Aus der Abtheilung für Hautkrankheiten und Syphilis des
Primararztes Prof. Dr. Mraček in der k. k. Krankenanstalt
„Rudolphstiftung“ in Wien und dem staatlichen serotherapeu-
tischen Institute (Prof. Dr. R. Paltauf).

Bacteriologische Studien über den Gonococcus.¹⁾

Von

Dr. Siegfried Grosz,

Assistent der Abtheilung

und

Dr. Rudolf Kraus,

Assistent am Institute.

Die Bestrebungen der praktischen bacteriologischen Forschung sind darauf gerichtet, die Bacterio- beziehungsweise Serotherapie auf alle Infectiouskrankheiten auszudehnen. Geht man bei bezüglichen Untersuchungen von dem üblichen Immunisirungsschema aus, so ist es nothwendig, vorerst einige Vorfragen zu erledigen. Zunächst ist von Wichtigkeit, eine entsprechende infectionstüchtige Thiergattung zu finden, dann muss ermittelt werden, ob das die Immunisirung bewirkende Agens den Bacterienleibern oder den Stoffwechselproducten angehöre.

Die neueren, über den Gonococcus vorliegenden Arbeiten bewegen sich in der angegebenen Richtung. Sie beschäftigen sich mit den Versuchen, eine gonorrhische Infection bei Thieren zu erzeugen, ferner zu entscheiden, ob der Gonococcus-leib oder seine Stoffwechselproducte giftig seien und ob der gonorrhische Process durch ein eventuelles Immunserum Beeinflussung erfahre.

Indem wir diesen Fragen in eigenen Versuchen näher zu treten gedachten, war es unabweisbar, die diesbezüglich vorliegenden Resultate einer Nachprüfung zu unterziehen, und so

¹⁾ Im Auszug vorgetragen von Dr. R. Kraus am IX. internat. Congress für Hygiene und Demographie (Madrid April 1898).

beschäftigt sich ein Theil unserer Arbeit mit der Wiederholung der von früheren Autoren unternommenen Versuche. Dabei ergab sich die Nothwendigkeit, dem Verhalten der Gonococcen zu anderen Bacterien in vitro und in der menschlichen Urethra die Aufmerksamkeit zuzuwenden und den Einfluss mancher Bacterien und ihrer Derivate auf die normale Urethra zu studiren.

Versuche über Infection mit Gonococcen bei Thieren.

Die Wichtigkeit dieser Frage kommt durch eine Reihe diesbezüglicher Versuche zum Ausdrucke. Trotz der mannigfachsten Bemühungen ist eine einwandfreie Uebertragung des Gonococcus auf Thiere, resp. die Erzeugung einer gonorrhoeischen Infection bislang nicht gelungen.

Neuerlich berichtet Heller über gelungene Gonococcen-infection an der Conjunctiva neugeborener Kaninchen. Heller ging von der Annahme aus, dass das Auge junger Thiere für die gonorrhoeische Infection empfänglicher sei als das älterer Individuen. Er experimentirte deshalb an neugeborenen Kaninchen, eröffnete die geschlossene Lidspalte mit geglühtem Messer, brachte Gonococcencultur in den Lidsack ein und befestigte dann über dem Auge ein Heftpflaster. Es gelang ihm, so an circa 48 Kaninchenaugen eine Reaction auf die Impfung zu erzeugen. Bei 7 Thieren war das Resultat negativ, in etwa 12 Fällen war die der Impfung folgende Erkrankung sehr unbedeutend.

In dem in einigen Fällen sehr bedeutenden Conjunctival-secrete fanden sich regelmässig Diplococcen, die Heller nach Grösse, Form, Färbeverhalten als Gonococcen anspricht, dieselben lagen „meist extracellulär und allerdings selten intracellulär“. In zwei Fällen glaubt Heller aus diesem Eiter Reinculturen von Gonococcen bekommen zu haben. Einbringung von *micrococcus prodigiosus*, Fäulnisbacterien, „der auf Gonococcenplatten gewachsenen, nach Farbe der Cultur, nach Art des Wachstums, nach ihrem morphologischen Verhalten dem *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus* ähnlichen Mikroorganismen in den Conjunctivalsack“ führte in keinem Falle zu einer Eiterung. Nachprüfungen dieser Heller'schen An-

gaben durch Nicolaysen und Christmas ergaben durchaus negative Resultate. So hat Nicolaysen in 26 Einzelversuchen an den Augen 3—6 Tage alter Kaninchen Infectionen mit dem Gonococcus zu erzeugen versucht, ohne dass ihm dies ein einziges Mal gelungen wäre. Bei unseren eigenen Versuchen haben wir sowohl bei neugeborenen als älteren Kaninchen experimentirt. Es wurde sowohl direct von der Urethra an Gonorrhoe erkrankter Individuen als auch von Reinculturen geimpft, endlich auch mit anderen Bakterien Infectionsversuche unternommen. Eine Aenderung der Heller'schen Versuchsanordnung haben wir nur dahin angebracht, dass wir die Lidspalte nach vorgenommener Einbringung des infectiösen Materiales mit steriler Seide vernähten.

a) Versuche an jungen Kaninchen.

1. Versuch. Kaninchen, 1 Woche alt.

Linkes Auge: Einbringung von 4 Oesen Eiter direct von dem Harnröhrensecrete eines seit 10 Tagen Gonorrhoeerkrankten.¹⁾ Hierauf vernäht.

Rechtes Auge: Eröffnet, hierauf ohne Infection vernäht.

Nach 24 Stunden aus dem linken Auge reichliche Secretion, entzündliche Injection der Conjunctiva. Deckglaspräparat: reichlich Eiterkörperchen, keine Bakterien.

Abimpfung auf Serumagar negativ.

Aus dem rechten Auge etwas schleimiges Secret. Deckglaspräparat: spärlich Eiterkörperchen, Schleim, keine Bakterien.

Impfung auf Agar negativ.

2. Versuch: Kaninchen, 7 Tage alt.

Beide Augen mit Reinculturen von Gonococcen (Serumagar) inficirt, hierauf vernäht.

Nach 48 Stunden an beiden Augen sehr reichliche Secretion.

Deckglaspräparate: sehr reichlich Leukocyten, keine Diplococcen. Serumagar negativ.

3. Versuch: Kaninchen, 7 Tage alt.

Beide Augen mit Reincultur von Gonococcen (Serumagar) inficirt, hierauf vernäht.

Nach 48 Stunden an beiden Augen sehr reichliche Secretion.

Deckglaspräparate: sehr reichlich Eiterkörperchen, keine Diplococcen. Serumagar negativ.

¹⁾ Die Gegenwart von Gonococcen wurde in solchen Fällen mikroskopisch und culturell festgestellt.

b) Versuche an erwachsenen Thieren.

1. Versuch. Kaninchen grau.

Linkes Auge inficirt mit dem Secrete eines seit 14 Tagen Gonorrhoe-kranken, hierauf vernäht.

Nach 48 Stunden sehr starke Secretion.

Deckglaspräparat: massenhaft Leukocyten, Schleim, keine Diplo-coccen.

Serumagar negativ.

2. Versuch. Kaninchen, grau.

Linkes Auge inficirt wie oben, vernäht.

Nach 48 Stunden die Conjunctiva lebhaft injicirt, starke eitrige Secretion aus dem Conjunctivalsack, an der Cornea eine linsengrosse, oberflächliche Trübung.

Deckglaspräparat, Cultur wie oben.

Rechtes Auge inficirt, offen gelassen.

Nach 48 Stunden ohne entzündliche Erscheinungen, ohne Secretion.

3. Versuch. Kaninchen, grau.

Rechtes Auge inficirt mit dem Urethralsecrete eines seit 10 Tagen Gonorrhoe-kranken. Hierauf vernäht.

Nach 48 Stunden mässig starke eitrige Secretion.

In Deckglaspräparaten an einzelnen Stellen intra-cellular gelagerte Diplococcen mit den morphologischen Charakteren der Gonococcen. Nach Gram entfärbt.

Cultur auf Serumagar negativ.

Linkes Auge: Die Cornea wird mit der glühenden Platinnadel an mehreren Stellen verätzt, hierauf Secret eingebracht.

Nach 24 und 48 Stunden das Auge frei, ohne entzündliche Erscheinungen, ohne Secretion.

4. Versuch. Kaninchen, grau.

Rechtes Auge: Infection wie im Versuch 3, vernäht.

Nach 48 Stunden mässige eitrige Secretion.

Im Deckglaspräparate zahlreiche Diplococcen von der Anordnung und den morphologischen Charakteren der Gonococcen. Gram entfärbt.

