch insofern erschwert sein kann, als dieselben bisweilen in ihrer Nachbarschaft noch mehrfach Gruppen bereits mehr oder weniger vollständig bakteriolyzierter Keime aufweisen können (vgl. Fig. 12 b), so daß das Bild eines geschlossenen Einschlußkörpers nicht zustande kommt, dasselbe vielmehr verwischt erscheint. Das gleichzeitige Vorhandensein von mehr oder weniger zahlreichen typischen Einschlußkörpern und die sonstigen Anhalts- und Vergleichsmomente sichern indessen auch in diesen Fällen die Erkenntnis ihrer wahren Natur, so daß das Vorkommen derartiger atypischer Formen an der vorstehend niedergelegten Gesamtauffassung über die Entstehungsweise der intraepithelialen bakteriellen Einschlußkörper nichts ändert.

Hinsichtlich der Konsequenzen, die sich nach den Anschauungen des Verf. aus dem Vorhandensein und Bestehen mehr oder weniger zahlreicher intraepithelial eingeschlossener Wucherungsherde bakterieller Keime, welche trotz ihrer — unter dem Einfluß intrazellulär auf sie einwirkender bakteriolytischer Faktoren erfolgten — morphologischen Desorganisation ihre Lebens- und Vermehrungsfähigkeit konserviert haben — in dem Maße, daß sie unabhängig von ihrer intrazellulären Einschließung innerhalb ihrer Wirtszelle zur Produktion selbständiger, umfangreicher proliferativer Keimverbände befähigt sind —, für die Pathogenese gewisser Schleimhauterkrankungen ergeben, sei auf das bereits auf S. 270—271 Gesagte verwiesen.

L i t e r a t u r.

1. Herzog, H., Über die Natur des Trachomerregers. D. med. Wschr. 1910, Nr. 23.
- 2. Derselbe, Über die Natur und Herkunft des Trachomerregers usw., Monographie. Wien (Urban und Schwarzenberg) 1910.
- 3. Derselbe, Über die Natur des Trachomerregers. D. med. Wschr. 1910, Nr. 42.
- 4. Derselbe, Über die Ätiologie des Trachoms. Bericht über die XXXVI. Vers. d. Ophth.-Ges. Heidelberg 1910. (Wiesbaden, Bergmann 1911.)
- 5. Halberstädter und v. Pro w a z e k, Arb. Kaiserl. Gesundheitsamt 1907, Bd. 26, H. 4.
- 6. B u m m, E., Die gonorrhoeischen Erkrankungen der weibl. Harn- und Geschlechtsorgane. Veits Handbuch d. Gynäkologie. Wiesbaden 1897, S. 433.
- 7. Král, Einfache Methode für die Isolierung d. Gonokokkus. Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1897, 28.
- 8. Richter, P., Langdauernde Incubation bei Blennorrhoe, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 24.
- 9. Finger, E., Blennorrhoe der Sexualorgane, V. Aufl., Wien 1901.
- 10. J a d a s s o h n, J., Über Immunität und Super-

