[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]
(Direktor: Geheimer Obermedizinalrat Prof. Dr. Gaffky.)

Über die hämatogene Entstehung der eitrigen Nephritis durch den Staphylococcus.

Von

Dr. Josef Koch,
Abteilungsleiter am Institut.

(Hierzu Taf. X u. XI.)

Die Neigung der gewöhnlichen Eiterkokken, der Staphylokokken, zur Metastasenbildung ist eine längst bekannte Tatsache. Lenhartz hat durch Zusammenstellung eines großen Materiales den Beweis dafür auch statistisch erbracht. Er fand von:

160 Fällen von Streptokokkensepsis 65 Proz. ohne u. 35 Proz. mit Metastasen.
22 „ „ Staphylo- „ 5 „ „ „ 95 „ „ „

Mit Recht schließt Lenhartz aus dieser Gegenüberstellung der beiden verschiedenen Eitererreger, daß im Gegensatz zu dem Verhalten der Streptokokken bei den Staphylokokken eine ausgesprochene Neigung zur Erzeugung vielfacher Metastasen bestehe.

Spritzt man einem erwachsenen Kaninchen eine genügende Menge virulenter Staphylokokken intravenös ein, so ist nach den Versuchen Ribberts und meinen sehr zahlreichen Beobachtungen die Reihenfolge der Organe, die der Staphylococcus am meisten befällt, Niere, Herz, Lunge, Milz und Knochenmark. Injizierte ich aber jungen Kaninchen abgeschwächte Kulturen von Staphylokokken, zu denen man auch die auf der Körperoberfläche vegetierenden hämolysinbildenden Traubkokken rechnen kann, so konnte ich feststellen, daß die Erkrankung des Knochensystems und -Markes, besonders der Rippen, an Häufigkeit denen

der anderen Organe gleichkommt, ja, daß zuweilen die Erkrankung einer oder mehrerer Rippen die einzige Erkrankung nach intravenöser Injektion darstellt.

Für die verschiedene Lokalisation der Staphylokokken in den einzelnen Organen hat man eine Reihe von Hypothesen aufgestellt, ohne daß bisher eine befriedigende Erklärung, geschweige denn eine Übereinstimmung der Meinungen erzielt worden wäre. Wie wenig geklärt die Ansichten über die Entstehung der Metastasenbildung sind, geht aus den Ausführungen Canons hervor:

„Was aber die Entstehung von Metastasen als solchen anbelangt, so werden wir wohl, wenn wir von der Virulenz der Keime und der Beschaffenheit der befallenen Gewebe hier absehen, daran festhalten können, daß in erster Linie dabei die Krankheitsdauer in Betracht kommt, in zweiter die Art der Aufschwemmung der Bakterien im Blut (Größe der Emboli) und erst in dritter gewisse spezifische Eigenschaften der betreffenden Erreger. Für die Staphylokokken ist hier ihre große Neigung Eiterungen herbeizuführen von Wichtigkeit, indem infolge der frühen Vereiterung auch Metastasen früh in die Erscheinung treten.“

Nachdem Lexer die eine Verallgemeinerung der Infektion begünstigenden Momente, welche die in den Venen, den Lymphgefäßen und -Drüsen bestehenden Thrombenteile und Bakterienhaufen loslösen, nämlich Traumen und andere Schädlichkeiten erwähnt hat, bemerkt er, daß noch besondere, aber nicht klagestellte Eigenschaften der verschiedenen Gewebe und Organe des Körpers bestehen, durch welche die Lokalisierung der hämatogenen Infektion bestimmt wird.

Lenhartz zitiert Marmorek:

Metastasen entwickeln sich da, wo infolge physiologischer oder pathologischer Verhältnisse der Locus minoris resistentiae geschaffen ist. Die physiologische Prädisposition ist nach ihm durch die „Endarterien“, in denen die Emboli eher haften, geschaffen. Unter pathologischen Verhältnissen sollen mechanische (traumatische) Momente eine Rolle spielen.

v. Lingelsheim erscheint die Tatsache wichtig, daß sich Metastasen mit Vorliebe in denjenigen Organen etablieren, die eine besondere Affinität zu dem Gifte zeigen.

„Ist ein Organ durch das an irgend einem primären Herde oder im Blute gebildete lösliche Gift in Entzündung versetzt und in seiner natürlichen Widerstandsfähigkeit herabgesetzt, so wird es für die Kokkenansiedlung die günstigsten Bedingungen bieten. Es stellt jetzt einen Locus minoris resistentiae dar, wie wir ihn experimentell durch mechanische oder andere Schädlichkeiten gerade bei den Staphylokokken-Infektionen mit

Vorteil herstellen. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das in Lösung gehende und die ganzen Gewebe durchdringende Gift nicht nur als ein die Allgemeinfunktion des Organismus störendes, sondern auch als ein den Weg der Infektion beeinflussendes Agens.“

Bei allen diesen Hypothesen wird nach meiner Ansicht das wichtigste Moment übersehen, nämlich das eigenartige Verhalten der Staphylokokken in der Blutbahn. In meiner Arbeit („über Beziehungen der Staphylokokken und Streptokokken zu den Gallenwegen“)¹ habe ich bereits auf das verschiedene Verhalten der Staphylokokken und Streptokokken innerhalb des strömenden Blutes, durch das ja die Metastasenbildung bei den Traubenkokken erfolgt, auf einzelne charakteristische Unterschiede ihres biologischen Verhaltens gegenüber den Streptokokken hingewiesen. Durch vergleichende Versuche bei intravenöser Infektion der Versuchstiere mit Staphylo- und Streptokokken konnte ich feststellen, daß das mit Traubenkokken überschwemmte Blut das Bestreben hat, sich möglichst schnell von ihnen zu befreien, im Gegensatz zu den Streptokokken, bei denen der Weg der Infektion, wie bereits bekannt, durch die Lymphbahnen schließlich zur Allgemeininfektion des ganzen Organismus, besonders aber des Blutes führt, in dem die Kettenkokken sich reichlich nachweisen lassen.

Wenn auch dieses eigenartige Verhalten der Traubenkokken innerhalb der Blutbahn, auf das ich zuerst hingewiesen habe, die Neigung zur herdförmigen Erkrankung überhaupt verständlich macht, so ist jedoch damit die Bevorzugung einzelner Organe für die Ansiedlung der Kokken noch nicht erklärt. Es ist nicht meine Absicht, hier den Modus der Entstehung der Metastasen für jedes einzelne von den Staphylokokken bevorzugte Organ nachzuweisen. Einmal bin ich nicht imstande, eine genügende Erklärung für manche Organe zu geben und zweitens will ich mich hier nur auf die Entstehung der so häufigen Erkrankung der Nieren bei der Staphylokokkenmykose beschränken.

Für die Genese der Nierenmetastasen ist aber eine zweite von verschiedenen Untersuchern und durch meine sehr zahlreichen Versuche festgestellte Tatsache, daß die in das Blut gelangten Keime der Traubenkokken durch Nieren und Leber mit dem Urin und der Galle ausgeschieden werden können, von der allergrößten Bedeutung. Es ist merkwürdig, daß viele Autoren, die eine Erklärung der Metastasen bei der Staphylokokkenmykose versucht haben, manches andere Moment, wie z. B. das Trauma, Endarterien usw. als die Hauptursachen für die Lokalisation der hämatogenen Entzündungen ins Feld führen, während sie den natürlichen

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LX.

Vorgang der Ausscheidung durch die Nieren und die Möglichkeit der Erkrankung beim Prozeß der Eliminierung durch diese Organe entweder gänzlich übergehen oder nur als eine nebensächliche Tatsache erwähnen. Von den Pathologen macht nur Orth auf die Bedeutung der Ausscheidung der Eitererreger überhaupt bei verschiedenen Gelegenheiten, besonders auch in seinem Lehrbuch, ausdrücklich aufmerksam, freilich, ohne sie für den Staphylococcus einzuschränken; daß aber der Vorgang der Ausscheidung der Staphylokokken für die Pathologie der Nieren fast allgemein unterschätzt worden ist, mag zum Teil seinen Grund darin haben, daß in vielen Arbeiten eine Eliminierung von Bakterien durch die Nieren überhaupt geleugnet wurde, zum Teil darin, daß die einzelnen Untersucher diesen Fragen nicht experimentell näher getreten sind oder das, was sie für einzelne Bakterien feststellten, für alle Bakterien verallgemeinerten.

Aber weder das Verhalten des Traubencoccus im kreisenden Blut, noch die Tatsache der Ausscheidung durch die Nieren sind imstande, die später zu erörternden Veränderungen hinreichend zu erklären, wenn man andere den Traubenkokken spezifische Eigenschaften nicht berücksichtigen wollte. Die wichtigste, durch die er sich von dem Ketten-coccus fundamental unterscheidet, ist seine Fähigkeit, filtrierbare Toxine zu produzieren, die in die Nährbouillon übergehen. Diese Toxine sind imstande, eine Nekrose des lebenden Gewebes hervorzurufen. Die Wirkung dieses nekrotisierenden Toxins ohne Eiterung kann man besonders schön bei der Ausscheidung der Staphylokokken durch die Galle am Epithel der Gallenblase beobachten, wie ich das an zahlreichen Beobachtungen beim Kaninchen zuerst nachweisen konnte. Auf Grund dieser Beobachtung muß ich annehmen, daß das nekrotisierende Toxin erst die lebenden Zellen geschädigt oder getötet haben muß, wenn der Traubencoccus in der Galle überhaupt üppig gedeihen soll. Ich betone diese Eigenschaft der sezernierten Toxine im Gegensatz zu den Endotoxinen der Streptokokken deshalb ausdrücklich, weil wir ganz dasselbe beim Aufenthalt der Traubenkokken in den verschiedenen Teilen der Niere beobachten können. Diese Tatsache würde also die Ansicht v. Lingelsheims stützen, der annimmt, daß sich Metastasen dort mit Vorliebe entwickeln, wo eine besondere Affinität zum Gifte besteht. Also primäre Schädigung der Zellen und des Gewebes durch die Toxine, sekundäres Wuchern der Kokken auf dem Boden des so veränderten Gewebes, das einen vorzüglichen Nährboden für sie bildet.

Mit der vorhergehenden Frage ist die des *Locus minoris resistentiae* infolge von Trauma usw. für die Lokalisation der Traubenkokken im

Organismus enge verknüpft. Die hohe Bedeutung des Traumas für die Entwicklung und Ansiedlung des Traubencoccus läßt sich durch folgenden, öfter von mir angestellten Versuch klar und einfach zur Anschauung bringen.

Spritzt man einem jungen Kaninchen eine sehr geringe Menge einer virulenten Staphylokokkenkultur in die Ohrvene ein und preßt nach der Injektion den Thorax kräftig zusammen, so daß Frakturen, Quetschungen und Zerreißen der Weichteile entstehen, so kann man bei dem nach einigen Tagen getöteten Tiere sehen, daß überall dort, wo infolge des Traumas Läsionen der Knochen oder der Weichteile entstanden sind, sich Eiterherde durch Ansiedlung der Traubenkokken entwickelt haben. Ich besitze Präparate, wo jede Rippenfraktur vereitert ist, wo kleinste Herde im Verlauf der Interkostalarterien sich überall dort finden, wo offenbar eine dem Auge nicht sichtbare Zerrung oder Zerreißen der Arterienwand stattgefunden haben muß, ganz abgesehen von größeren Abszessen, die aus den ins Gewebe erfolgten Hämorrhagien entstanden sind.

Diese Disposition des verletzten Gewebes für die Ansiedlung des Traubencoccus wird von verschiedenen Autoren so erklärt, daß das durch Zerreißen, Blutinfiltration oder durch Zirkulationsstörung in seiner Lebenskraft geschädigte Gewebe den resorbierten und aus der Blutbahn abgelagerten Erregern gegenüber nicht dieselbe Widerstandskraft wie gesundes Gewebe entgegenstellen kann. Während dieses die Bakterien vernichtet, soll es in dem geschädigten Bezirke, dem *Locus minoris resistentiae*, zur Entzündung kommen (Lexer).