Cultur auf Serumagar negativ.

Linkes Auge: Cornea gegläht, dann Impfung mit Eiter derselben Provenienz.

Nach 48 Stunden das Auge ohne entzündliche Erscheinungen, ohne Secretion.

5. Versuch. Kaninchen, lichtbraun.

Rechtes Auge: Impfung mit dem Secrete eines seit 12 Tagen Gonorrhoe-kranken.

Nach 48 Stunden eitrige Secretion aus dem inficirten Auge. Deckglaspräparate und Cultur bezüglich Gonococcen negativ.

6. Versuch. Kaninchen, lichtbraun.

Linkes Auge mit einer dreitägigen Reincultur von Gonococcen (Hydrocelenagar) inficirt, dann vernäht.

Nach 48 Stunden quillt aus dem inficirten Auge reichlich Secret.

Im Deckglaspräparate keine Diplococcen. Impfung auf Agar und Hydrocelenagar negativ.

7. Versuch. Kaninchen, lichtbraun.

Rechtes Auge inficirt mit Reincultur wie in Versuch 6, vernäht.

Nach 48 Stunden reichliche Secretion.

Im Deckglaspräparate keine Diplococcen. Impfung auf Agar und Hydrocelenagar negativ.

8. Versuch. Kaninchen, braun.

Rechtes Auge inficirt mit dreitägiger Gonococcenreincultur auf Hydrocelenagar.

Nach 24 Stunden Secretion in mässiger Menge.

Im Deckglaspräparate keine Diplococcen. Impfung auf Agar und Hydrocelenagar negativ.

9. Versuch. Kaninchen, schwarz.

Linkes Auge inficirt mit dem Secrete eines seit 14 Tagen Gonorrhoeerkrankten, dann vernäht.

Nach 24 Stunden sehr reichliche Secretion.

Deckglaspräparat: intracellular gelagerte Diplococcen, nach ihren morphologischen Charakteren den Gonococcen entsprechend. Nach Gram entfärbt.

Cultur auf Serumagar negativ.

Rechtes Auge vernäht, ohne vorgängige Infection. Nach 24 Stunden schleimige Secretion mässigen Grades.

Deckglaspräparat: einzelne Eiterkörperchen, keine Mikroorganismen. Cultur auf Agar negativ.

10. Versuch. Kaninchen, braun.

Linkes Auge inficirt wie in Versuch 9, hierauf vernäht.

Nach 24 Stunden die Conjunctiva entzündet, reichliche Secretion.

Deckglaspräparat: intracellular gelagerte, in ihrem morphologischen Verhalten den Gonococcen entsprechende Diplococcen, nach Gram entfärbt.

Cultur auf Serumagar negativ.

Rechtes Auge vernäht, ohne vorgängige Infection.

Nach 24 Stunden die Conjunctiva entzündet, Secretion aus diesem Auge, doch geringer als links.

Im Deckglaspräparate mässig reichlich Leukocyten, vereinzelt Stäbchen.

Cultur auf Agar negativ.

11. Versuch. Kaninchen, schwarz.

Rechtes Auge vernäht, ohne vorgängige Infection.

Nach 48 Stunden sehr starke Secretion.

Im Deckglaspräparate reichlich Eiterkörperchen, Bakterien, Coccen.

12. Versuch. Kaninchen, grau.

Linkes Auge vernäht, ohne vorgängige Infection.

Nach 48 Stunden geringe schleimige Secretion.

Im Deckglaspräparate Eiterkörperchen, vereinzelt Stäbchen und Coccen.

Infectionen mit *Bacterium coli*.

13. Versuch. Kaninchen, braun.

Rechtes Auge mit *Bacterium coli* inficirt, hierauf vernäht.

Nach 48 Stunden starke Eiterung. Culturell: *Bacterium coli*.

14. Versuch. Junges Kaninchen.

Rechtes Auge inficirt mit *Bacterium coli*, hierauf vernäht.

Nach 24 Stunden mässige schleimige Secretion.

Culturell *Bacterium coli*.

15. Versuch. Junges Kaninchen.

Rechtes Auge inficirt mit *Bacterium coli*, hierauf vernäht.

Nach 24 Stunden ziemlich starke Secretion.

Culturell *Bacterium coli*.

Infectionen mit *Staphylococcus aureus*.

16. Versuch. Junges Kaninchen.

Linkes Auge inficirt mit *Staph. aureus*, hierauf vernäht.

Nach 24 Stunden geringe schleimige Secretion.

Culturell *Staph. aureus*.

17. Versuch. Junges Kaninchen.

Rechtes Auge inficirt mit *Staph. aureus*, hierauf vernäht.

Nach 24 Stunden sehr starke eitrig Secretion.

Culturell *Staph. aureus*.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Einbringung von Gonococcen (gonococcenhältigem Eiter, Reincultur) in den Conjunctivalsack von Kaninchen mit nachfolgender Vernähung des Auges in der Mehrzahl der Fälle starke Eiterung mit begleitenden entzündlichen Erscheinungen bewirkt, ohne dass jedoch der culturelle Nachweis der Gonococcen aus diesem Eiter zu erbringen wäre. Durch blosse Vernähung der Augenlider ohne vorgängige Infection ist gleichfalls eine starke eitrig Secretion mit begleitenden entzündlichen Erscheinungen zu erzielen. Ebenso kann durch die Einbringung von anderem Bakterienmateriale

(*B. coli*, *Staph. aureus*) der gleiche Symptomcomplex hervorgebracht werden. —

Die Frage, ob es gelinge durch Einbringung von Gonococcen in das Peritonealcavum von Thieren eine spezifische Wirkung zu erzielen, ist keineswegs endgiltig entschieden, vielmehr stehen hier positiven Ergebnissen (Wertheim) die negativen Resultate der Controluntersuchungen (Steinschneider, Finger Ghon und Schlagenhauser, Heimann) unvermittelt gegenüber. Neuere darüber vorliegende Angaben von Nicolaysen gaben uns Anlass, diese Frage in den Kreis unserer Untersuchungen einzubeziehen. Nicolaysen injicirte von einer 2tägigen Gonococcenaufschwemmung einer Serumagarcultur je 0.3 cm³ Mäusen intraperitoneal. $\frac{2}{3}$ der Thiere geht nach 24 Stunden zu Grunde, der Rest überlebt. Bei der Section zeigt sich am Peritoneum nichts Besonderes. In Culturen auf Serumagar vom Peritoneum keimt eine mehr oder weniger reichliche Reincultur von Gonococcen, ausnahmsweise gelang es auch eine spärliche Cultur vom Herzblute zu bekommen, niemals von der Milz. Ueberleben die Thiere die ersten 36 Stunden, so gehen sie später nicht zu Grunde. Culturen vom Peritoneum und vom Herzblute solcher Thiere blieben stets steril.

Meerschweinchen verhalten sich in derselben Weise. Werden mittelgrosse Thiere mit 5 cm³ einer 6tägigen Serumbouilloncultur intraperitoneal injicirt, so geht ein Theil von ihnen nach 24 Stunden zu Grunde, ein Theil überlebt. Bei den eingegangenen Thieren können nach 24 Stunden Gonococcen vom Peritoneum culturell nachgewiesen werden.

Intraperitoneale Injection mit lebenden Gonococcen.¹⁾

a) Versuche an weissen Mäusen.

Versuch 1. 3./I. 1898. Eine Gonococcencultur (Wassermann-Agar) 3tägig, aufgeschwemmt in 6 cm³ 0.6% NaCl.

Davon je 1 cm³ intraperitoneal je 1 Maus.

¹⁾ Die meisten dieser Versuche sind mit ein und demselben Gonococcenstamme ausgeführt.

7./I. 1. Maus Exitus. }
 8./I. 2. u. 3. Maus Exitus. } Section und Cultur negativ.

Versuch 2. 4./I. Von zwei Platten (Wassermann) dichte Aufschwemmung in 3 cm³ 0·6% NaCl.

Je 1 cm³ intraperitoneal je 1 Maus.

9./I. 1. Maus Exitus. }
 11./I. 2. u. 3. Maus Exitus. } Section und Cultur negativ.

Versuch 3. 11./I. Gonococcencultur auf Hydrocelenagar, dichte Aufschwemmung in 4^{1/2} cm³ Wasser.

Je 1·5 cm³ intraperitoneal je 1 Maus.

18./I. Alle drei Mäuse Exitus. Section und Cultur negativ.

Versuch 4. 18./I. Dichte Gonococcenaufschwemmung in Wasser, 3tägige Wassermannkultur.

Je 1 cm³ intraperitoneal 2 Mäuse.