infektion bei chronischer Gonorrhoe. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 43, 1898. — Wertheim, E., Zur Frage von der Rezidive und Übertragbarkeit der Gonorrhoe. Wiener klin. Wschr. 1894. — 12. Scholtz, W., Antwort auf die Erwiderung von Leven. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 56, 1901. — 13. Wertheim, E., Die ascendierende Gonorrhoe beim Weibe. Arch. f. Gyn. Bd. 42, 1. H., 1892. — 14. Derselbe, Der Gonokokkus auf künstlichen Nährböden. Verh. d. Ges. D. Naturf. u. Ärzte zu München 1899, Bericht, Leipzig, II. T., 2. H., 1900. — 15. Finger, E., Beiträge zur Biologie des Gonokokkus und zur path. Anatomie des gonorrh. Prozesses. Ztbl. f. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, Bd. 5, 1894. — 16. Neisser, A., Der heutige Stand der Gonorrhoefrage. Ber. d. 68. Vers. d. Ges. D. Naturf. u. Ärzte, Frankfurt a. M., 1896, D. med. Wschr., Ver.-Beil. S. 197. — 17. Sängner, Verh. d. Ges. D. Naturf. u. Ärzte, Frankfurt a. M., 1896, S. 177. — 18. Touton, K., Der Gonokokkus und seine Beziehungen zu den blennorrhoidischen Prozessen. Berl. kl. Wschr., 31. Jahrg., 1894. — 19. Flügge, C., Die Mikroorganismen. 7. Aufl. Leipzig 1896, S. 125. — 20. Bröse, K., Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der weiblichen Gonorrhoe. D. med. Wschr., 1894, 16, 17, 18. — 21. Levaditi, C., Phagozytose und Opsonine. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch. von Kraus und Levaditi, 1. Erg.-Bd. 1911, S. 173. — 22. Neufeld und Ungermann, Kraus und Levaditi, 1. Erg.-Bd. 1911, S. 126. — 23. Deutsch und Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903, S. 59. — 24. Levaditi, C., Über Phagozytose, Kraus und Levaditi, Hdb. Bd. 2, 1909, S. 281. — 25. Leber, A. und v. Prowazek, S.: Weitere Untersuchungen über die Augenkrankheiten in der Südsee. Berl. klin. Wschr. 1911, Nr. 39, S. 10. — 26. Retterer, E., Sur la cicatrisation des plaies de la cornée. Journ. de l'anatomie et de la physiologie, ref. Ztbl. f. Anat., Bd. 1, 1904, S. 13. — 27. Salzer, F., Über die Regeneration der Hornhaut, Bericht d. Vers. d. Ophthalmolog. Ges., Heidelberg 1910. Wiesbaden 1911, S. 246. — 28. Herzog, H., Über eine neue Methode zur Schnellfärbung und Kontrastfärbung der Trachomkörper im Schnittpräparat. v. Graefes Arch., Bd. 74, 1910. — 29. Herz, Über die Lagerung der Gonokokken in gonorrhoidischen Sekreten. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 56, 1. H., 1901. — 30. Bockhart, M., Beiträge zur Ätiologie u. Pathologie des Harnröhrentrippers. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 15, 1883. — 31. Heller, Über einen Fall reiner Gonokokkenzystitis. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 56, 1901. — 32. Ullmann, K., Zur Frage der präventiven, abortiven und Frühbehandlung des akuten Harnröhrentrippers. Wien. med. Bl. 1897, Nr. 43–46. — Bumm, E., Beiträge zur Kenntnis der Gonorrhoe der weiblichen Genitalien. Arch. f. Gyn., Bd. 23, 1884. — 34. Derselbe, Der Mikroorganismus der gonorrhoidischen Schleimhauterkrankungen. Wiesbaden 1885, S. 113. — 35. Levaditi, C., Über Phagozytose, Kraus und Levaditi, Bd. 2, S. 317 u. S. 327. — 36. Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901, Masson. — 37. Neufeld, Über eine spezifische bakteriolytische Wirkung der Galle. Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 34, 1900, S. 455. — 38. Fornet, Über die Bakteriozidie der Galle. Arch. f. Hyg., Bd. 60, S. 134. — 39. Kruse, W., Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910, S. 30. — 40. Drobny, Über die Abhängigkeit des Verlaufs der Urethritis von der Lokalisation der Gonokokken. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 46, 1898. — 41. Bumm, E., Die Phagozytose und der Gonokokkus. Vortr. i. d. physik. mediz. Ges. Würzburg 1888. — 42. Herzog, H., Über die Ätiologie des Trachoms. Szemészet Ophthalmologia, Budapest 1909. — 43. v. Prowazek, S., Die Chlamydozoen als intrazelluläre, symbiotische Krankheitserreger. Ergebn. d. wissensch. Med., Leipzig 1910. — 44. Finger, Ghon und Schlagenhauer, Beiträge zur Biologie des Gonokokkus und zur pathologischen Anatomie des gonorrhoidischen Prozesses. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 28, 1894. — 45. Nicolaysen, Pathogenität und Giftigkeit des Gonokokkus. Ztbl. f. Bakt. 1897. — 46. de Christmas, Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. Annal. d. l'Inst. Pasteur, 1899 und 1900. — 47. v. Wassermann, Über Gonokokkenkultur und Gonokokkengift. Berl. klin. Wschr. 1879 und Ztschr. f. Hygiene 1898. — 48. Grósz und Kraus, Bakteriologische Studien über den Gonokokkus. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 45, S. 329. — 49. Scholtz, W., Beiträge zur Biologie des Gonokokkus. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 49, 1899. — 50. v. Krystallowicz, Janets Irrigationen in der Therapie der Gonorrhoe. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 42, 1898. — 51. Halberstädter, L., Entsteht der Trachomerreger durch Mutation des Gonokokkus. Berl. klin. Wschr. 1910, Nr. 32, S. 1496. — 52. Schreiber, Zur Ätiologie der Schweinepest. Berl. Tierärztl. Wschr. 1897, Nr. 18. — 53. Lourens, Untersuchungen über die Filtrierbarkeit der Schweinepestbazillen. Ztbl. f. Bakt. 1907. — 54. v. Baumgarten, P., Lehrbuch der pathog. Mikroorganismen. Leipzig 1911. — 55. Casagrandi, Zur Ätiologie der Menschenpocken. Ztbl. f. Bakt., Orig.-Bd. 57, H. 5. — 56. Metschnikoff, Virch. Arch. 1884, Bd. 96, S. 465. — Marchand, Archiv de Méd. expérimentale 1898, Nr. 2. — 58. Mesnil, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1895, Tome IX, pag. 301. — 59. Heymann, Br., Über die „Trachomkörperchen“. D. med. Wschr., Nr. 39, 1909. — 60. Halberstädter, L. und v. Prowazek, S., Über die Bedeutung der Chlamydozoen bei Trachom und Blennorrhoe. Berl. klin. Wschr. 1910, Nr. 15. — 61.