Diese Ansicht ist so allgemeiner Art, daß sie die Prädisposition des geschädigten Gewebes für die im Blute zirkulierenden Kokken nur unvollkommen erklärt. Nach meiner Ansicht spielen hier zunächst lediglich mechanische Verhältnisse die Hauptrolle. Wie ich schon betont habe, hat das zirkulierende Blut die Fähigkeit, sich von den Traubenkokken zu befreien, d. h. sie entweder in die inneren Organe, Leber, Milz und Knochenmark, abzulagern oder sie unter noch näher zu erörternden Bedingungen durch Niere und Galle auszuschcheiden und sie so für den Organismus unschädlich zu machen. Stellt sich aber auf diesem Wege der Eliminierung ihnen ein Hindernis dadurch entgegen, daß der normale Kreislauf durch Zerreißen des Blutgefäßes mit nachfolgender Hämorrhagie unterbrochen ist, so bleiben die Kokken an dieser Stelle liegen und entfalten dann ihre spezifischen Eigenschaften, die das Gewebe zur Vereiterung bringen. Das kreisende Blut, der ungestörte Abfluß der Sekrete, des Urins und der Galle verhindert die Ansiedlung der Staphylo-

kokken. Das ruhende, außerhalb der Zirkulation befindliche Blut, die gestauten Sekrete dagegen sind ein dankbarer Nährboden, weil sie dem *Staphylococcus* Gelegenheit geben, sich anzusiedeln und Toxine zu produzieren.

Den Begriff des *Locus minoris resistentiae* dürfen wir jedoch nicht allein auf den traumatischen beschränken, sondern müssen ihn dahin erweitern, daß jedes tote Gewebe (wie z. B. die verschiedenen Zylinder bei der Nephritis) als ein solcher, in dem die Traubenkokken sich mit Vorliebe anzusiedeln, zu betrachten ist.

Die durch die Injektion von Traubenkokken in das Blut der Kaninchen hervorgerufene eitrige Nephritis ist eine wohl charakterisierte Erkrankung, bei deren Entstehung sowohl die biologischen Eigenschaften der Kokken, als auch die histologischen Verhältnisse der Niere eine große Rolle spielen. Die Erklärung ihrer Genese darf daher weder vom rein bakteriologischen noch vom einseitig pathologischen Standpunkte geschehen, wenn man zu einem befriedigenden Verständnis der ebenso interessanten wie komplizierten Vorgänge kommen will.

Über das Verhalten des wichtigsten Faktors, das Verhalten der Staphylokokken im Blut des Versuchstieres, kann ich mich kurz fassen. Wie schon erwähnt, ist das Blut imstande, sich in kurzer Zeit von den eingeführten Kokken zu befreien. Im kreisenden lebendigen Blut kann der *Traubencoccus* nur vorübergehend existieren. Ein Teil geht durch die Zellentätigkeit der inneren Organe zugrunde, ein anderer Teil kann unter gewissen Bedingungen durch Nieren und Leber eliminiert werden.

Über diese Ausscheidung der Bakterien überhaupt, weniger über die der Staphylokokken ist viel gestritten worden. Da sie als zweiter Faktor bei der Entstehung der eitrigen Nephritis in hervorragendem Maße beteiligt ist, halte ich es für nötig, auf die Frage der Eliminierung von Bakterien durch die Nieren näher einzugehen.

Die Zahl der experimentellen Arbeiten über die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren ist in Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage keine große. Es würde mich aber trotzdem zu weit führen, an dieser Stelle die geschichtliche Entwicklung erschöpfend zu erörtern. Ich werde daher nur dasjenige hauptsächlich hervorheben, was mit dem von mir gestellten Thema der Ausscheidung der Staphylokokken im Zusammenhang steht. Vor allem sollen aber die Ergebnisse der neueren Arbeiten über die Frage der Ausscheidung der im Blute kreisenden Bakterien besprochen werden.

Der erste, der sich mit dem Studium der Eliminierung von lebenden Elementen aus dem Blut experimentell beschäftigt hat, war Paul Grawitz.

Paul Grawitz konnte nach intravenöser Einverleibung von Schimmelpilzsporen in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen (er arbeitete mit Sporen von *Penicillium glaucum*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus niger*, *Mucor mucedo*, *Mucor stolonifer*, *Oidium lactis*, *Oidium albicans* usw.) im Harn in den ersten 24 Stunden nach der Injektion der Mikroorganismen immer, nach dieser Zeit in 48 Stunden spärlicher und später nur ganz vereinzelte Pilzelemente nachweisen. Veränderungen des Nierengewebes, wie z. B. Blutungen, konnte er nicht finden, er hält eine Ruptur der Nierenkapillaren für ausgeschlossen, Paul Grawitz faßt die Ergebnisse seiner Untersuchungen dahin zusammen, daß

1. ein Teil der in die Blutbahn eingeführten Sporen in dem Blute zu Grunde geht und

2. daß ein anderer Teil durch die Nieren ausgeschieden wird.

Cohnheim sieht in der Ausscheidung von Mikroorganismen durch die Niere eine wichtige Schutzvorrichtung des Organismus gegen die Infektion. Dabei bemerkt er aber, daß die Ausscheidung von pathogenen Keimen durch die Niere auch eine Gefahr mit sich bringt, nämlich eine Infektion des ausscheidenden Organes, wie es bei Tuberkulose der Fall ist (zit. nach v. Klecki).

In verschiedenen Arbeiten hat Ribbert die Ansicht vertreten, daß der Organismus imstande ist, sich von einem großen Teil der in das Blut eingedrungenen Bakterien durch die Nieren oder auch auf anderen Wegen zu befreien. Dieser Vorgang ist aber für die Nieren durchaus kein gleichgültiger. Die Erkrankung dieses Organes ist im allgemeinen von zwei Momenten abhängig:

1. von der Ansiedlung der jedesmaligen spezifischen Erreger,
2. von der deletären Wirkung der von den Bakterien produzierten Substanzen.

Bei seinen Versuchen von intravenöser Injektion reichlicher Mengen von Staphylokokken konstatierte er das Auftreten derselben im Lumen der Gefäßschlingen einzelner Glomeruli und Harnkanälchen schon 6 Stunden nach Beginn des Versuches. Die in den Harnkanälchen befindlichen Keime können sich hier vermehren und sekundäre Entzündungen hier hervorrufen. Daß die Staphylokokken z. B. bei der akuten Osteomyelitis aus allen Organen bis auf die Nieren verschwinden, und sich hier lokalisieren, dafür ist nach seiner Ansicht

1. das mechanische Moment der Verstopfung maßgebend,
2. daß die Mikroorganismen nicht zur Ausscheidung kommen,
3. die traumatische Reizung.

Wyssokowitsch injizierte Kaninchen und Hunden Aufschwemmungen von Reinkulturen der verschiedensten Bakterien, saprophytische, für den Menschen und für Versuchstiere pathogene, sowie Schimmelpilze in eine Vene. Den Tieren wurde der Urin teils während des Lebens, teils sehr bald nach der Injektion, teils später entnommen. Bei den Versuchen mit Bakterien, welche Läsionen des Nierengewebes bewirken, konstatierte Wyssokowitsch, daß eine größere Quantität der injizierten Bakterien sich nur dann im Harn der Versuchstiere befindet, wenn makroskopisch wahrnehmbare Blutextravasate oder in den Nieren wahrnehmbare Veränderungen vorhanden sind. Eine physiologische Ausscheidung durch die Nieren gibt es nach Wyssokowitsch weder bei Pilzsporen noch bei irgend welchen Bakterien.

Das Auftreten pathogener Mikroorganismen im Harn ist an lokale Erkrankungen des uropoëtischen Systems gebunden. Infolgedessen kann auch das Verschwinden der in das Blut eingeführten Bakterien nicht durch Ausscheidung durch den Harn erklärt werden, sondern der Untergang muß an anderer Stelle gesucht werden. Um das massenhafte plötzliche Verschwinden der injizierten Mikroorganismen aus dem Blute zu erklären, glaubt Wyssokowitsch annehmen zu müssen, daß irgend eine Ablagerung außerhalb des Blutes in gewissen Organen, besonders aber in der Milz, der Leber, des Knochenmarkes stattfindet und die Bakterien dadurch dem Blutstrom entzogen werden.

Nach Injektion von Staphylokokken fand Wyssokowitsch regelmäßig die schon von F. Krause, Passet beschriebenen Nierenherde. „Dieselben bilden sich in einem relativ frühen Stadium nach der Injektion und damit harmonisierend beginnt der Übertritt der Staphylokokken in den Harn in deutlicher Weise schon während des Lebens und erreicht bis zum Tode schon ganz erhebliche Zahlen.“

Pernice und Scagliosi experimentierten hauptsächlich, um die Ausscheidung pathogener und nichtpathogener Bakterien durch die Nieren festzustellen, mit *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Micr. prodigosus*, *Bact. anthracis*, *Bac. pyocyaneus* und *Bac. subtilis*, die als Bouillonkulturen mit einer Pravazschen Spritze immer in denselben Dosen Hündinnen, Meerschweinchen und weißen Mäusen, meistens unter die Rückenhaut, oft auch direkt in die Blutbahn gebracht wurden.

Die Ausscheidung des *Staphylococcus aureus* durch den Harn beginnt nach 4 Stunden. „Die Nieren der sowohl mit pathogenen als auch mit nichtpathogenen Mikroorganismen infizierten Tiere, bei welchen die Anwesenheit der eingeführten Bakterien im Harn nachgewiesen wurde, sind immer verändert. Diese Veränderungen treten vor dem Übergange der Mikroben in den Harn ein. Sie bestehen aus örtlichen Kreislaufstörungen des Blutes und degenerativen Zuständen der Nierenepithelien. Unserer Meinung nach bereiten diese Veränderungen den Weg für den unbehinderten Ausgang der Bazillen vor. Die Entzündung erreicht bereits den Grad einer hämorrhagischen Glomerulonephritis. Der *Staphylococcus pyogenes aureus* dagegen verursacht eine metastatische Nephritis.“

Nach der Ansicht Sherringtons findet eine regelmäßige Ausscheidung durch die Sekrete nicht statt. Er injizierte den Versuchstieren subkutan oder intravenös Reinkulturen von Milzbrandbazillen, Staphylokokken und *Pyocyaneus* usw. Im Urin der nach verschieden langer Zeit getöteten Tiere konnte Sherrington von pathogenen Bakterien Milzbrand, Rotz, Mäuse-septikämiebazillen, sowie *Bact. pyocyan.* und *pneum.* nachweisen. Häufig, aber nicht immer findet sich Blut oder koagulierbares Eiweiß in den Sekreten, ein Zeichen, daß an den sezernierenden Membranen schwere pathologische Prozesse sich abspielen. Sherrington glaubt, daß die Bakterien erst gegen Ende des Krankheitsprozesses auftreten, daß die Stoffwechselprodukte pathogener Mikroben bei längerer Einwirkung auf die absondernden Membranen diese für die Keime durchgängig machen.

Sittmann stellte seine Versuche in der Weise an, daß er Kaninchen wäßrige Aufschwemmungen verschiedener Konzentration des *Staphylococcus aureus* intravenös injizierte. Den Urin gewann er durch Punktion der

Blase am Fundus. Die Versuche ergaben, daß die im Blute zirkulierenden Staphylokokken durch den Urin ausgeschieden werden. Das Auftreten der Staphylokokken im Urin variiert nach der Virulenz. Bei schwerer Infektion erscheinen sie von der 8. Stunde ab, bei leichter Infektion dagegen schon von der 5. Stunde ab. Dies Verhalten ist so konstant, daß man je nach der Zeit des Auftretens der Staphylokokken im Urin die Virulenz desselben bemessen kann. Bei schweren Infektionen hält die Ausscheidung an bis zum Tode, bei leichten kann sie schon in der 14. Stunde zessieren, in der Regel hat die Ausscheidung nach 46 Stunden ihr Ende erreicht. Es kann aber vorkommen, daß die Ausscheidung länger dauert. Das sind die Fälle von mittelschwerer Infektion. Aus dem Blute verschwinden die Staphylokokken nur bei leichter Infektion. Nach Sittmann ist es völlig einwandfrei dargetan, daß bei Infektionen, die ohne bedeutendere Schädigung der Niere einhergehen, eine Ausscheidung der Staphylokokken vermittelt des Urins erfolgt, daß die Eitererreger die Niere passieren können, ohne schwere Lokalerscheinungen hervorzurufen. Für die Therapie erscheint Sittmann der Versuch berechtigt, durch Anregung der Nierentätigkeit die Elimination der Noxe zu beschleunigen, um so mehr, da ja auf diesem Wege nicht nur die geformten Schädlichkeiten, sondern in noch viel höherem Grade die gelösten Gifte den Körper verlassen.