Je 0·5 cm³ intraperitoneal 2 Mäuse.

20./I. Alle 4 Mäuse Exitus. Section und Cultur negativ.

Versuch 5. 18./I. Dichte Gonococcenaufschwemmung, 4—6tägige Wassermannkultur.

Injicirt intraperitoneal je 1 Maus 0·1 cm³

0·2 "

0·3 "

0·5 "

1·0 "

Exitus nach 10 Tagen. Section und Cultur negativ.

Versuch 6. 12./2. 3tägige Gonococcencultur (Wassermann), 1. Generation. Dichte Aufschwemmung in 0·6% NaCl.

Intraperitoneal injicirt:

1·0 cm³ eine Maus

1·5 " " "

14./II. Exitus. Section und Cultur negativ.

Versuch 7. 10./II. Dichte Aufschwemmung des Secretes von frischer Gonorrhoe in Bouillon und Wassermann à partes acq.

Injicirt intraperitoneal:

0·5 cm³ 1 Maus 13./II. Exitus.

0·7 cm³ 1 Maus 13./II. Exitus.

1·0 cm³ 1 Maus 14./II. Exitus.

} Section und Cultur negativ.

Versuch 8. Gonococcen in Blutserumbonillonkultur (5tägig).

In sterilen Eproutetten centrifugirt, die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Centrifugat im Vacuum bei 35° getrocknet, hierauf in 1 cm³ Bonillon gelöst. Es wurde das Gewicht der Eproutette + Centrifugat, hierauf das Gewicht der leeren, getrockneten Eproutette bestimmt und so das Gewicht des Centrifugates, resp. der Bouillon ermittelt. Es entsprach 0·1 cm³ Bouillon 0·005 Gr. des Centrifugates.

9./II. Injicirt 0·1 cm³ intraperitoneal 2 Mäuse.

18./II. Exitus. Section und Cultur negativ.

9./II. Injicirt 0·2 cm³ intraperitoneal 1 Maus.

16./II. Exitus. Section und Cultur negativ.

b) Versuche an Meerschweinchen.

1. Versuch. 3./I. Gonococcencultur (Wassermann), dichte Aufschwemmung in 6 cm³ 0·6% NaCl.

Je 1 cm³ intraperitoneal 3 Thiere.

13./I. 1. Meerschweinchen Exitus. Section negativ.

15./I. 2. Meerschweinchen Exitus. Section negativ.

1 Meerschweinchen überlebt.

2. Versuch. 18./I. Gonococcencultur (Wassermann, 3tägig), dichte Aufschwemmung.

Injicirt intraperitoneal 2 junge Meerschweinchen.

1. 2 cm³ 1 Meerschweinchen. Exitus 23./I.

Section: seröses Exsudat im Peritoneum und in der Pleurahöhle. Nebennieren geröthet, fibrinöse Auflagerungen an der Leberserosa. In den peritonealen Auflagerungen zahlreiche polynucleare Leucocyten mit intracellularen Diplococci, Gram negativ. Cultur negativ.

2. 3 cm³ 1 Meerschweinchen. Exitus 19./I. Section negativ.

3. 1 cm³ pleural 1 Meerschweinchen. Exitus 29./I. Section negativ.

3. Versuch. 2./XI. Gonococcencultur (Wassermann), dichte Aufschwemmung in Wassermannbouillon.

Je 2 cm³ intraperitoneal 4 Meerschweinchen.

9./XI. 3 Meerschweinchen Exitus. Zwei davon stark abgemagert, im Peritoneum wenig seröse Flüssigkeit, sonst nichts Pathologisches, eines nicht abgemagert, sehr geringe Flüssigkeitsmenge im Peritonealcavum.

Im Deckglaspräparate spärlich morphologische Elemente, keine Bakterien.

Culturen aus der Peritonealflüssigkeit und aus dem Herzblute auf Agar und Wassermann negativ.

Ein Meerschweinchen überlebt.

c) Versuche an jungen Kaninchen.

2./XI. Gonococcencultur (Wassermann), dichte Aufschwemmung in Wassermannbouillon.

Injicirt je 4 cm³ intraperitoneal 4 jungen Kaninchen. Bleiben am Leben.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die intraperitoneale Injection von lebenden Gonococci bei Mäusen und Meerschweinchen den Tod dieser Thiere zu bewirken vermag. Die Section bei solchen Thieren ergibt in der Regel ein negatives Resultat, ebensowenig gelingt der culturelle Nachweis der Gonococci aus der Peritonealflüssigkeit und dem Herzblute. Daraus erscheint der Schluss berechtigt, dass der Tod der

Versuchsthiere durch die den Bacterienleibern innewohnenden giftigen Substanzen bedingt ist.

In dieser letzteren Richtung sind von Wassermann, Nicolaysen, Schäffer, Christmas Versuche angestellt worden. Dieselben beschäftigen sich mit der Wirkung der abgetödteten Gonococcen und der Gonococcenculturfiltrate an Thieren und Menschen. Auch der Versuch einer Giftconcentrirung, wie eine solche bei anderen Bacterienproducten erfolgreich durchgeführt wurde, ist in denselben bereits enthalten. Alle diese Untersuchungen sollen den Beweis erbringen, dass der Mechanismus der Gonococceninfection bei Thieren ein analoger ist wie bei Cholera, Typhus (nach R. Pfeiffer), d. h. die Thiere gehen nicht an der Infection, sondern an der durch den Zerfall der giftigen Leiber bedingten Intoxication zu Grunde.

Schäffer injicirte Gonococcenculturen, die im flüssigen, aus einem Theil einer eiweissreichen Ascitesflüssigkeit und 2 Theilen Fleischwasserbouillon bestehenden Nährboden gezüchtet waren. „Es handelte sich um 4—6 Tage alte Culturen, in denen entsprechend den mikroskopischen Präparaten und dem Resultate der Abimpfung auf feste Nährböden eine sehr beträchtliche Anzahl von Mikroorganismen bereits abgestorben war. Die übrigen starben wohl gleichfalls sehr bald nach der Einverleibung in den thierischen Organismus ab, in dem sie ja die Bedingungen zur Weiterentwicklung nicht finden.“ Er beobachtete bei subcutaner Einverleibung von 4—10 cm³ Flüssigkeit an Meerschweinchen Fiebersteigerung, erhielt aber ein gleiches Resultat bei Injection der filtrirten Culturen und der Nährflüssigkeit an sich, so dass ein Schluss aus diesen Versuchen nicht gezogen werden konnte.

Nicolaysen stellte mit abgetödteten Gonococcenleibern und Culturfiltraten Versuche an. Die mit bei 70° abgetödteten Gonococcenleibern intraperitoneal injicirten Thiere (Mäuse) gehen nach Injection von 0·5 cm³ eintägiger Ascitesbouillon-cultur in 24 Stunden zu Grunde, während Filtrate ohne Wirkung bleiben. Meerschweinchen zeigen auf entsprechend höhere Dosen ein gleiches Verhalten.

Nicolaysen fasst seine bezüglichen Resultate dahin zusammen, dass die pathogene Wirkung nicht auf einer Vermehrung der eingebrachten Coccen beruhe, sondern dieselbe einem in den Bakterienkörpern enthaltenen Giftstoffe verdanke, lösliche Toxine werden in den Culturen nicht gebildet.

Was endlich die Thierversuche von Christmas betrifft, so stehen dieselben im innigen Zusammenhange mit den die Immunisirung betreffenden Experimenten. Wir werden demgemäss auf dieselben erst in einer nächsten Arbeit des Genaueren eingehen.

Versuche mit abgetödteten Gonococcen.

1. Versuch. Gonococcencultur (Serumagar), abgetödtet bei 60° durch 1 Stunde.

Injicirt je 1 cm³ intraperitoneal zwei Mäuse.

Keinerlei Erscheinungen.

2. Versuch. Dichte Aufschwemmung durch Gonococcen (Wassermann) in 0.6% NaCl., abgetödtet bei 60° durch 1½ Stunden. Aeltere Cultur.

1./II. Injicirt intraperitoneal je 1 cm³ 3 Mäuse.

6./II. 1. Maus Exitus. Section negativ.

20./II. 2. u. 3. Maus Exitus. Section negativ.

3. Versuch. Dichte Aufschwemmung von Gonococcen (Wassermann) in 0.6% NaCl., abgetödtet bei 60° durch 1½ Stunden. Aeltere Cultur.

1./II. Injicirt intraperitoneal je 2 cm³ zwei Meerschweinchen.

Bleiben am Leben.