Axenfeld, Th., Bakteriologie in der Augenheilkunde. Jena. — 62. Mayer, G., Ref. Ztbl. f. Bakt., Referate, 1910, S. 281 ff. — 63. Heller, J., Über experimentelle Blennorrhoe im Auge neugeborener Kaninchen, sowie Erfahrungen über die Kultur des Gonokokkus. Charité-Annalen, Jahrg. 21. — 64. Heymann, Br., Mikroskopische und experimentelle Studien über die Fundorte der v. Prowazek-Halberstädterschen Körperchen. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F., Bd. 11, 1911. — 65. Blaha, Ed., Ansteckender Scheidenkatarrh der Rinder und Trachomkörperchen, bzw. Prowazeksche Körper (Chlamydozoen) bei denselben. Berl. tierärztl. Wschr. 1909, Nr. 48. — 66. Botteri, A., Klinische experimentelle und mikroskopische Studien über Trachom, Einschlußblennorrhoe und Frühjahrskatarrh. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F., Bd. 13, 1912, Juniheft. — 67. Wolff-Eisner, A., Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik. Jena 1910, S. 17. — 68. Leggab, G. S., A case of cerebro-spinalmeningitis complicating gonorrhoea treated by antikamnia. Lancet 1896, 257. — 69. Fürbringer, Tödliche Cerebrospinalmeningitis und akute Gonorrhoe. D. med. Wschr. 1896, S. 424. — 70. v. Leyden, E., Über gonorrhoeische Myelitis. Ztschr. f. klin. Med., Jahrg. 21, 1892. — 71. Günther, C., Bakteriologie, 5. Aufl., 1898. — 72. Doerr, Filtrierbares Virus, Bericht über die V. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Dresden. Berl. klin. Wschr. 1911, S. 1447. — 73. Kraus, R., Methode der Schutzimpfung gegen Lyssa. Kraus und Levaditis Handbuch, Bd. 1, 1908, S. 689. — 74. Heim, L., Lehrbuch der Bakteriologie, 3. Aufl., 1906. — 75. Levaditi, C., Serum gegen Schaffpocken. Kraus und Levaditis Handbuch, Bd. 2. — 76. v. Prowazek, S. und de Beaurepárede Aragao, Untersuchungen über die Variola. Münch. med. Wschr. Nr. 44, 1908. — 77. Schilling, V., Über die feinere Morphologie der Kurloffschen Körper des Meerschweinchens und ihre Ähnlichkeit mit Chlamydozoeneinschlüssen. Ztbl. f. Bakt., Orig.-Bd. 58, H. 4, 1911. — 78. Verderame, Ph. und Weckers, L., Experimentelle Untersuchungen über die bakteriolytische Wirkung der Galle und ihrer Salze usw. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F., Bd. 6, 1898, S. 289. — 79. Ficker, M., zit. nach Kruse, Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910, S. 17. — 80. Löhlein, W., Über die Einwirkung gallensaurer Salze auf Gonokokken. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F., Bd. 6, 1908. — 80. Derselbe, Über die Einwirkung gallensaurer Salze auf Gonokokken und gonokokkenhaltiges Bindehautsekret. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F., Bd. 8, 1909. — 82. Lindner, K., Über die Natur des Trachomerregers. D. med. Wschr., Nr. 28, 1910. — 83. Herzog, H., Erwiderung auf die Bemerkung Lindners. D. med. Wschr., Nr. 33, 1910. — 84. Davis, Philadelphia medical Times, Vol. 1, p. 23 (Überimpfbarkeit des Gonokokkus auf Katzen), ref. in Schmidts Jahrbücher, Bd. 154. — 85. Martin, Ztschr. f. Geburtsh., Bd. 26., 1. H., 1893. — 86. Leber, Th., Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891. — 87. Weichselbaum, A., Meningokokken, Handbuch v. Kolle u. Wassermann, Bd. 3, 1903. — 88. Paschen, E., Über den Erreger der Variolavakzine. Handbuch von Kraus und Levaditi, I. Erg.-Bd., Jena 1911, S. 512. — 89. Volpino, G., Corpuscoli mobili specifici dell' infezione vaccinica nell' epitelio corneale, Rivista d'igiene e di Sanita publica, 1907, A. XVIII. — 90. v. Prowazek, Untersuchungen über den Erreger der Vakzine. I. Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1905, Bd. 22, H. 3.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