Um den experimentellen Beweis dafür zu erbringen, ob die Nieren im anscheinend normalen Zustande Mikroorganismen durchtreten lassen oder nicht, haben Biedl und Kraus vier Reihen von Versuchen angestellt und bei der Ausscheidung das zeitliche Moment besonders berücksichtigt. Sie glaubten den Beweis dann erbracht zu haben, „wenn es gelingt, die ins Blut eingeführten Mikroorganismen innerhalb einer solchen Zeit nach der Infektion in dem Harn nachzuweisen, welche erfahrungsgemäß zur Bildung pathologischer Veränderungen in den Nieren nicht hinreicht.“

Ihre Versuchsanordnung war folgende: In der ersten Versuchsreihe wurden kurarisierten oder mit Chloroform narkotisierten Hunden 3 bis 5^{ccm} einer Bouillonkultur des *Staphylococcus aureus* injiziert. Um die Harnsekretion anzuregen, wurde eine 5 bis 10 prozentige Traubenzuckerlösung unter mäßigem Druck in der Menge von 50 bis 200^{ccm} in die Vene infundiert. Der Urin wurde nach vorausgegangener Laparotomie nach dem Ludwigschen Verfahren durch Sondierung beider Ureteren mit Kanülen gewonnen. Der abtropfende Harn wurde teils mit der Öse, teils direkt auf schiefes Agar gebracht und während der ganzen Dauer des Experimentes alle 5 Minuten den Kanülen entnommen.

Bei diesen Versuchen zeigte es sich, daß die Staphylokokken nach ihrer Injektion ins Blut frühestens nach 12 Minuten im Harn erscheinen. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Ausscheidung später, und zwar in 15, 22, 26, 30, 35, 75 Minuten.

In der zweiten Versuchsreihe wurde Kaninchen der Harn teils durch Expression der Blase, teils durch Kathetrisation, teils nach dem Abtöten des Tieres direkt aus der Blase entnommen. Das Auffangen des Harnes wurde frühestens nach $\frac{1}{2}$ Stunde, von den meisten Tieren 1 bis 7 Stunden nach der Injektion vorgenommen.

Der *Staphylococcus aureus* erscheint bei dieser Art der Harnentnahme frühestens erst 5 Stunden nach der Injektion im Harn. Mit diesem Be-

funde befinden sich Biedl und Kraus nahezu in vollkommener Übereinstimmung mit denen anderer.

Die dritte Versuchsreihe wurde an laparotomierten Kaninchen angestellt, den 2 bis 3^{cem} Bouillonkultur vom *Staphylococcus aureus* in die Ohrvene injiziert worden war. Der Harn wurde aus den Ureteren teils von der Blase aus, teils durch eine mittels glühender Öse erzeugte Öffnung in der Ureterenwand kontinuierlich aufgefangen.

Diese Versuche ergaben bezüglich des ersten Auftretens der Mikroorganismen ein Resultat, welches den an Hunden gewonnenen vollständig entspricht. Die Staphylokokken wurden schon 5 bis 10 Minuten nach der Injektion ausgeschieden. Die weitere Elimination verhielt sich aus beiden Nieren nicht gleichmäßig und war nicht kontinuierlich. Die Ursache für die differenten Befunde der zweiten und dritten Versuchsreihe hängen nach der Meinung der Autoren nicht mit der Verschiedenheit der Tiere, sondern mit der Methodik zusammen.

Bei den Kaninchen der vierten Versuchsreihe erschienen die injizierten Staphylokokken in 5 bis 59 Minuten nach der Injektion. Die Blase der Versuchstiere wurde in diesen Fällen kontinuierlich kathetrisiert.

Biedl und Kraus fassen das Gesamtergebn ihrer Untersuchungen dahin zusammen:

1. Die Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Bact. coli*, *Anthrax*) werden nach ihrer Injektion in die Blutbahn im normalem Blut und eiweißfreien Harn ausgeschieden.
2. Die Ausscheidung beginnt schon nach wenigen Minuten.
3. Die Ausscheidung ist nicht kontinuierlich, sondern erfolgt schubweise und ist quantitativ ungleich.
4. Beide Nieren eliminieren die Mikroorganismen weder gleichzeitig noch quantitativ gleichmäßig.
5. Durch Anregung der Harnsekretion kann die Ausscheidung der Mikroorganismen begünstigt werden.

Bei der Nachprüfung der von Biedl und Kraus erhaltenen Resultate änderte v. Klecki die Versuchsbedingungen, indem er im Gegensatz zu diesen die Versuchstiere weder kurarisierte noch chloroformierte. Um die Harnabsonderung während des Versuches auf natürlichem Wege anzuregen, wurden die Hunde einige Stunden vor Beginn des Versuches mit gesalzenem Fleisch und Milch gefüttert. Da v. Klecki auf Grund der Resultate von Biedl und Kraus annahm, daß Größe und Gestalt der im Blute kreisenden Bakterien für die Ausscheidung derselben durch die Niere belanglos sei, so benutzte er als Versuchsmaterial den *Bacillus pyocyaneus* und nur in einigen Versuchen auch den *Staphylococcus aureus*.

v. Klecki sieht den Hauptunterschied seiner und der Versuche von Biedl und Kraus in der Quantität der in die Blutbahn eingeführten Teile. Während sie 5 bis 8^{cem} einer 2 bis 6 tägigen Bouillonkultur von *Staphylococcus aureus* injizierten, experimentierte er mit bedeutend geringeren Bakterienmengen, indem er gewöhnlich 5 bis 10^{cem} in physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmter Agarkulturen einspritzte. Er glaubte auf diese Weise die natürlichen Bedingungen der Ausscheidung am ehesten zu erfüllen.

Aus den sehr sorgfältig durchgeführten Experimenten ergab sich, daß in der Blutbahn kreisende Mikroorganismen in einer sehr kurzen Zeit nach erfolgter Infektion die Nieren passieren und im Harn erscheinen können. v. Klecki glaubt daher mit vollem Recht mit Biedl und Kraus behaupten zu dürfen, daß Bakterien durch die normale Niere durchtreten und schon in wenigen Minuten nach erfolgter Blutinfektion mit dem Harn ausgeschieden werden können.

Den Hauptweg für die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren bilden die Glomeruli: „die Bakterien durchdringen die Gefäßwand der Glomerulusschlingen, gelangen in den Kapselraum, von hier in die gewundenen Harnkanälchen und werden mit dem Harnstrom weitergespült.“

Jedoch zeigten verschiedene Versuche, daß eine Ausscheidung der im Blute kreisenden Bakterien durch die Nieren sich nicht notwendig einstellen muß, wenigstens während der ersten 1 bis 1½ Stunden nach der Infektion und bei relativ geringer Menge der im Blute vorhandenen Keime. „Jedenfalls wird nur ein Teil der im Blute kreisenden Bakterien durch die Nieren ausgeschieden, ein anderer Teil derselben kann noch, bevor die Keime in den inneren Organen abgelagert werden, in dem Blute als freie Körper eine Zeitlang zirkulieren, ohne durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Der Organismus entledigt sich also mit dem Harn nur eines Teiles der im Blute zirkulierenden Bakterien, gewissermaßen nur eines Überschusses an Keimen, welche die Blutinfektion verursachen.“

Cotton ist nicht imstande, was den Harn anbelangt, aus seinen wenigen Versuchen eine generelle Theorie der Ausscheidung von Bakterien aus dem Tierkörper aufzustellen. Es sei aber sicher, daß die Ausscheidung bei vielen anderen Versuchen, wie bei den seinigen, pathologisch gewesen ist. „Die nicht bewiesene, obwohl nicht unwahrscheinliche physiologische Ausscheidung durch die Niere scheint bei gewissen Bakterienarten (Anthrax, Subtilis, Bac. pneumon.) ganz zu fehlen und wird, wo vorhanden, höchstens kleinere Mengen liefern können.“ Die klinischen Befunde einer Eliminierung von Typhus, Tuberkelbazillen, Staphylokokken, Rotz, Anthrax usw. durch den Harn stellen nach Cotton Befunde dar, die von relativ späten Stadien der betreffenden Infektion herkommen und die teilweise gewiß auf klinisch nachweisbare pathologische Nierenprozesse zurückzuführen sind. Größere Mengen von Bakterien im Harn kommen scheinbar nur pathologisch vor, die Grenzen der angeblichen physiologischen Ausscheidung sind keineswegs festgestellt.

Über die Durchgängigkeit der Nieren für Bakterien hat Opitz zur weiteren Klärung der Streitfrage sieben Versuche an Hunden angestellt, deren Harn nach vorausgegangener Laparatomie durch Sondierung der Ureteren gewonnen wurde. Opitz wählte nichtpathogene Bakterien (*Vibrio Finkler-Prior*, *Bac. prodigiosus*, *Coccus aquatilis*, roter *Coccus* aus der Luft, *Bac. fluor. liquefaciens*), um im Falle eines positiven Resultates den Einwand ausschließen zu können, daß die Bakterien durch ihre giftigen Stoffwechselprodukte eine Schädigung der Zellen erzeugt hätten.

In den ersten drei Versuchen wurden übertrieben große Mengen gebraucht, in der Erwartung, dadurch die Wege deutlich zu machen, auf denen die Bakterien die Niere verlassen. In den mikroskopischen Bildern der Nieren waren Gefäßrupturen und eine kolossale Hyperämie zu sehen.

Die ersteren erfolgen meist nicht in den Glomerulis, trotzdem auch diese ganz gewaltig ausgedehnt und mit Blutkörperchen strotzend gefüllt sind, sondern meist in dem Kapillarnetz, das die Harnkanälchen, besonders die gewundenen umspinnt. Trotzdem erschienen die Bakterien in den Versuchen erst spät im Urin (51 Minuten nach Beginn der Infusion) und zwar gleichzeitig mit roten Blutkörperchen. Opitz nimmt an, daß Gefäßrupturen die Ursache des Übertritts der Bakterien in den Urin sind und daß, wenn die Bakterienmengen nicht hinreichen, um Gefäßverletzungen und Blutungen herbeizuführen, auch die Bakterien im Harn ausbleiben, selbst wenn sehr erhebliche Mengen injiziert werden und die Urinsekretion reichlich ist. Opitz faßt das Ergebnis seiner Arbeit hinsichtlich der Ausscheidung durch die Nieren in folgende Sätze zusammen:

„Eine physiologische Ausscheidung von im Blute kreisenden Bakterien gibt es nicht.

Das häufig beobachtete Auftreten von Keimen im Harn schon kurz nach Injektion in die Blutbahn beruht auf mechanischen und chemischen Verletzungen der Gefäßwände und Epithelien.“

Asch erhielt bei seinen Versuchen über die Ausscheidung der in die arterielle Blutbahn injizierten Bakterien durch die Nieren verschiedene Resultate bei verschiedenen Bakterien. Der *Bacillus pyocyaneus* wird beim Hunde frühestens 12 Stunden, *Staphylococcus aureus* 24 Stunden, *Coli* 24 Stunden nach der Injektion in die Bauchaorta ausgeschieden. Mit den Bakterien, zuweilen schon früher, tritt Eiweiß im Urin auf. Asch folgert daraus, daß nur die lädierte Niere Bakterien durchläßt. Von einer physiologischen Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren kann nicht die Rede sein und bei der Ausscheidung pathogener Bakterien durch die Nieren spielen die Virulenz der Mikroben und ihre Stoffwechselprodukte die Hauptrolle.

Streng konnte von den untersuchten Bakterien (*Bacterium coli*, Pneumokokken, Streptokokken, *Bacterium typhi* und *Prodigiosus*) nach intravenöser Injektion von 1 bis 5 ^{cem} Bouillonkultur die erste Stunde nach der Injektion solche weder kulturell im Harne noch histologisch in den Harnkanälchen nachweisen. Eine Ausnahme machte *Bacterium coli*, das oft schon nach 1/2 Stunde im Urin erschien. Die Zeit des Auftretens der anderen Bakterien war verschieden. Pneumokokken nach 1 bis 3 Stunden, *Staphylococcus* nach 6 bis 8 Stunden. Die längste Zeit brauchten Streptokokken und Typhusbazillen. *Prodigiosus* war gar nicht nachweisbar. Je schwerer die Nieren geschädigt sind, desto reichlicher treten die Bakterien in den späteren Stunden auf. Eine physiologische Bakteriensekretion im Sinne von Biedl und Kraus existiert nicht und es muß als Regel festgehalten werden, daß die Bakterien nicht durch die intakten Nieren ausgeschieden werden.