4. Versuch. Dichte Aufschwemmung des Eiters von 6 Tage alter Gonorrhoe in Bouillon, abgetödtet bei 60° durch 1 Stunde.

23./III. Injicirt je 1 cm³ intraperitoneal 3 Mäuse.

Bleiben am Leben.

5. Versuch. Dichte Aufschwemmung von Gonococcen (1. Generation) in Wasser, abgetödtet bei 60° durch 1 Stunde.

28./III. Injicirt intraperitoneal je 1 cm³ 2 Mäuse.

Bleiben am Leben.

6. Versuch. Dieselbe Aufschwemmung wie in Versuch 5.

28./III. Injicirt intraperitoneal je 3 cm³ zwei junge Meerschweinchen.

29./III. In der Nacht eingegangen. Section negativ.

7. Versuch. Von Stägiger Gonorrhoe, direct von der Urethra dichte Aufschwemmung in Wasser, bei 60° durch 1 Stunde abgetödtet.

29./III. Injicirt intraperitoneal zwei junge Meerschweinchen.

3 cm³ Meerschweinchen No. 17.

Bleibt am Leben.

1½ cm³ Meerschweinchen No. 98.

Bleibt am Leben.

8. Versuch. Blutserumbouilloncultur von Gonococcen, 5tägig.

Wird centrifugirt, die überstehende Flüssigkeit abgegossen, pukallisirt.

9./II. Pukalfiltrat injicirt intraperitoneal.

1 cm³: 2 Mäuse.

2 cm³: 2 Mäuse.

Bleiben am Leben.

9. Versuch. Gonococcencultur auf Wassermann, Bouillon 56, acht Tage alt, filtrirt durch Pukal.

9./II. Injicirt subcutan 3 Mäuse, je ½ cm³.

Ohne Erscheinungen, bleiben am Leben. —

Wertheim hat zuerst festgestellt, dass die Injection von in Serumbouillon gezüchteten Gonococcen beim Menschen „eine erysipelartige, nach 36—48 Stunden den Höhepunkt erreichende, mit Schwellung, Röthung, Schmerzhaftigkeit und örtlicher Temperaturerhöhung einhergehende Veränderung der Haut und des subcutanen Gewebes“ erzeuge. Eine Differenzirung in dem Sinne, ob diese Wirkung dem lebenden Gonococcus, dem abgetödteten Gonococcenleib oder etwaigen Toxinen zukomme, hat Wertheim nicht unternommen.

Eine solche ist erst in neueren bezüglichlichen Arbeiten angebahnt worden. Wassermann sagt, „dass der Gonococcus im Stande ist, ein specifisch wirksames Gift zu bilden. Das Gift ist in der Substanz des Gonococcus selbst enthalten, so dass beim Absterben und zu Grunde gehen die Leibessubstanzen derselben exquisit giftig sind, also analog den Verhältnissen, wie sie R. Pfeiffer bei Cholera zeigen konnte. Kleinste Mengen des Giftes erzeugen Entzündung an der Applicationsstelle, Fieber, Schwellung der nächstgelegenen Lymphdrüsen, starke Muskelschmerzen.“

Zur Prüfung dieser Angaben dienten die folgenden, an Menschen unternommenen Versuche.

Versuche mit abgetödteten Gonococcen an Menschen.

1. Versuch. 2 Oesen Gonococcencultur in Bouillon, durch zwei Stunden auf 50° erhitzt.

4./IX. 1897. Injicirt subcutan am r. Vorderarm.

Locales Infiltrat, schmerzhaft; keine Temperatursteigerung.

2. Versuch. 3 Oesen wie bei Versuch 1.

4./IX. 1897. 5 Uhr Nachm.

Temperatur	5 Uhr	37	37·5	38
"	7 "	36·8	38	37·5
"	9 "	36·4	37·3	37·5
"	11 "	36·8	38·4	37·2
" 5./IX.	1 "	37	38·7	—
"	3 "	37·8	38	—

3. Versuch. 4 Oesen wie oben.

9. September 1897. 5 Uhr Nachm.

Temperatur	5 Uhr	36·6	38·5	38·3	37·5
"	7 "	36·8	38·4	38·3	37
"	9 "	36·7	38·1	38	—
"	11 "	37·5	38·5	37·8	—
" 10./IX.	1 "	38	38	37·8	—
"	3 "	38·8	38·3	37·5	—

4. Versuch. Dichte Aufschwemmung in 2 cm³ Bouillon, durch 2 Stunden bei 50° erhitzt.

9. September. 5 Uhr Nachm.

Temperatur	5 Uhr	36·5	37·1	37·6
"	7 "	36·8	37·1	37·3
"	9 "	36·6	37·4	37
"	11 "	36·7	37·5	—
" 10./IX.	1 "	36·7	38	—
"	3 "	36·9	37·8	—

5.—8. Versuch. 6—8 tägige Gonococcencultur (Wassermann), dichte Aufschwemmung in Wasser, abgetötet durch 3 Stunden bei 56°.

20. October 1897, injicirt subcutan je 2 cm³ 4 Patienten.

I.				II.			III.			IV.		
5 Uhr	37	37·8	38	37·2	38·1	38·2	37·1	38·8	38·8	36·7	38	37·8
7 "	36·6	38	37·3	37·1	38·6	37·6	36·5	38·9	38	36·5	38	38·3
9 "	37·1	37·8	—	37	38·1	37·4	36·6	39	37·5	36·8	37·5	38·3
11 "	37·2	37·8	—	37·2	38·2	37·4	36·7	38·9	—	36·6	37·8	38
1 "	38	38·1	—	37·4	38·3	—	37·7	39	—	37·5	38	37·8
3 "	38·3	38·4	—	37·8	38·5	—	38·4	38·8	—	38·2	38·6	37·8

Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Durstgefühl. Locales, schmerzhaftes Infiltrat.

9. Versuch. Dichte Gonococcenaufschwemmung in Wasser, zwei Stunden bei 56° abgetötet.

10. Jänner 1898. Injicirt 2 cm³.

Temperatur	6 Uhr	37	37·8	38·4
"	8 "	37	37·8	38·3
"	10 "	36·8	37·8	38
"	12 "	37·8	37·3	37·5
"	11./I. 2 "	37·5	38	—
"	4 "	37·8	38·4	—

10. Versuch. Dichte Aufschwemmung wie Versuch 9.

4./II. 1898. Injicirt 1·5 cm³.

Temperatur	5 Uhr	36·3	36·9	38·7
"	7 "	36·3	37·2	38·4
"	9 "	36·4	38	37·9
"	11 "	36·5	38·1	37·1
"	1 "	36·5	38·3	37
"	3 "	36·7	38·5	—

11. Versuch. Dichte Aufschwemmung wie oben.

4./II. 1898. Injicirt 2 cm³.

Temperatur	5 Uhr	36·3	37	38
"	7 "	36·2	37·2	37·8
"	9 "	36·2	37·7	37·3
"	11 "	36·4	38·2	37
"	1 "	36·4	38·3	36·9
"	3 "	36·6	38	—

In den vier letztangeführten Fällen wurden vor und nach der Injection (etwa 8—10 Tage nach derselben) das Blut auf Agglutination geprüft, und zwar mit negativem Ergebnisse.

Versuch mit Gonococcenculturfiltraten.

1. Versuch. Blutserumbouilloneultur, 5tägig wird centrifugirt, die überstehende, leicht opalisirende Flüssigkeit abgossen, pukallisirt. Ueber Nacht im Brutofen, steril.

9./II. 1898. Davon injicirt 2 cm³ rechten Vorderarm. Locale Reaction unbedeutend. Fieberlos.

2. Versuch. Wie Versuch 1. Injicirt 0·5 cm³.

Locales Infiltrat. Kein Fieber.

3. Versuch. Wie oben. Injicirt 1 cm³.

Locales Infiltrat. Kein Fieber.