- Fig. 1. a—c) Mikroformen des Gonokokkus. a) 5 Wochen lang auf Wertheimagar fortgezüchtete Reinkultur, Ausstrich nach Giemsa gefärbt, Vergr. Zeiss' Apochromat 1,5 mm, Komp.-Okul. 6. Rasen von Mikrogonokokken; bei h Hantelformen, Doppelhanteln, teils parallel gelagert, teils divergierend. b) Dieselbe Kultur überimpft, nach 24stünd. Wachstum. c) Kultur wie b, zweimal weiter überimpft; Kulturbild 24 Stunden nach der zweiten Überimpfung.
- Fig. 2. Variolaerreger nach v. Prowazek, 1000fache Vergr. (wie Fig. 1); a) Hantel.
- Fig. 3. Meningokokken-Reinkultur, aus dem Sekret der infizierten Konjunktiva einer neugeborenen weißen Ratte gezüchtet. Zeiss' Apochr. 1,5 mm, Komp.-Okul. 8 (Vergr. 1334fach). a) Nullformen. b) Riesenformen in Tetradenformation. Giemsa färbung.
- Fig. 4. Gonokokkenreinkultur, 48stündig, Löffler färbung (Methylenblau); Vergr. 1334fach. a) Nullformen, b) Riesenformen in Diploformation.
- Fig. 5. Gonokokkenreinkultur, Eisenhämatoxylinfärbung nach Benda-Heidenhain. Hartnaek 1,18, Okul. 4 (Vergr. 1330fach). a) Normokokken (groß). b) Normokokken (klein). c, c') Mikrogonokokken d) Dieselben schwach gefärbt. e) Hanteln.