Aus den Ergebnissen der referierten Arbeiten, die sich zum Teil diametral widersprechen, geht soviel hervor, daß verschiedene Mikroorganismen schon kurze Zeit nach der Injektion in die Blutbahn sich im Urin (und in der Galle) vorfinden, und daß es mit den uns zur Verfügung stehenden Färbemethoden bis jetzt noch nicht gelungen ist, irgend welche erheblicheren Gewebsveränderungen an den ausscheidenden

Organen bei der Kürze der Zeit der Einwirkung, die zwischen Injektion und der Ausscheidung liegt, festzustellen. Damit ist jedoch keineswegs gesagt, daß nicht doch molekuläre Gewebsalterationen des sezernierenden Parenchyms durch die Toxine der eingeführten Bakterien bestehen können, die den Austritt der Mikroorganismen ermöglichen.

Bestand schon in den ersten Arbeiten über die Tatsache der Eliminierung von Bakterien durch die Nieren eine große Mannigfaltigkeit der Ansichten, so begann die Verwirrung in dieser Frage erst recht, als man anfang, von einer physiologischen Ausscheidung der Bakterien überhaupt durch die Nieren und Leber zu sprechen (Biedl u. Kraus, v. Klecki usw.), indem man das Faktum der Ausscheidung einiger in die Blutbahn eingeführter Bakterienarten durch die Nieren für alle Mikroorganismen verallgemeinerte.

Die Gründe, die gegen eine physiologische Ausscheidung sprechen, unter der ich mit Wyssokowitsch einen regelmäßigen und dann auch stets zu einer Anhäufung im Harn führenden Durchtritt von Bakterien verstehe, nicht aber, wenn dann und wann einzelnen Mikroorganismen der Durchtritt gelingt, habe ich bereits in meiner Arbeit: „Über Beziehungen der Staphylokokken und Streptokokken zu den Gallenwegen“¹ dahin zusammengefaßt:

1. Es werden nur bestimmte Bakterien durch die großen Drüsen, Leber und Nieren, ausgeschieden. Sicher nachgewiesen ist dies bisher vom Typhus, *Bacterium coli*, *Staphylococcus*. Seltener ist eine Ausscheidung beobachtet bei *Bacterium pyocyaneum*, beim Rotz- und Milzbrandbacillus.

2. Die Ausscheidung ist abhängig von der Virulenz des betreffenden Bacteriums. Ich konnte zeigen, daß bei der Injektion eines avirulenten *Staphylococcus* eine Eliminierung durch die Nieren und Leber vollkommen ausbleiben kann. Ebenso bleibt eine Ausscheidung durch die Galle bei der Injektion eines sehr virulenten *Staphylococcus* aus, wenn die Tiere innerhalb eines Zeitraumes von 24 bis 48 Stunden einer Sepsis erliegen.

3. Die Ausscheidung scheint ferner abhängig von der Menge der eingeführten Bakterien zu sein.

Was nun die Ausscheidung des *Staphylococcus* speziell anbetrifft, so ergaben sich aus den von mir angestellten Versuchsreihen folgende Tatsachen:

1. Spritzt man einem Kaninchen eine beträchtliche Menge (2^{ccm}) eines fast avirulenten *Staphylococcus aureus* intravenös ein, so gelingt es dem Blut, schon in sehr kurzer Zeit (innerhalb einer halben Stunde) sich von den Kokken zu befreien. Sie gehen aber keineswegs im Blute selbst

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LX.

zugrunde, sie erliegen nicht der bakteriziden Kraft des Blutes, sondern werden in den inneren Organen, besonders in der Leber, abgelagert. Außer der Leber kommen als Aufnahmeorte noch die Milz und das Knochenmark in Betracht (Wyssokowitsch). Bemerkenswert bei diesem Versuche ist, daß die in die Blutbahn eingeführten Kokken weder im Urin noch in der Galle nachweisbar waren, eine Ausscheidung durch Leber und Nieren ist also nicht erfolgt.

2. Steigert man darüber hinaus die Menge desselben *Staphylococcus* bei der intravenösen Injektion (3 ^{ccm}), so gebraucht das Blut eine erheblich längere Zeit (5 bis 13 Stunden), um sich der Kokken zu entledigen. Aber auch bei diesen Versuchen sind die injizierten Keime weder in der Galle noch im Urin nachzuweisen.

3. Injiziert man eine ganze Bouillonkultur (etwa 5 ^{ccm}) desselben *Staphylococcus* dem Versuchstiere intravenös, so ändert sich das vorhergehende Bild insofern, daß neben einem reichlicheren Vorhandensein der eingespritzten Kokken im Blut nunmehr eine Ausscheidung der Kokken durch die Leber in die Galle, sowie durch die Nieren in den Urin schon von der vierten Stunde an stattfinden kann.

Auf Grund dieser vergleichenden Versuche — zu jedem Versuche wurden fünf Tiere verwandt — durfte ich behaupten, daß das Blut und die bei der Ablagerung der Kokken in Betracht kommenden Organe einer beträchtlichen Menge eines wenig virulenten pathogenen *Staphylococcus* Herr werden können, und daß bei geringen Mengen eine Ausscheidung durch die Galle und durch den Urin überhaupt nicht erfolgt. Erst wenn entweder die Dosis der injizierten Kokken eine sehr große, oder die Virulenz eine höhere ist, werden sie aus dem Blute durch Leber und Nieren eliminiert. Die Ausscheidung der in das Blut eingeführten *Staphylokokken* durch Leber und Nieren ist also kein regelmäßiger Vorgang, sondern scheint vielmehr erst dann in Betracht zu kommen, wenn die gewöhnlichen zur Abwehr der Infektion bestimmten Kräfte versagt haben.

Die Ausscheidung des virulenten *Staphylococcus* durch die Nieren muß dagegen als eine konstante Erscheinung bezeichnet werden. Das bestätigen alle Untersucher, die sich experimentell mit der Eliminierung der Traubenkokken aus dem Blut beschäftigt haben. Ich verweise hier auf die Arbeiten von Passet, Wyssokowitsch, Ribbert, Pernice und Scagliosi, Sittmann, Streng, die zum Teil den Übertritt der Kokken in den Urin als eine spezifische Eigenschaft des Traubencoccus hervorgehoben haben.

Durch die Versuche dieser Autoren ist auch bewiesen, daß die Ausscheidung der Kokken aus dem Blut nicht sofort nach der Injektion,

sondern erst mehrere Stunden später einsetzt. Nach Pernice und Scagliosi beginnt die Eliminierung durch die Nieren nach 4 Stunden. Sittmann behauptet, daß das Auftreten der Staphylokokken im Urin nach der Virulenz variiert; bei schwerer Infektion erscheinen sie von der 8. Stunde ab, bei leichter Infektion dagegen schon von der 5. Stunde an. Dies Verhalten sei so konstant, daß man je nach der Zeit des Auftretens der Staphylokokken im Urin die Virulenz derselben bemessen könne. Ich kann diese Beobachtung Sittmanns bestätigen. Bei einzelnen Tieren, die infolge großer Virulenz der injizierten Kokken schon nach 8 bis 10 Stunden eingingen, konnte ich zuweilen gar keine, zuweilen nur spärliche Traubenzuckerkokken im Urin finden. Für die Galle habe ich nachweisen können, daß in den Fällen von Sepsis, der die Tiere in den ersten 24 bis 48 Stunden erliegen, die Ausscheidung gewöhnlich ausbleibt. Der Übertritt der Kokken in die Galle scheint also noch später als der in den Urin zu erfolgen. Für diesen aber muß man daran festhalten, daß der Übergang der virulenten Traubenzuckerkokken, die aus akuten menschlichen Krankheitsherden stammen, etwa um die 4. bis 6. Stunde nach erfolgter Injektion eintritt.

Es ist wichtig, diese Tatsache nachdrücklich hervorzuheben; denn sie ist ein Hauptgrund gegen die Annahme einer physiologischen Ausscheidung, wie sie besonders Biedl und Kraus vertreten haben. Zwar haben diese Autoren zeigen können, daß schon bald nach der Injektion (12 Minuten!) die Kokken im Urin nachweisbar sind, aber ich muß hier, so interessant die Tatsache auch schon an und für sich ist, Opitz rechtgeben, wenn er ihnen zum Vorwurf macht, daß sie ihre Versuche unter gänzlich unphysiologischen Bedingungen angestellt haben. „Man bedenke nur, welche ungeheure Zumutung an den Körper eine schnelle Vermehrung der Blutmenge auf das $1\frac{1}{2}$ fache durch Traubenzuckerlösung bedeutet, und daß Chloroform und Äther die Nieren schwer zu schädigen imstande sind, selbst physiologische Kochsalzlösung ist durchaus nicht so sicher unschädlich für die Nieren.“

Der erst nach einigen Stunden erfolgende Übergang der virulenten Traubenzuckerkokken in den Urin fällt ferner für die von anderen und mir vertretene Ansicht schwer in die Wagschale, daß die Stoffwechselprodukte pathogener Bakterien erst die Wandungen der Gefäße und die Epithelien, gewissermaßen die Epithelbarrieren derart verändern und durchlässiger machen, daß die Mikroorganismen sie ungehindert passieren können. Ein zwingender Beweis hierfür ist der von mir konstatierte Befund, daß ein fast avirulenter Staphylococcus sogar in beträchtlicher Menge überhaupt nicht ausgeschieden wird, sondern durch die Zellentätigkeit innerer Organe, in die das Blut die Mikroben ablagert, wie der Leber, Milz und des

Knochenmarks (Wyssokowitsch) vernichtet werden. Diese Tatsache spricht auch dafür, eine primäre Ausscheidung der sezernierten Toxine durch Nieren und Leber, eine sekundäre der Kokken selbst anzunehmen. Für den virulenten *Staphylococcus* glaube ich dies ganz besonders hervorheben zu müssen. Wie intensiv die Giftwirkung der sezernierten Toxine virulenter *Staphylokokken* auf das Gewebe ist, kann man direkt an der nekrotischen Zone des Gewebes sehen, die gewöhnlich einen Herd virulenter *Staphylokokken* umgibt, läßt sich weiter am Epithel einer mit *Staphylokokken* infizierten Gallenblase besonders schön beobachten, ganz zu schweigen von dem Zustande der ausscheidenden Organe, der Nieren und Leber, bei der *Staphylokokkensepsis*, bei der diese Organe zuweilen eine schwere parenchymatöse Degeneration wie bei einer Vergiftung zeigen, ohne daß lokale Herde von Kokken sich gebildet haben. Diese Veränderungen lassen sich eben nur durch eine Toxinwirkung erklären.

Ob wir in der Ausscheidung der *Staphylokokken* und einiger anderer Bakterien, wie des Typhus- und Paratyphusbacillus, eine Schutzvorrichtung des Organismus gegen die im Blute kreisenden Mikroorganismen sehen dürfen, lasse ich dahingestellt. Es läßt sich jedenfalls nicht leugnen, daß auf diese Weise gewaltige Bakterienmengen, allerdings unter Schädigung der eliminierenden Organe, besonders der Nieren, den Körper verlassen können. Nach meiner Ansicht spielt diese Ausscheidung für den Verlauf der Infektion (Typhus, *Staphylokokkenmykosen*) durchaus keine nebensächliche Rolle, wie ich schon in einer anderen Arbeit betont habe. Ich glaube vielmehr, daß diese Organe gewissermaßen als Hilfsorgane dann in Tätigkeit treten, wenn andere Schutzkräfte des infizierten Organismus nicht mehr ausreichen.

Bei intravenöser Injektion von *Staphylokokken* traten die Nierenveränderungen bei den Kaninchen unter einem wechselnden Bilde auf, wobei natürlich die Dauer der Infektion sowie die Menge des Materials eine Rolle spielen. Jedoch konnte ich zwei große Gruppen ziemlich scharf voneinander abgrenzen, je nachdem ich virulente oder weniger virulente Stämme von Traubenkokken zur Infektion benutzte. Ausgeschlossen sind hierbei die Fälle von akuter Sepsis, bei denen es wegen der Kürze der Infektion zu lokalen Nierenveränderungen nicht kommt, da die Tiere gewöhnlich innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden unter dem Bilde einer schweren Vergiftung eingehen.