Diese Versuche lehren, dass die Gonococcenculturfiltrate weder bei Thieren, noch bei Menschen irgendwelche giftige Wirkung auszuüben vermögen. Hingegen bewirkt die subcutane Injection von abgetödteten Gonococcen bei Menschen locale und fieberhafte Allgemeinreaction. Die Wirkung abgetödteter Culturen bei Versuchsthieren (Meerschweinchen, Mäusen) ist eine wechselnde. —

In älteren Versuchen von Zeissl, Voillemier u. A. ist die Erzeugung einer Urethritis durch Einbringung von Abscesseiter u. dgl. in die Urethra nicht gelungen. Legrain meint, dass zur Erzielung dieses Effectes eine gewisse Reizung des Urethralcanales nothwendig sei; er beschickte eine weiche Sonde mit Culturen von *Micrococcus pyogenes aureus*, führte sie bis zum Blasenhalss ein und drehte sie einige Male energisch um. Auf solche Weise gelang es ihm, einen seropurulenten Ausfluss zu erzeugen, der 4 Tage andauerte. Gleichartige Versuche mit einer 7 Monate alten Cultur von *Streptococcus pyogenes* und Culturen von *Micrococcus pyogenes albus* blieben ohne Erfolg. De Amicis erzielte durch Uebertragung des Secretes, das von Vulvovaginitiden kleiner Mädchen stammte, auf die gesunde männliche Harnröhre eitrige Urethritis. Ansonst ist diese Frage experimentell kaum angegangen worden. Dagegen hat man der Anwesenheit von Bakterien bei der gonorrhoeischen Urethritis grosse Aufmerksamkeit geschenkt und seit der Entdeckung des Gonococcus immer wieder Fälle beschrieben, die sich durch das Fehlen des Gonococcus und die Gegenwart anderer, als ursächlich angesehener Mikroorganismen auszeichneten. Hieher gehören die Fälle von Aubert, Bockhardt, Legrain und Legay, van d. Pluym und ter Laag, Pezzoli.

Es besteht also bezüglich der experimentellen Erzeugung einer nicht gonorrhoeischen Urethritis entschieden eine Lücke, die auszufüllen eigene Versuche bestimmt waren. Zur Frage der Selbstreinigung der Vagina haben Menge und Kroenig ähnliches unternommen.

Die Versuchsanordnung bei unserem diesbezüglichen Experimente war die folgende: Patient urinirt unmittelbar vor der Infection. Hierauf Reinigung der Glans mit Alkohol, Aether, Sublimat. Abimpfung von der Urethralschleimhaut auf Agar. Einbringung des infectiösen Materiales bei aufgeklapptem Orificium etwa 5—6 Cm. weit mit der Oese oder mit Trichterinstrument. Patient wird angewiesen, mehrere Stunden lang nicht zu uriniren. Gewöhnlich wird der Patient nach 4—5 Stunden neuerlich vorgenommen, von dem Urethralsecrete Deckglaspräparate angefertigt, abgeimpft. Ebenso am nächsten

Morgen und an den folgenden Tagen. Die meisten Patienten hatten niemals eine gonorrhoeische Infection durchgemacht; mit Vorliebe wurden jugendliche Individuen (14—18 Jahre alt) für diese Versuche gewählt.

Versuche mit *Pyocyaneusagarculturen*.

Versuch 1. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*.

Nach 5 Stunden: spärlich schleimiges Secret. Cultur auf Agar positiv.

Versuch 2. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*.

Nach 5 Stunden: spärliches Secret. Deckglaspräparat: Leukocyten, einzelne Epithelien, reichlich Stäbchen. Cultur auf Agar positiv.

Versuch 3. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*.

Nach 5 Stunden: reichlich eitriges Secretion. Deckglaspräparat: sehr reichliche Leukocyten, spärliche Stäbchen in und zwischen den Zellen. Cultur auf Agar positiv.

24 Stunden nach der Impfung: Cultur auf Agar spärlich positiv.

Versuch 4. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*.

Nach 5 Stunden: sehr geringe Secretion. Deckglaspräparat: mässig reichlich Leukocyten und Epithelien, sehr spärliche Bacillen. Cultur auf Agar positiv.

Nach 24 Stunden: Orificium verklebt, Cultur auf Agar positiv.

Versuch 5. Einbringung von 3 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*.

Nach 5 Stunden: Urethra verklebt, bei Druck reichlich eitriges Secret.

Deckglaspräparat: sehr reichlich Leukocyten, Bacillen in und zwischen den Zellen. Cultur auf Agar positiv.

Nach 24 Stunden: Orificium verklebt, seröse Secretion.

Deckglaspräparat: mässig reichlich Leukocyten, spärliche Bacillen. Cultur auf Agar positiv.

Versuch 6. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Pyocyaneusagarcultur*. Ohne Resultat.

Nach 24 Stunden neuerlich 2 Oesen.

Nach 5 Stunden: wenig eitriges Secret.

Deckglaspräparat: Epithelien, spärlich Leukocyten, ganz vereinzelt Stäbchen. Cultur auf Agar positiv.

Versuche mit *Bacterium coli*.

Versuch 1. Gonorrhoe vor 5 Jahren. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen *Coliagarcultur*.

Nach 5 Stunden: reichlich eitrige Secretion.

Deckglaspräparat: reichlich Leukocyten, Epithelien, intracelluläre Stäbchen. Cultur auf Agar, Bouillon, Gelatine: B. coli in Reincultur.

Nach 24 Stunden Secretion serös, ganz gering.

Deckglaspräparat: Leukocyten, spärlich Stäbchen. Cultur: positiv, spärlich.

Versuch 2. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen Coli-agarcultur.

Nach 5 Stunden: Secret reichlich, etwas blutig.

Deckglaspräparat: Leukocyten und Epithelien reichlich, rothe Blutkörperchen, Bakterien spärlich, intra- und extracellulär. Cultur positiv.

Nach 24 Stunden etwas schleimige Secretion. Cultur negativ.

Versuche mit Staphylococcus albus.

Versuch 1. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen Staphylococcusagarcultur.

Nach 5 Stunden: ganz geringe seröse Secretion.

Deckglaspräparat: Eiterkörperchen, Epithelien, Staphylococcen innerhalb der Zellen in Haufen. Cultur positiv. Cultur durch weitere drei Tage positiv.

Secretion während dieser Zeit ganz gering, serös.

Versuch 2. Einbringung von 2 Oesen einer 24stündigen Staphylococcusagarcultur.

Nach 5 Stunden starke eitrige Secretion.

Deckglaspräparat: reichlich Leukocyten, Epithelien, Staphylococcen innerhalb der Zellen in Haufen, theilweise schlecht färbbar. Cultur positiv.

Nach 24 Stunden: mässig reichliche schleimige Secretion.

Deckglaspräparat: sehr reichlich Leukocyten, Epithelien, keine Staphylococcen.

Cultur positiv. Diese Secretion, ebenso das positive Culturergebnis, noch durch 2 weitere Tage anhaltend.

Injection von abgetödteten Culturen.

Diese Injection wurde mit der gebräuchlichen, sterilisirten Tripperspritze vorgenommen, gewöhnlich 8--10 cm³ injicirt, 5 Minuten lang bei Verschluss des Orificiums belassen. Patient, der unmittelbar vor der Injection urinirte, wurde angewiesen, den Urin durch mehrere Stunden zurückzuhalten. Nach 5 Stunden wurde der Patient wieder vorgenommen.

Pyocyaneusbouilloncultur, abgetödtet bei 60° durch 2 Stunden.

Versuch 1. Injicirt 1 Spritze.

Nach 5 Stunden etwas schleimige Secretion.

Im Deckglaspräparate sehr reichlich Leukocyten, vereinzelt Coccen und Stäbchen.

Cultur auf Agar: kein Pyocyaneus.

Versuch 2. Injicirt 1 Spritze.

Nach 5 Stunden geringe eitrige Secretion.

Im Deckglaspräparate Leukocyten, Epithelien, an einzelnen Stellen theils einzeln, theils in Ketten angeordnet Stäbchen.

Cultur auf Agar steril.

Versuch 3. Injicirt 1 Spritze.

Nach 5 Stunden Secretion sehr reichlich, Eiter gelbgrünlich.

Im Deckglaspräparate vorwiegend Eiterzellen, einzelne Epithelien Bacillen sehr spärlich zwischen den Zellen.

Cultur auf Agar ergibt keinen Pyocyaneus.

Versuch 4. Pyocyaneusbouilloncultur (Stägig) wird pukalisirt. Injicirt eine Spritze des Filtrates.

Nach 5 Stunden mässig reichliche, schleimig eitrige Secretion.

Im Deckglaspräparate spärlich Epithelien, sehr zahlreiche Leukocyten, Stäbchen und Coccen ziemlich reichlich, extracellulär.

Cultur auf Agar: Kein Pyocyaneus.

Nach 24 Stunden: Orificium verklebt, Secretion gering. Mikroskopisch und culturell wie am vorhergehenden Tage.

Versuch 5. Colibouilloncultur wird pukalisirt.

Injicirt 1 Spritze des Filtrates. Nach 5 Stunden reichliche eitrige Secretion. Im Deckglaspräparate Leukocyten und Epithelien reichlich, bacterielle Elemente sehr spärlich.

Versuch 6. Dichte Aufschwemmung von Gonococcen in 0.6% NaCl-Lösung, erhitzt durch 3 Stunden bei 56°.