Experimentelle Impf-Gonoblennorrhoe der menschlichen Konjunktiva (Triestiner Impffall).
Epithelialabstriche, G i e m s a färbung.

- Fig. 6. Zeiss Apochromat 1,5 mm, Okul. 8 (Vergr. 1334). a) freie Kerne von Neutrophilen. b) freie Gonokokken. c) Epithelzelle. d) Kernkappe, aus Normokokken zusammengesetzt. e) partielle Rotfärbung (beginnende Bakteriolyse).
- Fig. 7. Zeiss Apochr. 1,5 mm, Komp.-Okul. 6 (Vergr. 1000fach). a) Epithelzelle. b) Kernkappe, aus verkleinerten und partiell bakteriolysierten Normokokken bestehend.
- Fig. 8. Vergr. wie bei Fig. 7. a) Epithelzelle. b) Kernkappe, aus verkleinerten und partiell lysierten Keimformen zusammengesetzt, den Kern ringförmig umgreifend.
- Fig. 9. Vergr. 1334fach. a) Epithelzelle. b) Normokokken. c) Partiiell lysierte rotgefärbte Keimformen (Normokokken, Mikrogonokokken), im Protoplasma in Vakuolen eingelagert. d) Doppelhanteln, ebenfalls in Vakuolen eingelagert.
- Fig. 10. Vergr. wie bei Fig. 9. a) Epithelzelle. b) Intraepitheliale Normokokken. c) Zelleinschluß in Form einer Kugelzoogloea, aus kleinen Normokokken, Mikrogonokokken und Hanteln zusammengesetzt, den Kern eindellend. d) Hantel. e) Mikrogonokokkus mit Hof.
- Fig. 11. Intraleukozytäre Bakteriolyse. Vergr. wie bei Fig. 10. a) Leukozyt (neutrophile Zelle). b) große Normokokken. c) Normokokken, partiell lysiert, Kaffeebohnenform konserviert, jedoch rotgefärbt. d) Hantel. e) Mikrogonokokken.

T a f e l IV.

- Fig. 12. Fall von klinischer, akuter Ophthalmogonoblennorrhoe der Konjunktiva. Epithelialabstrich (nach 14tägiger Behandlung). a) Epithelzelle mit typischer Kernkappe. b) Epithelzelle mit ungewöhnlich geformtem Einschlußkörper (m). c) Im Zellprotoplasma disseminierte Mikrogonokokken (n), fast völlig der intraepithelialen Lyse anheimgefallen, unscharf begrenzt.
- Fig. 13. Fall von akuter Vulvovaginitis gonoblennorrhoea. Epithelialabstrich vom Scheideneingang. Vergr. 1334. a) Epithelzelle mit Kernkappe, Mikrogonokokken — zum Teil in Höfen — einschließend. b) Freie Gonokokken.
- Fig. 14. Trachom (Fall aus dem Budapester Garnison-Spital). Epithelialabstrich, G i e m s a färbung. Zeiss' Apochr. 1,5 mm, Komp.-Okul. 8. a) Kernkappe. b) 3 Hanteln.

XIII.

Zur Kenntnis der Sphärolithe in der Schilddrüse.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der deutschen Universität in Prag.)