Ich gehe zunächst zur Beschreibung der ersten Gruppe über. Bei der experimentellen Erzeugung dieser Form der eitrigen Nephritis kamen ausschließlich *Staphylokokkenkulturen* zur Anwendung, die aus menschlichen Krankheitsherden, wie akuten Abszessen, Furunkeln, Osteomyelitis, Pyämie usw. frisch gezüchtet waren. Alle zu den Versuchen benutzten

Stämme sind auf die konstanten Eigenschaften pathogener Staphylokokken, auf Hämolysebildung und Agglutination, geprüft worden.

Auf intravenösem Wege erzeugte Nierenveränderungen des Kaninchens mit menschenpathogenen Staphylokokken sind bereits von F. Krause, Passet und Ribbert beschrieben worden. F. Krause und Ribbert haben die pathologischen Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch geschildert, besonders Krause, der von der mit den Staphylokokken der akuten Osteomyelitis beim Kaninchen erzeugten Nephritis eine treffende Schilderung der makroskopischen Veränderungen entwirft. Aber soweit ich die Literatur überblicke, haben die verschiedenen Autoren eine Erklärung, wie die noch zu beschreibenden herdförmigen Erkrankungen der Niere bei der Staphylokokken-Mykose entstehen, nicht gegeben.

Der gewöhnliche Befund einer metastatischen Nephritis, wie sie durch intravenöse Injektion von $\frac{1}{3}$ bis 1 Öse eines virulenten, einem akuten menschlichen Krankheitserde entstammenden Staphylococcus erzeugt wird, ist der, wie ihn die Abbildungen (Taf. X, Fig. 1 und 2) zeigen. Die Nieren stammen von einem Kaninchen, das nach 5 Tagen nach Injektion $\frac{1}{3}$ Öse eines Staphylococcus aureus aus einer akuten Osteomyelitis einging. Der makroskopische Befund deckt sich fast ganz mit der Beschreibung, die F. Krause von seinen Fällen gegeben hat, den ich aber in einigen Punkten noch ergänzen möchte.

Das Aussehen ist charakterisiert durch die Bildung kleiner Abszesse in der Nierenrinde (Fig. 2) und streifenförmiger nach der Papille zu konvergierender Herde (Taf. X, Fig. 1).

Durch die Kapsel der meist wenig vergrößerten Nieren erblickt das Auge kleine runde, etwa stecknadelkopfgroße Herde, die zuweilen vereinzelt stehen, meist jedoch gruppenweise angeordnet sind. Ihr gelblich weißes Aussehen kontrastiert gewöhnlich lebhaft mit einer schmalen hyperämischen Zone, die sie umgibt. Sie ragen meist über die Oberfläche der Rinde hervor, so daß dadurch die Niere zuweilen ein höckeriges Aussehen bekommt.

Auf dem Durchschnitt treten die Veränderungen der Marksubstanz am stärksten hervor. Es fallen besonders weißgelbe Streifen in radiärer Anordnung auf, die nach der Papillenspitze zu konvergieren und im allgemeinen dem Verlauf der geraden Harnkanälchen entsprechen. Die Streifen beginnen meist an der Grenze der Rinden- und Marksubstanz, wo sie oft mit einem rundlichen Herd, einem kleinen Abszeß, beginnen. Entweder ziehen sie durch die ganze Länge der Markkegel bis zur Papillenspitze oder aber nur bis etwa zur Grenze des mittleren und unteren Drittels der Marksubstanz. Während in den meisten Fällen die streifen-

förmige Anordnung gut erhalten ist, sieht man in anderen, daß ihre Grenzen verwischt sind. Manchmal erscheint die ganze Marksubstanz in eine weißgelbe nekrotische Masse verwandelt zu sein, so daß eine streifenförmige Anordnung überhaupt nicht mehr zu erkennen ist. Bis zur Kapsel der Rinde reichen die Streifen selten. Die unter der Rinden kapsel gelegene Zone des Nierengewebes bleibt gewöhnlich frei von ihnen. Jedemfalls stehen die auf der Rindenoberfläche vorhandenen kleineren, gruppenförmig angeordneten Herde meist in keinem direkten Zusammenhang mit den Streifen der Marksubstanz.

Krause bemerkt über die Anordnung der Streifen, daß sie im allgemeinen dem Verlaufe der geraden Harnkanälchen entsprechen, daß einige dieser Herde offenbar den größeren Sammelröhrchen angehören und sich von der Papillenspitze an durch die ganze Dicke der Marksubstanz bis in die Rinde hinein verfolgen lassen, während andere erst ungefähr in der Mitte der Marksubstanz beginnen, um bis zur Grenzschicht zu reichen. Er macht ferner darauf aufmerksam, daß in der Papillenspitze sich relativ viele radiär gestellte, gelbliche Streifen befinden, die jedoch zum größten Teil nicht in die eigentliche Marksubstanz hineinreichen, sondern im Bereich der Papille selbst endigen. In der Tat ist es gar nicht schwer, die streifenförmigen Herde in dieser Weise zu differenzieren. Auf die Erklärung ihrer Entstehung werde ich später noch näher eingehen.

Ich hebe nochmals hervor, daß die von mir gegebene Beschreibung auf die Fälle zutrifft, in denen die Versuchstiere mit pathogenen Traubenkokken erster Generation aus akuten menschlichen Krankheitsherden intravenös infiziert wurden. Es ist dies das gewöhnliche Bild der metastatischen eitrigen Nephritis, wie es bereits von F. Krause, Passet und Ribbert geschildert worden ist. (Siehe Taf. X, Fig. 1 und 2.)

Die zweite Gruppe der Nierenveränderungen ist dadurch ausgezeichnet, daß die Rindensubstanz gewöhnlich frei von herdförmigen makroskopischen Erkrankungen ist, während die Marksubstanz mehr oder minder starke Veränderungen aufweist. Es fehlen bei dieser Gruppe vor allem die kleinen, über die Rinde verstreuten, in Gruppen angeordneten Abszeßchen entweder ganz oder sie kommen nur vereinzelt vor. Dabei ist das Aussehen der Rindensubstanz aber keineswegs normal, sondern ihr opakes graugelbes Äußere zeigt, daß die Veränderungen mehr degenerativen Charakter tragen.

Was aber bei dieser Gruppe am meisten auffällt, das sind wiederum graugelbliche oder graubräunliche Streifen, die oft so fein und dicht auf dem Durchschnitt einer Papille zu erkennen sind, daß die ganze Papillenspitze bis hoch in den Markkegel hinein wie gestrichelt aussieht. Aber nicht immer sieht man dieses Bild rein; viel häufiger ist die Strichelung nicht mehr zu erkennen, und man sieht streifenförmige gelbliche Abszesse (Taf. X, Fig. 3, 4, 5, 6, 7), deren Sitz variieren kann. Bald liegen sie

mehr nach der Basis, bald mehr nach der Mitte oder auch direkt an der Papillenspitze selbst. Zuweilen kann man aber auch Bilder sehen, wo eine Nekrose entweder eines Teiles oder sämtlicher Markkegel zu sehen ist. Besser als eine lange Beschreibung zeigen die Figuren 3, 4, 5, 6, 7 und 10, Taf. X, derartige Bilder.

Um es nochmals hervorzuheben, ist diese Gruppe der eitrigen Nephritis dadurch charakterisiert, daß die pathologischen Veränderungen ihren Hauptsitz in der Marksubstanz haben, während die Rinde im allgemeinen entweder ganz frei von makroskopischen herdförmigen Erkrankungen ist oder erst sekundär durch die Ausbreitung der Eiterung von den Markkegeln aus in Mitleidenschaft gezogen wird. In diesen Fällen reichen die Abszesse oft bis an die Nierenkapsel heran, die sie dann manchmal in großem Umfange vorwölben. Das Bild, das diese solitären Abszesse darbieten, ist gar nicht zu verwechseln mit den kleinen, gruppenförmig angeordneten Rindenabszessen der Gruppe 1 (vgl. Taf. X, Fig. 8 und 9).

Wenn man die Bilder der beiden geschilderten großen Gruppen miteinander vergleicht, so könnte es dem Beobachter auf den ersten Blick scheinen, daß die verschiedene Lokalisation der herdförmigen Erkrankungen der Niere bei beiden Gruppen auf verschiedene Weise zustande käme. Man hat den Eindruck, als wenn die in der Marksubstanz bestehenden Veränderungen von einer Erkrankung des Nierenbeckens ihren Ausgang genommen haben, während die Rindenabszesse einer embolischen Verschleppung der Kokken durch das Blut ihre Entstehung verdanken. Es würde sich also bei der ersten Gruppe um eine hämatogene, bei der zweiten um eine urinogene oder ascendierende Entzündung handeln, eine Ansicht, die in der Tat von vielen vertreten wird.

In Wirklichkeit sind aber Rinden- wie Markveränderungen beider Gruppen durch Injektion von Staphylokokken in die Blutbahn, also auf hämatogenem Wege, erzeugt worden.

Wie ist diese verschiedene Lokalisation der Eiterung zu erklären? Warum entsteht durch die Injektion von Traubenkokken einmal das typische Bild der Rindenabszesse, warum das andere Mal hauptsächlich die Veränderungen der Marksubstanz?

Ich muß von vornherein bemerken, daß man die Anfangsstadien dieser Veränderungen an Nieren mit starken pathologischen Veränderungen nicht mehr studieren kann. Hierfür eignen sich am besten die Fälle, bei denen makroskopische gröbere Veränderungen fast ganz fehlen. An der Hand mikroskopischer Präparate solcher Fälle läßt sich dagegen durch Zusammenstellung der Bilder die Genese dieser Erkrankungen genau verfolgen.

Ich gehe aus von den Nierenveränderungen, wie ich sie bei meinen Versuchen mit saprophytischen pyogenen Kokken erzeugen konnte, und die ich in meiner Arbeit: „Über das Vorkommen pathogener Staphylokokken auf der Oberfläche des Menschen und seiner Umgebung“ beschrieben habe.¹

Spritzt man einem Kaninchen eine Bouillonkultur eines fast avirulenten Staphylococcus, wie sie auf der Haut, den Schleimhäuten saprophytisch vorkommen und die man leicht mit der von mir angegebenen Methode der Differenzierung durch die Kaninchenblutagarplatte gewinnen kann, intravenös ein, so kommt es nicht mehr zur Ausbildung von Abszessen in der Niere, sondern man findet in der Marksubstanz und der Papillenspitze die bereits oben beschriebenen gelblichen bis gelbbraunlichen Streifen, während die Rindensubstanz meist ein graurötliches, verwaschenes Aussehen aufweist.

Nieren, die diese Veränderungen zeigen, eignen sich vorzüglich zur mikroskopischen Untersuchung. Man stellt am besten Präparate her, die eine Übersicht über die gesamte Niere, über Rinden- und Marksubstanz geben und deren Schnittrichtung dem Verlaufe der geraden Harnkanälchen entspricht.

Ich habe die durch den Sektionsschnitt genau halbierten Nieren gewöhnlich in Formol-Müller fixiert, in steigendem Alkohol gehärtet und in Xylol aufgeheilt. Die Einbettung erfolgte in Paraffin. Es gelingt auf diese Weise leicht, Schnitte der ganzen Kaninchenniere von 5 μ Dicke herzustellen. Die Färbung geschah meist mit Hämatoxylin und Eosin. Andere Färbungen außer der nach Gram und van Gieson haben sich mir nicht bewährt. Die einfache Hämatoxylin-Eosinfärbung gibt aber schon ausgezeichnete übersichtliche Bilder.

An den auf diese Weise hergestellten Schnittpräparaten fallen schon bei der Betrachtung mit der Lupe, besser noch mit der schwachen Vergrößerung (Leitz, Obj. 2, Ocul. 3) gewöhnlich im unteren Drittel der Marksubstanz, intensiv blauschwarz gefärbte Streifen auf, die dem Verlauf der Harnkanälchen entsprechen. Man könnte sich fragen, ob diese blau gefärbten Massen in den Harnkanälchen oder in den Gefäßen stecken. Es kann jedoch nach meiner Ansicht gar kein Zweifel darüber herrschen, daß die mit den gefärbten Massen angefüllten Hohlräume sicherlich Harnkanälchen darstellen.