Injicirt 1 Spritze. Nach 5 Stunden reichlich eitrige Secretion. Im Deckglaspräparate reichlich Eiterkörperchen, Epithelien, Bacterien. Cultur auf Agar einzelne Colonien, auf Serumagar negativ.

Versuch 7. Injicirt 1 Spritze wie in Versuch 6.

Nach 5 Stunden sehr starke eitrige Secretion, local keine wesentliche Reaction.

Im Deckglaspräparate sehr reichlich Leukocyten und Epithelien, ganz vereinzelt Bacterien.

Versuch 8. Gonococcencultur auf Blutserumbouillon, 5tägig. Wird centrifugirt, die überstehende Flüssigkeit abgegossen, pukalisirt. Das Pukalfiltrat nach 24 Stunden im Brutofen steril. Davon 5 cm³ injicirt in die Urethra eines 16jährigen Patienten. Nach 2 bis 24 Stunden ohne jegliche Reaction.

Versuch 9. Gonococcencultur in Blutserumbouillon, 5tägig wird mit der dreifachen Menge 90% Alkohol gefällt, die Fällung filtrirt, die letzten Alkoholreste bei Bruttemperatur verjagt. Aufschwemmung dieser

Fällung in 0·6% NaCl. Davon 3 Oesen in die Urethra eines 17jährigen Patienten eingebracht. Nach 5 Stunden eitriges Secretion.

Im Deckglaspräparate Schleim, Leukocyten und Epithelien.

Nach 24 Stunden kein Secret mehr.

Dieser letzte Versuch entspricht in seiner Anordnung einem gleichartigen Experimente von Christmas.

Schäffer injicirte Filtrate einer viertägigen in Ascites-Fleischwasserbouillon gezüchteten Gonococcencultur (5. Generation) und einer 4 und 5 Tage lang in Ascites-Milzbouillon gezüchteten Reincultur (6. Generation). Es wurden an einem Tage 3 Injectionen mit der sterilen Urethralpritze mit 6 Cm³ des keimfreien Filtrates gemacht. In einem Falle trat am nächsten Morgen eine deutliche eitriges Secretion, bei zwei anderen Fällen schon am demselben Nachmittage eine starke Eiterung auf, die am folgenden Tage noch zunahm. Schäffer schliesst aus diesen Versuchen, dass die durch Filtriren gewonnenen Stoffwechselproducte der Gonococcen eine Urethritis acuta von nicht progredientem Charakter hervorzurufen im Stande sind. Unsere eigenen Versuche lehren nun, dass durch Einbringung von lebenden Bakterien (*Pyocyanus*, *B. coli*, *Staph. aureus*) eine vorübergehende eitriges Urethritis erzeugt werden könne; die eingebrachten Mikroorganismen verschwinden mit abnehmender Secretion aus der Urethra. Während der Dauer der eitriges Secretion ist die Urethralflora eine reichlichere. Durch Injection von abgetödteten Bakterienleibern, abgetödteten Bouillonculturen (Leiber und Toxine), durch Culturfiltrate (Toxine) ist gleichfalls eine eitriges Urethritis hervorruft. Den bezüglichen mit Gonococcenculturfiltraten angestellten Schäffer'schen Versuchen ist demnach eine specifische Wirkung nicht zuzuerkennen. —

Zum Studium der Heilung der gonorrhoeischen Infection erscheint es nothwendig, die verschiedenen Methoden der Bacterio- und Serotherapie, insoweit sie für diese Infection geeignet sind, heranzuziehen. Es war demgemäss von Interesse, das Verhalten des Gonococcus anderen Bakterien gegenüber *in vitro* und in der gonorrhoeisch erkrankten Urethra näher

kennen zu lernen. Wir erinnern hier an die älteren Versuche von Emmerich, Pawlowski, Hueppe und Wood bei Milzbrand, von E. Fraenkel, F. Kraus und Buswell bei Typhus, aus denen eine Beeinflussung einer specifischen Infection durch heterogene Bakterien hervorgehen soll. Für die Gonorrhoe finden sich in der Literatur einzelne Belege, die ähnliche Verhältnisse vermuthen lassen. Ausser der bekannten Wirkung fieberhafter Erkrankungen auf die gonorrhoeische Infection, für welche eine ausreichende Erklärung noch aussteht, sei hier noch jener Fälle gedacht, in welchen über das Sistiren einer Gonorrhoe bei intercurrentem Erysipel berichtet wird. In der gekennzeichneten Richtung liegen auch Angaben von Wertheim und Schäffer vor.

Schäffer ging von der Thatsache aus, dass während der Dauer einer Gonorrhoe die vorher in der Urethra vorhandenen sonstigen Mikroorganismen spärlicher werden oder völlig verschwinden, während mit dem Abklingen der Gonorrhoe die Zahl solcher Bakterien wieder eine Zunahme erfährt. Er stellte nun Versuche mit den aus der Urethra gezüchteten Bakterien nach dem Verfahren von Garré an, ohne dass er irgendwelche Beeinflussung des Gonococcenwachstums oder des Wachstums der anderen Bakterien beobachten konnte. Nur eine Bakterienart schien auf den Gonococcus einen wachstumshemmenden Einfluss zu üben. Sehr deutlich schienen aber die Gonococcencolonien durch *Pyocyaneus* culturen und deren Toxine beeinflusst zu werden. „Impft man nämlich Gonococcen und *Pyocyaneus* im Querstrich, so sieht man in der Nähe der *Pyocyaneus* cultur die Gonococcencolonien immer spärlicher werden und in einer Entfernung von mehreren Millimetern ganz aufhören. Lässt man eine strichförmig angelegte *Pyocyaneus* cultur 24 Stunden anwachsen und impft dann in senkrechter Richtung hierauf Gonococcen, so zeigen diese, je näher dem *Pyocyaneus* strich, immer spärlichere Entwicklung und gehen schon in einer Entfernung von etwa 1 Cm. gar nicht mehr an. Impft man zum Vergleiche in derselben Weise Milzbrandbacillen auf den *Pyocyaneus* strich zu, so zeigen diese zwar in der Nähe desselben auch viel schwächere Entwicklung, wachsen jedoch bis in die unmittelbare Nähe heran; ähnlich

vorhält es sich bei Choleraspirillen. Die Pyocyaneusstoffwechselproducte hatten indessen nicht nur eine entwicklungshemmende, sondern auch eine merklich abtödtende Kraft gegenüber dem Gonococcus. Impft man z. B. in Gestalt eines Quadrates (mit etwa 3 Cm. langen Seiten) Pyocyaneusculturen, lässt dieselben 15 Stunden auswachsen und bringt in die Mitte reichlich Gonococcen, so sind diese bereits nach $1\frac{3}{4}$ Stunden nicht mehr überimpfbar, während die Milzbrandbacillen, in gleicher Weise den Stoffwechselproducten ausgesetzt, noch nach mehreren Tagen wachsthumsfähig bleiben. Uebrigens liess sich auch eine gonococcenabtödtende Kraft an den durch Filtriren einer Pyocyaneusbouilloncultur erhaltenen Toxinen nachweisen. Es wurden ferner noch mehrere andere Mikroorganismen, und zwar ein Diplococcus aus einem Abscess, Staphylococcus aureus und albus, sowie Streptococcen, die von einem Erysipel gezüchtet waren, in ihrem Verhalten zu Gonococcenculturen auf künstlichen Nährböden geprüft, ohne dass ein sich gegenseitig förderndes oder antagonistisches Verhalten beobachtet werden konnte.“

Der Nachprüfung dieser Angaben wurden Versuche gewidmet, deren Resultate hier wiedergegeben werden sollen.

Versuch 1. Auf Wassermann'schen Agarnährboden werden Pyocyaneus und Gonococcen im Kreuzstrich aufgetragen. Nach 24 Stunden sind sowohl Pyocyaneus als Gonococcen reichlich aufgegangen.

Versuch 2. Wiederholung des Versuches 1 mit der Modification, dass auf parallele Striche von Gonococcen ein Querstrich von Pyocyaneus geführt wird. Nach 18 Stunden ist um den Pyocyaneusstrich ein confluirender Rasen von Gonococcen gewachsen. Ein gonococcenfreier Hof um den Pyocyaneusstrich konnte nicht beobachtet werden. Nach 48 Stunden scheint der Pyocyaneusstrich von einem gonococcenfreien Hofe umgeben zu sein.

Diese Erscheinung erklärt sich aber dadurch, dass die nach 18 Stunden nachgewiesenen Gonococcencolonien, deren Farbenton dem des Nährbodens gleicht, durch den in die Umgebung des Striches diffundirenden Pyocyaneusfarbstoff unsichtbar gemacht werden.