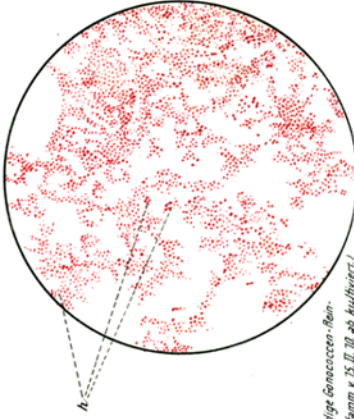
Von

Assistenten Dr. E r i k J o h a n n e s K r a u s.

(Hierzu 9 Textfiguren.)

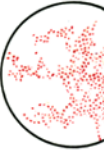
Bei der Sektion einer 37 jährigen Frau, die am 1. Januar 1913 von der II. medizinischen Klinik (Hofrat v. J a k s c h) mit der Diagnose Tuberculosis pulmonum et intestini eingebracht worden war, fand sich unter anderem eine Geschwulst in der Schilddrüse, die wegen ihrer geringen Größe zu Lebzeiten des Individuums nicht bemerkbar war und keine krankhaften Symptome verursacht hatte.

Fig. 1a. 1920



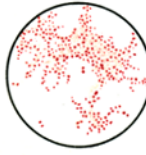
a. 24-stündige Gonococcen-Reinkultur (Stamm v. 75. III. 10 ab kultiviert.)
d. 27. III. 10 Überimpfung d. 23. III. 10. Ausschnitt
Giemsa-Färbung.

Fig. 1b.



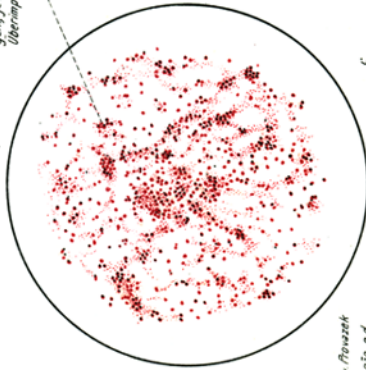
b. derselbe Stamm, weiter überimpft nach zweitem-
zweistündigem Wachstum. (d. 23. III. 10 Überimpfung,
d. 24. III. 10. Ausschnitt.)

Fig. 1c.



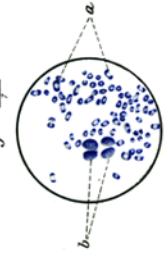
c. derselbe Stamm, weiter nach zweimal überimpft, nach 2mal-
igem, je 24-stündigem Wachstum. (d. 24. III. 10 u. 25. III. 10.
Überimpfung, d. 26. III. 10. Ausschnitt v. d. letzten Kultur.)

Fig. 2. 1920



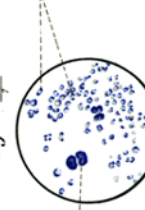
Verfärbte Erreger nach v. Papanicolaou
in der Reinsuspension. Angabe n. d.
Originalzeichnung.

Fig. 3. 1920



Meningococcen-Reinkultur, Giemsa-Färbung.
Nullformen.

Fig. 4. 1920



Gonococcen-Reinkultur, Löffler-
Färbung. 24-26 stündig. Null-
formen.

Fig. 5.