Dafür spricht allein die Tatsache, daß in der Marksubstanz derartig breite Gefäße gar nicht vorkommen. Das Verhältnis der Harnkanälchen zu den Blutgefäßen der Marksubstanz tritt hervorragend schön an Schnitten hervor, die nach van Gieson gefärbt sind. Durch die Färbung erscheinen

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LVIII.

die Blutkörperchen gelb, das Gewebe rot, die Kerne schwarzblau und die Staphylokokkenhaufen blau. An solchen Schnitten kann man sehr häufig sehen, wie neben einem Harnkanälchen, in dessen Lumen ein schwarz-blauer Zylinder sich befindet, zwei mit Blutkörperchen gefüllte Kapillaren verlaufen. Für den Kanälchencharakter spricht ferner der Umstand, daß der Inhalt meist aus zerfallenen Epithelien, Blutkörperchen und Bakterien besteht. Freilich läßt sich nicht an allen Zylindern — denn offenbar kann es sich nur um solche handeln — die ursprüngliche Zusammensetzung noch erkennen. Andere Zylinder — es sind besonders die tiefblau gefärbten — stellen richtige Bakterienzylinder dar. Ihr bakterieller Charakter läßt sich mit der Ölimmersion an den Randpartien, wo die Haufenkokken oft vereinzelt liegen, deutlich erkennen. Jeder Zweifel schwindet endlich, wenn man sich der Mühe unterzieht, die Schnitte, die senkrecht zu dem Verlaufe der Harnkanälchen durch den Markkegel geführt sind, nach Gram zu färben. Dann sieht man in den Harnkanälchen die dunklen, nur aus Kokken bestehenden Massen ohne Epithelien usw. Um solche Bakterienzylinder erblickt man vielfach eine starke Zellvermehrung, die sowohl durch die Wucherung der fixen Bindegewebszellen, als auch durch eine Leukozytose zustande kommt. Dadurch werden die Wandungen der Kanälchen zerstört; das um den Zylinder befindliche Gewebe zerfällt eitrig, und es entstehen kleinste streifenförmige Eiterherde in der Marksubstanz, die manchmal nur vereinzelt im Gewebe des Markkegels sich entwickeln; manchmal aber so zahl- und umfangreich auftreten, daß ein beträchtlicher Teil des Markkegels eitrig eingeschmolzen wird.

Während die blaugefärbten Massen im mittleren Teil des Markkegels meist eine ausgesprochene Zylindergestalt haben, ist diese im unteren Drittel und besonders in der Papillenspitze nicht mehr klar zu erkennen. Man erhält dann häufig Bilder, wie ich sie in der Zeichnung (Taf. XI, Fig. 1) habe abbilden lassen.

Man könnte hier wiederum zweifeln, ob diese verzweigten Bakterienhaufen wirklich im Lumen der Harnkanälchen sich befinden. Berücksichtigt man aber die histologischen Verhältnisse derselben, so ist die eigenartige Anordnung ohne weiteres verständlich.

Für das Verständnis der Entstehung der metastatischen Nephritis durch den Traubencoccus ist ferner die Kenntnis der Blutgefäße und ihres Verlaufes notwendig.

Wer sich über die Histologie der Niere genauer orientieren will, den verweise ich auf das einschlägige Kapitel der Histologischen Anatomie von Stöhr.¹ Eine an jener Stelle über die Verhältnisse der Harnkanälchen

¹ Vgl. Stöhr, *Lehrbuch der Histologie*. 1906. 12. Aufl. S. 292.
Zeitschr. f. Hygiene. LXI.

und Gefäße der Niere gegebene schematische Zeichnung orientiert in ausgezeichneter Weise.

Die histologischen Verhältnisse muß man sich vor Augen halten, wenn man die pathologischen Bilder verstehen will.

Ich hatte weiter oben bereits gesagt, daß die blauschwarzen Bakterienzylinder in den Lumina der geraden Harnkanälchen sich befänden, keineswegs in Gefäßen, die es von diesem Kaliber in der Marksubstanz gar nicht gibt. Es ist daher eigentlich überflüssig zu bemerken, daß sie keine Bakterienembolien darstellen können, mit denen diese Bakterienanhäufungen sehr häufig bezeichnet werden, ein Name, mit dem der Autor offenbar den Gedanken einer embolischen Verschleppung durch das Blut verbindet.

Wie geraten aber die starken Kokkenanhäufungen in die geraden Harnkanälchen?

Die in das Gefäßschlingennetz des Glomerulus¹ gelangten Kokken durchdringen das innere Blatt (Syncytium) der Glomeruluskapsel, geraten durch den Hals in das Lumen des gewundenen Harnkanälchens und werden mit dem Urin durch die Henlesche Schleife in die Sammelröhrchen weitergespült. Große Kokkenmengen eines fast avirulenten *Staphylococcus* können auf diese Weise durch die Glomeruli aus dem Blut in den Urin ausgeschieden werden, ohne lokale Entzündungsherde und Eiterungen hervorzurufen. Wenn aber auch mit diesen fast avirulenten Kokken die Rinde von makroskopischen Herden, wie wir sie bei virulenten *Staphylokokken* in der Niere finden, verschont bleibt, entsteht doch immer durch die sezernierten Toxine, von denen wir annehmen müssen, daß sie den Durchtritt der Kokken vorbereiten, eine starke Nephritis, die meist zur herdweisen Nekrose der Epithelien, Austritt von Eiweiß und häufig auch von roten Blutkörperchen führt. Gleichzeitig oder vielleicht schon eher als die Kokken selbst führt der Strom des Urins die abgestoßenen nekrotischen Epithelien, Blutkörperchen usw. in die geraden Harnkanälchen. Das erste Hindernis, das der Urin bei der Fortbewegung dieser Massen zu überwinden hat, sind die Henleschen Schleifen, zumal wenn das Lumen plötzlich enger wird, wie es öfter vorkommt. Dann staut sich die Menge der Epithelien in den Schleifen an. Es bilden sich richtige Epithel-, hyaline und Blutkörperchenzylinder. Gleichzeitig werden aber auch die Kokken in ihrer Fortbewegung gehemmt, die entweder zwischen den abgestoßenen Epithelien sich befinden oder aber oben auf einem

¹ Ich möchte aus einigen Gründen annehmen, daß nicht die Glomeruli allein, sondern auch die gewundenen Harnkanälchen die Kokken austreten lassen. Farbstoffkörnchen werden, wie Schmidt nachwies, durch die Epithelien der Tubuli contorti ausgeschieden. Auffällig ist, wie wenig Kokken man zwischen den Blättern der Glomeruluskapsel findet.

Zylinder sich ansammeln. Diese toten Massen bilden dann einen ausgezeichneten Nährboden für die Traubenkokken, den sie gewissermaßen vollkommen aufzehren können. Daß in der Tat bei der Verwendung wenig virulenter Kulturen von Traubenkokken der Epithelzylinder das Primäre ist, läßt sich ohne Mühe an den Präparaten nachweisen. Gar nicht so selten sieht man Epithelzylinder, an denen die einzelnen Zellen noch deutlich zu erkennen sind und die zur Hälfte aus Epithelien, zur Hälfte aus Kokkenmassen bestehen. Diese Zylinder bilden also in erster Linie ein mechanisches Hindernis bei der Ausscheidung der Kokken, in zweiter Linie einen prächtigen Nährboden für das Wuchern der Traubenkokken.

Ich habe in Taf. X, Fig. 12 einen Epithelzylinder abgebildet, der gerade an einer Stelle sich befindet, wo zwei gerade Harnkanälchen zu einem sich vereinen. Im Lumen derselben sieht man einen Epithelzylinder, dessen einer Schenkel die einzelnen Zellelemente ohne Kokken zeigt, während die Epithelien des linken durch starke Staphylokokkenhaufen in seinem oberen Teil ersetzt sind. Offenbar sind einzelne mit dem Urin ausgeschiedene Traubenkokken hier zu großen Kolonien herangewachsen, denn in dieser Form können sie unmöglich aus dem Blute ausgeschieden sein.

Ist aus einem derartigen Zylinder allmählich ein richtiger Bakterienzylinder geworden, so übt er auf seine Umgebung eine höchst nachteilige Wirkung aus. Die Membrana propria des Harnkanälchens wird zerstört, um den Bakterienzylinder finden sich zahlreiche Eiterkörperchen; es entsteht ein kleiner Abszeß, der gewöhnlich eine längliche, dem Bakterienzylinder entsprechende Gestalt hat. Sind die zur Injektion verwandten Kokken fast avirulent, dann kann auch die Reaktion auf die Umgebung fast ganz ausbleiben.

Aber nicht immer bilden die Henleschen Schleifen das erste Hindernis, das Epithelien und Kokken festhält. Sind die Kokken wenig virulent oder diese Stellen noch nicht durch Anhäufungen von abgestoßenen Zellen und ausgetretenem Eiweiß unwegsam geworden, so tritt die Stauung der Zylinder und Kokken erst in den Sammelröhrchen ein und hier sind es besonders die Stellen, wo viele kleinere Sammelröhrchen tief in der Papille in ein größeres spitzwinklig einmünden, während die größeren gewöhnlich freibleiben. Durch die Ansammlung großer Mengen von Epithelien, Blutkörperchen, Eiweiß und Bakterien aus dem gesamten Rindenparenchym kommt es dann zu einer Verstopfung an diesen Einmündungsstellen, und es entstehen dann die eigentümlichen mikroskopischen Bilder, wie sie in Taf. XI, Fig. 1 abgebildet sind.

Während die Fig. 1, Taf. XI mit schwacher Vergrößerung die Verhältnisse auf dem Längsschnitte wiedergibt, zeigt die Fig. 2, Taf. XI dieselben auf einem Querschnitt der Marksubstanz. Der Schnitt ist ungefähr durch

die Mitte der Papille geführt. Auf dem Schnitt sieht man dünne und dicke Abschnitte Henlescher Schleifen, ferner die dickeren Sammelröhrchen, in denen das Epithel noch erhalten ist. Zahlreiche dünnere Abschnitte der Schleifen, die sich vielfach um größere Sammelröhrchen gruppieren, auch einzelne dickere Abschnitte sind förmlich mit Bakterien ausgefüllt. Die reaktive Entzündung um die in den Harnkanälchen befindlichen Bakterienzylinder ist sehr gering, da die in diesem Falle zur Injektion benutzten Staphylokokken fast avirulent waren. An einzelnen Stellen haben jedoch die Kokken die Wand der Harnkanälchen zerstört und sind in das umliegende Bindegewebe eingedrungen. In einem Harnkanälchen (a) befindet sich noch ein richtiger Epithelzylinder.

Solche mikroskopischen Bilder, wie Taf. XI, Fig. 1 und 2 zeigen, habe ich gewöhnlich bei Injektion von etwa 5^{ccm} einer 1tägigen Bouillonkultur saprophytischer pyogener Kokken bei 5 bis 8tägiger Krankheit der Versuchstiere erhalten. Bei Verwendung derartiger Mengen fast avirulenter Staphylokokken pflegen die Kokken schon nach wenigen Stunden im Urin zu erscheinen. Man kann die Kokken auf Schnittpräparaten sowohl in den Glomerulis als auch in den gewundenen Harnkanälchen vereinzelt antreffen. Bei dieser Ausscheidung brauchen makroskopische Eiterherde nicht zu entstehen; vermißt habe ich aber niemals eine Glomerulonephritis mit Fibrin- und Eiweißausscheidung in der Bowman'schen Kapsel, Blut, Epithel- und hyalinen Zylindern in den geraden Harnkanälchen. Wie schon bemerkt, kann man an derartig makroskopisch wenig veränderten Nieren die Anfangsstadien der akuten metastatischen Staphylokokkennephritis am besten studieren. Wo schon Abszesse oder eine Nekrose der ganzen Marksubstanz eingetreten sind, läßt sich natürlich nichts mehr über den Ausgang des Prozesses aussagen. Je nach der Virulenz und Menge der von der Körperoberfläche stammenden Staphylokokken fielen auch die Nierenveränderungen bei den Versuchstieren aus. Ich habe alle Grade der Entzündung, von einfacher Ausfüllung der Harnkanälchen mit Kokken ohne Reaktion auf das Nachbargewebe, bis zur vollkommenen Zerstörung der ganzen Marksubstanz beobachten können.