Versuch 3. Acht Tage alte Pyocyaneuscultur wird pulkalisirt. Das Filtrat mit Wassermann'schem Agarnährboden gemischt und zu Platten ausgegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 48 Stunden sind die Platten steril. Auf den Controlplatten zahlreiche typische Colonien.

Versuch 4. Unter gleichen Bedingungen wie Versuch 3 ergibt das gleiche Resultat.

Zur Klärung dieser Frage waren demgemäss weitere Versuche nothwendig, die im Folgenden ihre Wiedergabe finden.

Versuche mit abgetödteten *Pyocyaneus*culturen.

Versuch 1. Eine 2tägige *Pyocyaneus*agarcultur wird bei 98° aufgelöst, auf 42° abgekühlt und zu gleichen Theilen mit menschlichem Blutserum gemischt, zu Platten gegossen, mit Gonococcen beschickt. Auf zwei Platten nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum. Die Controlplatte zeigt typische Gonococcencolonien.

Versuch 2 und 3 unter denselben Bedingungen wie Versuch 1 ergaben das gleiche Resultat.

Versuch 4. Eine 2tägige *Pyocyaneus*bouilloncultur wird bei 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Agar und menschlichem Serum zu gleichen Theilen vermischt, zu Platten ausgegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 24 und 48 Stunden alle beschickten Platten steril. Controlplatten zeigen nach 48 Stunden typische Gonococcencolonien.

Versuch 5 und 6 unter denselben Bedingungen wie Versuch 4 ergaben das gleiche Resultat.

Versuch 7. Agar einer 2tägigen *Pyocyaneus*cultur, von welchem die Cultur sorgfältig abgekratzt ist, auf 98° erhitzt, nach Abkühlung auf 42° mit Wassermann'schem Nährboden gemischt, zu Platten ausgegossen, mit Gonococcen beschickt.

Nach 24 Stunden ca. 8 Gonococcencolonien. Auf der Controlplatte zahlreiche Colonien.

Versuch 8. Leiber einer 2tägigen *Pyocyaneus*agarcultur abgekratzt, in 1 cm³ Bouillon aufgeschwemmt, bei 98° durch ½ Stunde erhitzt, nach Abkühlung auf 42° mit Agar und Wassermann gemischt, zu Platten ausgegossen, mit Gonococcen beschickt.

Versuch 9. Die Leiber einer 2tägigen *Pyocyaneus*agarcultur abgekratzt, dem auf 70° abgekühlten, verflüssigten Agar zugesetzt und durch 2 Stunden bei 70° belassen. Hierauf auf 42° abgekühlt, mit Wassermann gemischt, zu Platten ausgegossen, mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 10 und 11 wie Versuch 9. Mit dem gleichen Ergebnisse.

Versuch 12. Zweitägige *Pyocyaneus*bouillonculturen werden bei 70° durch 2 Stunden erhitzt, mit Agar und Wassermann nach Abkühlung auf 42° gemischt und zu Platten ausgegossen. Mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Colonien.

Versuch 13. Unter gleichen Bedingungen wie Versuch 12 ausgeführt, ergibt sterile Platten.

Die ausgeführten Versuche lehren, dass die lebenden *Pyocyaneus*culturen das Wachsthum der Gonococcen nicht hemmen.

Pyocyaneustoxine 8tägiger Culturen hemmen das Wachstum der Gonococcen.

Denselben Einfluss üben die auf 98° erhitzten zweektägigen Pyocyaneusagar- und Pyocyaneusbouillonculturen.

Die auf 70° erhitzten, abgetödteten Pyocyaneusleiber hemmen das Wachstum der Gonococcen nicht.

Die auf 70° erhitzte Pyocyaneusbouilloncultur zeigt in ihrer Wirkung auf das Gonococcenwachsthum kein constantes Verhalten.

Wenn auch der Ausgang der Versuche mit lebenden Pyocyaneusculturen nicht ermuthigend ausgefallen war, so wollten wir doch auch die gegenseitige Einwirkung von Gonococcen und Pyocyaneus in der gonorrhoeisch-kranken Urethra kennen lernen.

Zu diesem Zwecke wurde einer Reihe gonorrhoeekranker Individuen täglich Pyocyaneusculturen (mit der Oese) oder Pyocyaneusbouillonculturen (mit der Spritze) in die Harnröhre eingebracht. Die betreffenden Patienten wurden angewiesen, nach dieser Procedur durch mehrere Stunden den Harn zurückzuhalten. Das Secret wurde täglich einer mikroskopischen Untersuchung unterworfen.

Von 15 diesbezüglichen Einzelversuchen seien die folgenden als Typen herausgehoben:

Versuch 1. O. T. Blennorrhoe seit 14 Tagen. Secret aus der Urethra sehr reichlich. Im Deckglaspräparate Gonococcen. Culturell Gonococcen nachgewiesen.

1./9. Zwei Oesen Pyocyaneuscultur.

2./9. Drei Oesen „

3./9. Pyocyaneusbouillon, eine Spritze 5 Minuten lang.

4./9. Im Deckglaspräparat massenhaft Stäbchen, intracelluläre Diplococcen. In nach Gram gefärbtem Präparat keine intracellulären Diplococcen.

5./9. Zwei Oesen.

6./9. Zwei Oesen; das Secret spärlich.

7./9. Zwei Oesen.

8./9. Zwei Oesen; sehr geringe Secretion.

10./9. Im nach Gram gefärbten und mit Fuchsin nachgefärbten Präparaten wenige intracelluläre Diplococcen.

11./9. Zwei Oesen.

12./9. Zwei Oesen; kein Secret.

13./9.—14./9. Kein Secret.

15./9. Im Deckglaspräparate einige Leukocyten, in einzelnen Haufen von Diplococcen.

16./9. Ueber Verlangen entlassen.

Versuch II. F. C. Gonorrhoe seit 5 Tagen. In Deckglaspräparaten und Culturen Gonococcen positiv.

8./9. Zwei Oesen.

9./9. Drei Oesen.

10./9. Zwei Oesen.

11./9. Secret reichlich.

12./9. Secret geringer, schleimig.

13./9. Zwei Oesen.

14./9. Zwei Oesen.

15./9. Im Deckglaspräparate einzelne intracelluläre Diplococcen. Gram negativ.

16./9. Im Deckglaspräparate reichlich intracelluläre Diplococcen. Gram negativ. Versuch wird abgebrochen.

Durch Einbringung von Pyocyaneusculturen in die gonorrhoeisch kranke Urethra ist eine Beeinflussung des gonorrhoeischen Processes nicht erzielbar.

Versuche mit *Bacterium coli*.

Versuch 1. Eine zweitägige Coli-Agarcultur wird bei 98° aufgelöst, auf 42° abgekühlt, zu gleichen Theilen mit Wassermann versetzt, ausgegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen.

Nach 24—48 Stunden kein Wachsthum. Die Controlplatten zeigen typische Gonococcenculturen.

Versuch 2, Versuch 3, Versuch 4, Versuch 5 unter denselben Bedingungen ergeben die gleichen Resultate.

Versuch 6. Coli-Bouilloncultur, zweitägig, wird auf 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Agar und Wassermann vermischt, zu Platten gegossen. Darauf Gonococcen gestrichen. Nach 24 bis 48 Stunden alle beschickten Platten steril. Controlplatten zeigen nach 24 Stunden typische Gonococcenculturen.

Versuch 7. Agar einer zweitägigen Coli-Agarcultur, von welchem die Cultur sorgfältig abgekratzt ist, auf 98° erhitzt, nach dem Abkühlen auf 42° mit Wassermann gemischt zu Platten gegossen, mit Gonococcen beschickt. Nach 24—48 Stunden die Platten steril.

Versuch 8. Leiber einer zweitägigen Coli-Agarcultur abgekratzt in 1 cm³ Bouillon aufgeschwemmt, bei 98° durch ½ Stunde erhitzt nach Abkühlen auf 42° mit Agar und Wassermann gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschickt. Nach 24—48 Stunden kein Wachsthum.

Versuch 9. Die Leiber einer zweitägigen Coli-Agarcultur abgekratzt, dem auf 70° abgekühlten, verflüssigten Agar zugesetzt und durch

2 Stunden bei 70° belassen. Hierauf auf 42° abgekühlt, mit Wassermann gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 10. Wie Versuch 9, mit dem gleichen Resultate.

Versuch 11. Coli-Bouillon, auf 70° durch 2 Stunden erhitzt, mit Agar und Wassermann nach Abkühlung auf 42° vermischt, zu Platten ausgegossen. Mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Colonien.