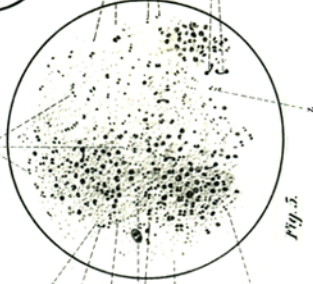


Fig. 6. 1920

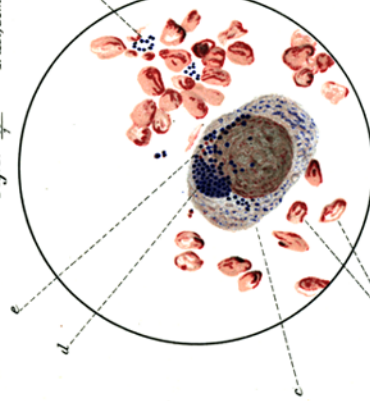


Fig. 7. 1920

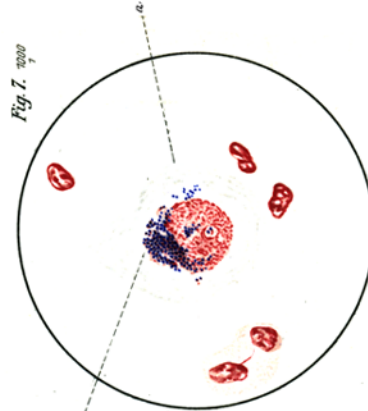


Fig. 8. 1920

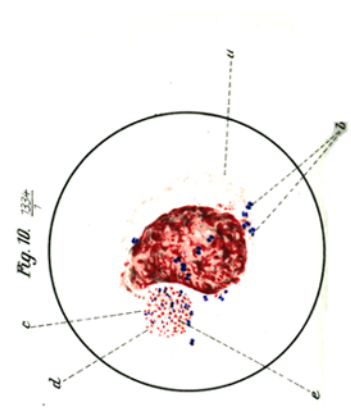


Fig. 9. 1920

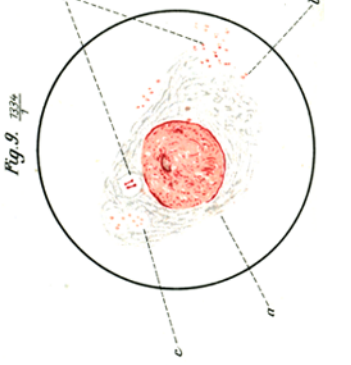
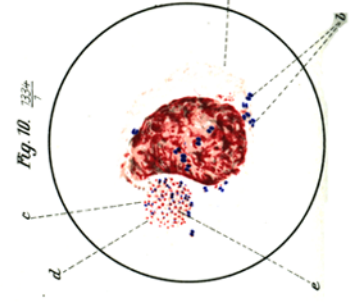


Fig. 10. 1920



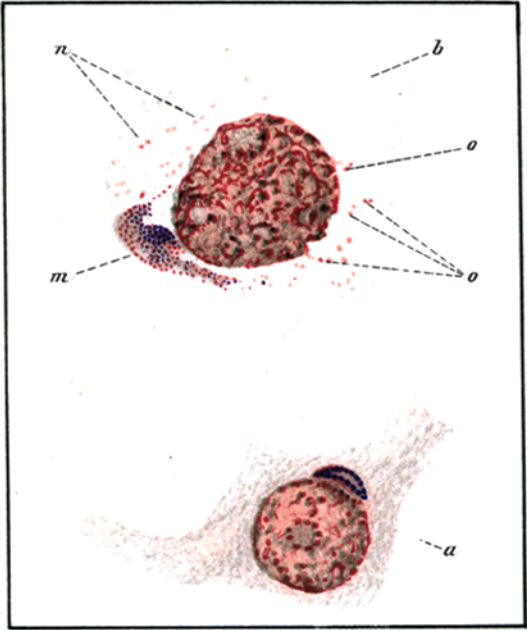


Fig. 13.

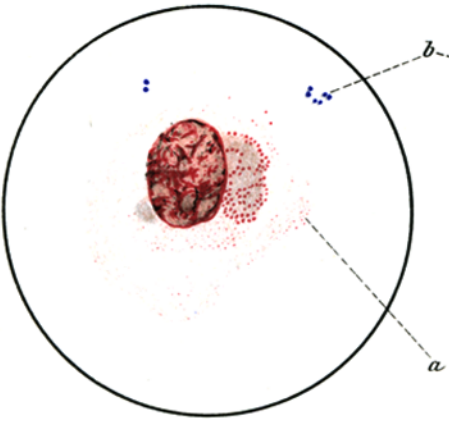


Fig. 14.