Schwere Veränderungen der Marksubstanz habe ich auch mit Staphylokokkenstämmen aus menschlichen Krankheitsherden erzeugen können, wenn sie durch längeres Aufbewahren und Umzüchten in ihrer Virulenz geschwächt waren (vgl. Taf. X, Fig. 11).

Die Niere stammt von einem 3500^{gmm} schweren, 5 Tage nach der Infektion getöteten Kaninchen, das 2 Ösen eines Staphylococcus aureus intravenös erhalten hatte, der vor 1 Jahr aus dem Eiter einer akuten Osteomyelitis gewonnen und danach auf Agar fortgezüchtet war. Damals, frisch aus dem Eiter isoliert, tötete $\frac{1}{3}$ Öse die Versuchstiere entweder nach 24 Stunden unter dem Bilde der Sepsis oder die Tiere gingen im Verlauf einiger Tage mit Nierenveränderungen ein, wie ich sie in Taf. XI, Fig. 1

abgebildet habe. Die kleinen gruppenförmigen Rindenabszesse fehlten damals nicht.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß es bei intravenöser Injektion in ihrer Virulenz geschwächter Traubenkokken gewöhnlich zu pathologischen Veränderungen der Marksubstanz kommt, während die Rindenabszesse, wie sie bei Verwendung frisch aus menschlichen Eiterherden isolierter Stämme bei den Versuchstieren zu beobachten sind, meist fehlen. Sekundär können natürlich von den primären Markherden die Eiterungen in die Rindensubstanz vordringen und größere Bezirke derselben zerstören (vgl. Taf. X, Fig. 8, 9, 11).

Was aber besonders hervorgehoben zu werden verdient, ist die Tatsache, daß die in der Marksubstanz entstandenen pathologischen Veränderungen nicht auf embolischem Wege, sondern durch Ausscheidung der Staphylokokken aus dem Blute durch die Glomeruli hervorgerufen werden, ferner, daß die Veränderungen auch nicht vom Nierenbecken ihren Ausgang genommen haben. Die Eliminierung der Kokken würde ohne makroskopische Veränderungen für die Nieren vor sich gehen, wenn nicht gleichzeitig mit oder bereits vor dem Durchtritt der Kokken das sezernierende Parenchym durch die Toxine schwer geschädigt würde. Die abgestoßenen toten Epithelien, das ausgeschiedene Eiweiß, die ausgetretenen Blutkörperchen, die in den geraden Harnkanälchen oft förmliche Zylinder bilden, hindern nicht nur die Abführung der Staphylokokken aus den Kanälchen in den Urin, sondern sind geradezu Sammelstätten mit vorzüglichen Ernährungsbedingungen für die Kokken. Auf diesem toten Material wachsen sie allmählich zu wirklichen Bakterienzylindern heran, deren Toxine nun wiederum eine deletäre Wirkung auf ihre nächste Umgebung ausüben, wodurch kleinere oder größere Bezirke der Marksubstanz zerstört werden können. Wir müssen annehmen, daß in einzelnen Fällen (vgl. Taf. X, Fig. 8 und 11), in denen eine so kolossale Nekrose der ganzen Marksubstanz in so kurzer Zeit erfolgt ist, verschiedene Momente zusammenkommen, um eine derartige Zerstörung zu ermöglichen, nämlich die primäre Ausscheidung der Toxine, die Schädigung der Epithelien des sezernierenden Parenchyms, sekundärer Austritt von Eiweiß, Blutkörperchen und Abstoßung der toten Epithelien, sekundärer Austritt der Kokken, Ansammlung dieser Massen in den verschiedensten Abschnitten der geraden Harnkanälchen. Die plötzliche und gewaltige Anstauung dieser pathologischen Produkte, die Toxine der wuchernden Kokkenmassen in den Zylindern, der gehinderte Abfluß des Urins durch Verstopfung der Kanälchen, alle diese Momente wirken nach meiner Ansicht gleichzeitig zusammen, um das Gewebe der gesamten Marksubstanz zu zerstören, wobei die Rindensubstanz makroskopisch nicht

besonders geschädigt zu sein braucht. Diese Form der eitrigen Nierenentzündung durch den *Staphylococcus* stellt also eine wirkliche Ausscheidungs-nephritis dar. Dagegen glaube ich, daß die auf der Rindenoberfläche gruppenweise angeordneten kleinen Abszesse, wie sie bei der Verwendung sehr virulenter *Staphylokokkenstämme* entstehen, der direkten Verschleppung oder Embolie einzelner Kokken in die kleinen Endarterien der *Arteriae interlobulares* ihre Entstehung verdanken.

Sind wir nun berechtigt, aus den Tierversuchen über die Genese der metastatischen Nephritis durch den *Staphylococcus* Schlüsse auf den gleichen Entstehungsmechanismus beim Menschen zu ziehen? Handelt es sich hier ebenfalls um eine Ausscheidungs-nephritis?

Ribbert schildert die beim Menschen vorkommenden Erkrankungen der *Staphylokokkenmykose* in folgender Weise:

„Die Abszesse sind selten sehr zahlreich und dann meist klein und bald mehr oder weniger gleichmäßig auf der Oberfläche der Nieren und auf ihrer Schnittfläche zerstreut oder gruppenweise angeordnet. Auf dem Durchschnitt des Organes liegen sie in der Rinde gern in radiär gestellten Reihen, während sie in der Marksubstanz zur Papillenspitze konvergierende längliche und durch die Markkegel oft in ganzer Ausdehnung hinziehende Herde bilden. Die Kokken lassen sich in den erkrankten Stellen gewöhnlich leicht nachweisen. Sie liegen meist haufenweise und füllen oft ganze Gefäßstrecken, insbesondere die Schlingen der Glomeruli vollkommen aus.

Mit diesen beim Menschen vorkommenden, hier wegen des Vergleichs kurz angeführten Erkrankungen der Nieren stimmen die von den bisherigen Beobachtern bei Tieren beschriebenen in der Hauptsache überein.“

Diesen Ausführungen Ribberts über die makroskopische Übereinstimmung der Verhältnisse beim Versuchstiere und beim Menschen kann ich mich nur anschließen. Die von mir auf hämatogenem Wege erzeugten Nierenveränderungen stellen in der Tat verkleinerte Bilder metastatischer Nierenerkrankungen dar, wie sie auch beim Menschen vorkommen.

Daß diese Veränderungen auf eine Ausscheidung der Traubenkokken aus dem Blut zurückzuführen sind, darüber macht Ribbert keine bestimmten Angaben. Der Vorgang der Ausscheidung hat nach seiner Ansicht nur nebensächliche Bedeutung, „auch wenn man mit Orth annehmen will, daß die Glomeruli imstande sind, ohne selbst erheblichen Schaden zu erleiden, die Kokken durchtreten zu lassen.“

Passet bemerkt zu dieser Frage:

„Von besonderer Wichtigkeit erscheint, daß die Mikroorganismen in den Sekreten, wie besonders im Urin zur Ausscheidung gelangen können, ferner, daß sie beim Durchgehen durch die Nieren lokale Reizerscheinungen, Infarkte und Abszesse zu erzeugen vermögen und zwar schon nach einer

auffallend kurzen Zeit, welche nach Stunden zählt. Solche Abszesse können, falls das Tier nicht der Allgemeinwirkung erliegt, zur Heilung gelangen und dieser Befund beim Tierexperiment gibt einen Fingerzeig zum Verständnis von Abszessen oder Narben in den menschlichen Nieren in Fällen, in welchen andere ursächliche Momente fehlen, d. h. sie veranlassen die Frage, ob nicht im Körper ein akuter Eiterherd besteht, bzw. bestand.“

Die meisten pathologischen Lehrbücher gehen auf die Frage der Staphylokokkennephritis als einer spezifischen Ausscheidungsnephritis entweder gar nicht ein oder sprechen der Eliminierung der Bakterien durch die Nieren und den dadurch herbeigeführten Folgezuständen jedwede Bedeutung ab.

Schmaus hält in manchen Fällen Veränderungen der Marksubstanz der Nieren „wahrscheinlich“ durch die Ausscheidung von Mikroorganismen hervorgerufen:

„Haften die eitererregenden Mikroorganismen an Embolis, so kommt es zur Bildung kleinerer und größerer vereiternder Infarkte, welche ebenso wie auch die kleineren Abszesse meist vorwiegend in der Rindensubstanz auftreten. Oft findet man aber auch in der Marksubstanz der Niere gelbe eitrig-streifige Streifen, welche gegen die Papillen hin zu konvergieren pflegen. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich dann die Bakterien vorzugsweise im Lumen der Harnkanälchen, die gleichzeitig mit Eiterzellen und Degenerationsprodukten des Epithels erfüllt sind. Wahrscheinlich handelt es sich in solchen Fällen um eine Ausscheidung von Mikroorganismen durch die Nieren, wobei dieselben in den Harnkanälchen stecken bleiben und von hier aus auf die Gewebe wirken.“

Der einzige, der in verschiedenen Aufsätzen, wie auch in seinem Lehrbuch dafür eingetreten ist, daß gewisse eitrig-nierenerkrankungen als eine mykotische Ausscheidungsnephritis aufzufassen sind, ist Orth. Die Behauptung, daß die Nieren zwar nicht immer als eine Art physiologischen Ausscheidungsorganes für im Blut vorhandene Bakterien und sonstige körperliche Elemente angesehen werden können, daß aber die Möglichkeit eines Durchtritts von im Blut vorhandenen Körperchen durch die Glomerulusgefäße nicht geleugnet werden kann, begründet er durch folgende Sätze, die ich deshalb ausführlich wiedergebe, weil die Ansichten Orths über die Entstehung gewisser eitrig-nierenerkrankungen sich mit den Befunden meiner Experimente fast vollkommen decken.

„Es ist schon lange bekannt, daß es bakterielle Erkrankungen der Nierenmarkkegel gibt, bei welchen sich Bakterienanhäufungen, förmliche Bakterienzylinder, in den Lumen der Harnkanälchen befinden. Makroskopisch sieht man bald nur schmale, graubräunliche Streifen, ähnlich den Streifen bei dem Harnsäure- oder Hämoglobinfarkt, bald, und das ist das Gewöhnliche, längliche, gelbliche, abszeßähnliche Herdchen von verschiedener Größe, welche mikroskopisch in typischen Fällen drei Abschnitte erkennen lassen: im Zentrum den Bakterienzylinder, darum eine nekrotische Zone und

zu äußerst eine mit Eiterzellen infiltrierte Partie. Uns interessiert hier ausschließlich der Bakterienzylinder, denn es läßt sich nachweisen, daß derselbe im Inneren eines Harnkanälchens, nicht eines Blutgefäßes gelegen ist. Das ergibt sich häufig schon aus der Breite des Zylinders. Gefäße von solcher Breite gibt es in der Papille nicht. Es könnte sich also höchstens um ein stark erweitertes Gefäß handeln. Wenn aber Gefäße durch intravaskulär gewachsene Bakterien ausgedehnt werden, so nehmen sie fast ausnahmslos eine variköse Beschaffenheit an, wovon hier meist nichts zu sehen ist. Direkt aber wird die Kanälchennatur der fraglichen Hohlräume dadurch bewiesen, daß man neben und in den Organismenhäufen zuweilen typische Nierenzylinder findet oder daß man Nierenepithelien am Rande der Bakterienhäufen, sowie in der weiteren Fortsetzung der Kanäle nachweisen kann. Also wir haben es nicht mit gewöhnlichen metastatischen oder gar embolischen Bakterienherden zu tun, sondern mit solchen, welche aus einer Anhäufung von Organismen im Lumen von Harnkanälchen der Papillen oder der übrigen Teile der Markkegel hervorgegangen sind. Wohl gemerkt, handelt es sich dabei nicht um eine aufsteigende urogene, sondern um hämatogene Nierenerkrankungen bei Pyämie, Endocarditis ulcerosa maligna, Erysipel und Phlegmonen usw., wo die Organismen zweifellos vom Blute nach den Nieren gebracht worden sind. In Anbetracht dessen stehe ich nicht an, die Markherde als Ausscheidungserkrankungen anzusehen. Wie bei den Hämoglobinfarkten, die an den Glomerulis ausgetretenen Hämoglobinkügelchen, wie bei dem Harnsäureinfarkt die in der Rinde entstandenen Harnsäurekügelchen im Mark in den Sammelröhren zu zylinderförmigen Ausfüllungsmassen der Harnkanälchen zusammensintern, so vereinigen sich die aus den Glomerulusgefäßen stammenden und bei ihrem Weitertransport in den Kanälchen vermutlich noch sich vermehrenden Bakterien zu Häufchen, welche zu Zylindern heranwachsen, die nun die Kanälchen (Schleifen sowohl wie Sammelröhren) verstopfen und dann an diesen Stellen ihre pathogenen Wirkungen entfalten.