Versuch 12. Wie Versuch 11. Resultat identisch.

Versuch 13. Wie Versuch 11 und 12. Platten blieben steril.

Versuch 14. 3 Wochen alte Coli-Bouilloncultuur wird pukalisirt, das Filtrat mit Wassermann vermischt, zu Platten gegossen.

Mit Gonococcen beschickt (2 Platten).

Nach 24—36 Stunden steril. Controlplatten positiv.

Die auf 98° erhitzten, zweitägigen Coli-Agar- und Coli-Bouillonculturen hemmen das Wachsthum der Gonococcen, ebenso die auf 98° erhitzten Colileiber. Die auf 70° erhitzten Colileiber vermögen eine solche Hemmung nicht auszuüben, die auf 70° erhitze Colibouilloncultuur zeigt diesbezüglich kein constantes Verhalten. Die Colitoxine wirken hingegen wachsthumshemmend.

Versuche mit Typhusculturen.

Versuch 1. Eine zweitägige Typhusagarcultur wird auf 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt und zu gleichen Theilen mit Wassermann gemischt, ausgegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum.

Versuch 2. Typhus-Bouilloncultuur, zweitägig, wird bei 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann vermischt, zu Platten ausgegossen. Darauf Gonococcen gestrichen. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcenculturen.

Versuch 3. Leiber einer zweitägigen Typhusagarcultur in 1 cm³ Bouillon aufgeschwemmt, bei 70° durch zwei Stunden belassen.

Hierauf auf 42° abgekühlt, mit Wassermann gemischt, zu Platten gegossen, mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcenculturen.

Versuch 4. Zweitägige Typhus-Bouilloncultuur bei 70° durch 2 Stunden erhitzt, auf 42° abgekühlt, zu Platten gegossen, mit Gonococcen beschickt. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuche mit Choleraculturen.

Versuch 1. Eine zweitägige Choleraagarcultur wird auf 98° durch 1 Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt und zu gleichen Theilen mit Wasser-

mann gemischt, zu Platten gegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum.

Versuch 2. Eine 2tägige Cholerabouilloncultur wird bei 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar vermischt, zu Platten ausgegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum.

Versuche mit Culturen von *Staphylococcus aureus*.

Versuch 1. Eine zweitägige *Staphylococcus*agarcultur wird auf 98° durch 1 Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt und zu gleichen Theilen mit Wassermann gemischt, zu Platten gegossen. Darauf werden Gonococcen gestrichen. Nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum.

Versuch 2, 3, 4 und 5 unter gleichen Bedingungen das gleiche Ergebniss.

Versuch 6. Eine 2tägige *Staphylococcus*bouilloncultur wird auf 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar vermischt, zu Platten ausgegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 und 48 Stunden kein Wachsthum.

Versuch 7 wie Versuch 6. Zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 8 wie Versuch 6 und 7. Kein Wachsthum.

Versuch 9 wie Versuch 6, 7 und 8. Zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 10. Leiber einer 2tägigen *Staphylococcus*agarcultur in 1 cm³ Bouillon aufgeschwemmt, bei 70° durch 2 Stunden belassen. Hierauf auf 42° abgekühlt, mit Wassermann gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 11. Zweitägige *Staphylococcus*bouilloncultur bei 70° durch zwei Stunden erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 12 wie Versuch 11. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuche mit dem Diphtherie-Bacillus.

Versuch 1. 2tägige Diphtherieagarcultur wird auf 98° erhitzt durch eine Stunde, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann vermischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 2 wie Versuch 1. Zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 3. 2tägige Diphtheriebouilloncultur wird bei 98° durch eine Stunde erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar ver-

mischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 4. Leiber einer 2tägigen Diphtherieagarcultur in 1 cm³ Bonillon aufgeschwemmt, bei 70° durch 2 Stunden belassen. Hierauf auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 5. Zweitägige Diphtheriebouillonculture bei 70° durch 2 Stunden erhitzt, auf 42° abgekühlt, mit Wassermann und Agar gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 6 wie Versuch 5. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 7. Sechstägige Diphtheriebouillonculture, bei 60° durch eine Stunde erhitzt, mit Wassermann und Agar gemischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

Versuch 8 Sechstägige Diphtheriebouillonculture wird pulkalisirt, Filtrat mit Wassermann und Agar vermischt, zu Platten gegossen. Mit Gonococcen beschriftet. Nach 24 Stunden zahlreiche Gonococcencolonien.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde bestimmt, ob die Zusätze, welche den Gonococcennährboden im Sinne einer Wachstums hemmung beeinflussen, dieselbe Wirkung auf das Wachstum anderer Bakterien üben.

Versuch 1. Auf den Pyocyaneusserumagarplatten, auf denen Gonococcen nicht angingen, werden Typhusbacillen und Staphylococcus aureus geimpft. Nach 24 Stunden zahlreiche Colonien.

Versuch 2. Auf den Coliserumagarplatten, auf denen Gonococcen nicht angingen, werden Pyocyaneus, Typhusbacillen und Staphylococcus aureus geimpft. Nach 24 Stunden zahlreiche Colonien.

Versuch 3. Auf der Staphylococcusserumagarplatte, auf der Gonococcen nicht gewachsen sind, werden Typhusbacillen und Pyocyaneus geimpft. Nach 24 Stunden zahlreiche Colonien.

Versuch 4. Auf dem Diphtheriebouillonserumagarnährboden, auf dem Gonococcen nicht gewachsen sind, werden Typhusbacillen, Pyocyaneus. Staphylococcus aureus geimpft. Nach 24 St. zahlreiche Colonien.

Endlich wurde noch untersucht, ob der Gonococcus andere Bakterien in ihrem Wachstum hemmend beeinflussen könne.

1. Versuch. Zweitägige Gonococcenserumagarculture wird bei 98° gelöst, auf 42° abgekühlt, gegossen. Darauf Pyocyaneus und Staphylococcus aureus geimpft. Reichliches Wachstum.

2. Versuch. Gonococcen werden vom Serumagar sorgfältig abgekratzt, der Nährboden bei 98° gelöst, nach Abkühlung auf 42° zu

Platten gegossen. Darauf *Pyocyaneus*, *Staphylococcus*, *B. coli* geimpft. Reichliches Wachsthum.

Typhus-, Cholera-, *Staphylococcus aureus*-agarculturen auf 98° erhitzt hemmen das Wachsthum der Gonococcen. Typhus-, Cholera-, *Staphylococcus aureus*bouillon zeigen diesbezüglich ein wechselndes Verhalten. Die auf 70° erhitzten Typhus-, Cholera-, *Staphylococcus aureus*leiber hemmen das Wachsthum der Gonococcen nicht. Bei den Diphtherieculturen konnte ebensowenig ein hemmender Einfluss constatirt werden. Nährböden, auf welchen geimpfte Gonococcen nicht angegangen sind, erweisen sich für Typhus, *Pyocyaneus*, *Staphylococcus aureus* als durchaus geeignet. Gonococcenculturen, auf 98° erhitzt, die hierauf mit *Pyocyaneus*, *Staphylococcus aureus*, *B. coli* beschickt wurden, hemmen das Wachsthum dieser Bakterien nicht.

In einer weiteren Versuchsreihe werden wir, ausgehend von den in der Arbeit von Christmas enthaltenen Immunisirungsversuchen die Frage der Immunisirung gegen den Gonococcus behandeln.

L i t e r a t u r.

- Heller, Charité Annalen 1896.
 Nicolaysen, Centralblatt für Bacteriologie und Parasit. 1895.
 Christmas, Annales de l'Institut Pasteur. 1897.
 Wertheim, Arch. f. Gynaekologie. 1892.
 Steinschneider, Berliner klin. Wochenschrift. 1893.
 Finger, Ghon und Schlagenhauser, Arch. f. Dermatol. und Syphil. 1894.
 Heimann, Med. Record. 1895.
 Schäffer, Fortschritte der Medicin. 1896 u. 1897.
 Wassermann, Berliner kl. Wochenschrift. 1897. Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1898.
 Legrain, Thèse de Nancy. 1889.
 Aubert, Lyon Medical. 1884.
 Bockhart, Monatsh. f. prakt. Dermatologie. 1886.
 Legrain und Legay, Annales de malad. genito-urin. 1891.
 Van d. Pluym u. ter Laag, Centralblatt f. Bacteriologie und Parasit. 1896.
 Pezzoli, Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1896.
 Menge u. Kroenig, Bacteriologie des weiblichen Genitalcanales. Leipzig 1897.
-