Dies würde ja nun der von Wyssokowitsch begründeten Anschauung nicht entgegenstehen, sobald gleichzeitig metastatische Herde oder Blutungen in der Nierenrinde vorhanden wären. In der Tat ist es nicht selten, vielleicht sogar meistens der Fall, denn die Markherde finden sich bei fast allen hämatogen metastatischen Niereneiterungen, bei denen bekanntlich die Rinde ganz besonders bevorzugt wird, bei denen aber auch die Ausscheidungsherde im Mark nicht zu fehlen pflegen; indessen gibt es Fälle und gerade auf diese wollte ich vorzugsweise die Aufmerksamkeit lenken, in welchen man in der Rinde weder Abszesse noch Blutungen, noch sonstige Herderkrankungen sieht und doch in den Markkegeln zahlreiche Ausscheidungsherde nachweisen kann. Um sicher zu sein, daß solche Herde nicht etwa übersehen worden sind, habe ich Serienschnitte durch Rinde und Mark anfertigen lassen, aber auch mikroskopisch konnten keine Herderkrankungen in der Rinde nachgewiesen werden. Somit bleibt meines Erachtens nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß die bei dieser Nephritis papillaris bzw. medullaris bacterica die zylinderförmigen Ausfüllungsmassen der Harnkanälchen bildenden Bakterien direkt oder indirekt (in Gestalt ihrer Vorfahren) durch die unveränderten oder doch nicht erkennbar veränderten Glomerulischlingen aus dem Blute ausgetreten bzw. ausgeschieden worden sind.“

Diese Ausführungen Orths über bakterielle Nierenerkrankungen beim Menschen stimmen nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Bilde fast ganz überein mit der Schilderung der Verhältnisse, wie ich sie bei den Versuchstieren experimentell erzeugt habe. Allerdings spricht Orth allgemein von bakteriellen Erkrankungen der Nieren-Markkegel, ohne sie auf den Staphylococcus einzuschränken, während ich auf Grund meiner Versuche behaupte, daß diese Erkrankungen durch eine spezifische Einwirkung der Staphylokokken und zwar nur durch diese, durch Ausscheidung aus dem Blut, also auf hämatogenem Wege zustandekommen. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß diese Form der eitrigen Nephritis nur bei der Pyämie, Osteomyelitis, bei Endocarditis ulcerosa maligna und Phlegmonen beobachtet wird, Erkrankungen, die wie die Pyämie und die Osteomyelitis ausschließlich, die Endocarditis und Phlegmone oft durch die Traubenkokken hervorgerufen werden. Wenn Orth bei diesen Erkrankungen auch das Erysipel anführt, so läßt sich der Befund durch eine Mischinfektion mit Staphylokokken wohl erklären, denn der Streptococcus allein ist nicht imstande, das pathologisch-anatomische Bild der Staphylokokkennephritis zu erzeugen, abgesehen von der von mir oft konstatierten Tatsache, daß Streptokokken nur ausnahmsweise in den Urin übertreten. Eine Streptokokkennephritis zeigt außerdem ein ganz anderes Bild.

Die Typen von herdförmiger eitriger Nephritis bei hämatogener Staphylokokkeninfektion, die ich makroskopisch und mikroskopisch im Vorhergehenden geschildert habe, sind die am meisten vorkommenden Formen bei den Versuchstieren. Das Bild würde aber nicht vollständig sein, wenn ich nicht bemerken wollte, daß außerdem eine akut- und eine chronisch-toxische Form sich beim Kaninchen erzeugen läßt.

Infiziert man ein Kaninchen intravenös mit einer genügenden Dosis eines sehr virulenten, aus einem akuten menschlichen Herd frisch gezüchteten Staphylococcus, so erliegen die Tiere der Infektion oft schon in wenigen Stunden, ohne daß lokale Herde im Körper nachweisbar sind. In diesen Fällen bieten die Nieren häufig ein Bild wie bei einer akuten Vergiftung. In der Tat handelt es sich auch wirklich um eine akute Intoxikation mit den Toxinen des Traubencoccus, der in diesen Fällen von Sepsis auch zahlreich im Blut der Versuchstiere zu finden ist, da das Blut nicht mehr die Kraft hat, sich der Kokken zu entledigen. Die Toxinwirkung kann so heftig sein, daß eine Nekrose des gesamten epithelialen Nierenparenchyms eintritt.

Aber auch eine chronische Nephritis ohne lokale Eiterherde, mit Vergrößerung der gesamten Niere, Verbreiterung der Nierenrinde, die in diesen Fällen ein grauweißes, opakes Äußere bietet, habe ich bei Verwendung abgeschwächter Kulturen öfter beobachten können.

Zum Schlusse meiner Ausführungen möchte ich noch hervorheben, daß ich bei meinen Tierversuchen auch zuweilen Entzündungen des perirenal Gewebes beobachtet habe. Ich unterscheide primäre und sekundäre Entzündungen, je nachdem die Herde einer primären Ansiedlung der Kokken im Nierenfettbindegewebe ihre Entstehung verdanken oder aber durch eine von der Marksubstanz gegen die Rinde vordringende Eiterung (wie es im Fall Nr. 8 und 9 geschah) entstanden sind. Die Beteiligung der Nierenfettkapsel, ihre Prädisposition zu metastatischen Eiterungen wird durch meine Versuche über die Ausscheidung der Staphylokokken ohne weiteres verständlich, zumal wenn man die anatomischen Beziehungen des pararenalen Gewebes zur Niere berücksichtigt. Nach Maas stellen Fettkapsel und Niere einen einheitlichen Gefäßbezirk dar; es stehen speziell die perirenal Venen mit denen der Rindenbezirke der Niere in vielfacher Kommunikation. Auf diese Weise kann es leicht geschehen, daß sich bei dem Prozeß der Ausscheidung Kokken in das perirenale Fettgewebe verirren und dort zu Eiterungen Veranlassung geben. Viele in ihrer Ätiologie bisher rätselhafte Entzündungen der Nierenfettkapsel dürften dadurch ihre Aufklärung finden.

Warum in gar nicht so seltenen Fällen von einfachen Furunkeln der Hautdecken sich allein in den Nieren Metastasen bilden, eine Tatsache, die bisher noch nicht genügend geklärt erschien, wird durch den Prozeß der Ausscheidung in die Blutbahn eingedrungener Kokken ebenfalls verständlich. Ich brauche daher nicht näher darauf einzugehen. Ich will hier auch nicht auseinandersetzen, inwiefern der Nachweis der Staphylokokken im Urin für die Diagnose eitriger Nierenerkrankungen und der Staphylokokkeninfektionen überhaupt von Bedeutung werden kann. Hervorheben möchte ich aber nochmals ausdrücklich, daß es von den Eitererregern allein die Traubenkokken sind, die aus dem Blut durch die Nieren unter den von mir auseinandergesetzten Bedingungen ausgeschieden werden und die geschilderten Nierenveränderungen hervorrufen. Diese Prozesse brauchen aber keineswegs in beiden Nieren gleichmäßig aufzutreten, sondern sind oft genug, wie ich bei meinen Tierversuchen nachweisen konnte, auf eine Niere beschränkt. Die Angaben verschiedener Lehrbücher, daß die hämatogene Form der eitrigen Nephritis regelmäßig doppelseitige makroskopische Veränderungen zu machen pflege, ist demnach nicht zutreffend.

Schlußsätze.

1. Die häufige Erkrankung der Nieren bei lokalisierter oder allgemeiner Staphyloomykose erklärt sich dadurch, daß die ins Blut eingedrungenen Kokken durch die Nieren in den Urin ausgeschieden werden können.

2. Die Ausscheidung ist nicht als eine physiologische, sondern als eine pathologische Erscheinung aufzufassen; sie geht stets mit einer Schädigung des eliminierenden Organs, einer Glomerulonephritis, einher.

3. Der Durchtritt der Kokken aus dem Gefäßschlingennetz der Glomeruli wird dadurch ermöglicht, daß das von den Staphylokokken sezernierte nekrotisierende Toxin die Gefäßwände und Epithelien primär schädigt. Ob der sekundäre Austritt der Kokken nur im Glomerulus oder auch an den übrigen Kapillaren der gewundenen Harnkanälchen erfolgt, steht noch nicht fest.

4. Bei der durch den Staphylokokkus hervorgerufenen herdförmigen metastatischen Nephritis lassen sich im allgemeinen zwei Formen unterscheiden. Die erste Form ist dadurch charakterisiert, daß neben zahlreichen gruppenförmig angeordneten Rindenherden streifenförmige Abszesse der Marksubstanz vorkommen; die zweite dadurch, daß die pathologischen Prozesse ihren Sitz in der Marksubstanz haben, während die Rinde makroskopisch nur wenig oder gar nicht erkrankt ist.

5. Beide Formen, Rinden- wie Markabszesse, lassen sich auf hämatogenem Wege, dem einzigen Wege, auf dem die Metastasierung der Traubenkokken erfolgt, experimentell erzeugen. Während bei Verwendung frischer, aus menschlichen Krankheitsherden isolierter Stämme gewöhnlich die erste Form bei den Versuchstieren sich erzeugen ließ, entstanden bei der Injektion abgeschwächter Kulturen vorwiegend nur Veränderungen der Marksubstanz.

6. Die multiplen gruppenförmigen Rindenabszesse entstehen durch Verschleppung virulenter Kokken in die Endarterien der Arteriae interlobulares.

7. Die streifenförmigen Markabszesse nehmen ihren Ursprung von den in den verschiedenen Abschnitten der geraden Harnkanälchen befindlichen Zylindern (Epithel-, Hyalin-, Fibrinzylinder). Sie bilden anfänglich ein mechanisches Hindernis, auf denen die ausgeschiedenen Traubenkokken sich sammeln. Außerdem bilden die toten Gewebelemente der Zylinder aber auch einen ausgezeichneten Nährboden für die wuchernden Kokkenhaufen, wodurch die verschiedenen Zylinder sich in richtige Bakterienzylinder verwandeln.

8. Die in den Lumina der geraden Harnkanälchen befindlichen Bakterienzylinder der Traubenkokken dürfen nicht mit Bakterienembolien der Gefäße verwechselt werden.

9. Die Bakterienzylinder üben durch Fortwuchern der Kokken und Sekretion von Toxinen eine mehr oder minder deletäre Wirkung auf die Nachbarschaft aus, wodurch Nekrose oder eitrige Einschmelzung des dem Zylinder benachbarten Gewebes erfolgen kann. Bei gleichzeitiger Bildung zahlreicher Bakterienzylinder im Verein mit Stauung der Sekrete durch Verstopfung der ausführenden Harnkanälchen der Marksubstanz kann letztere einer ausgebreiteten Nekrose verfallen, während die Rindensubstanz dabei nicht sonderlich verändert zu sein braucht.

10. Es muß hervorgehoben werden, daß diese Veränderungen der Marksubstanz nicht einer ascendierenden urinogenen, sondern einer deszendierenden hämatogenen Infektion ihre Entstehung verdanken.

11. Von primären Eiterherden der Marksubstanz können sekundäre Abszesse der Rinde entstehen, die sich makroskopisch von den gruppenförmig angeordneten Rindenherden, die durch Haftenbleiben virulenter Kokken in den Endarterien erzeugt werden, leicht unterscheiden lassen.

12. In ihrer Virulenz geschwächte Kulturen menschenpathogener Staphylokokken sind imstande, bei den Versuchstieren eine chronische parenchymatöse Nephritis zu erzeugen.

13. Die Prädisposition der Nierenfettkapsel für Entzündungen (bei Staphylomykosen, Furunkel, Karbunkel usw.) erklärt sich zum Teil dadurch, daß in den Kreislauf geratene Traubenkokken bei dem Prozeß der Ausscheidung sich in das perirenale Gewebe verirren und dort haften bleiben.

14. Die Angaben verschiedener Lehrbücher, daß die hämatogene Form der eitrigen Nephritis regelmäßig doppelseitige Veränderungen zu machen pflege, ist nach den Tierversuchen nicht zutreffend.

15. Der Nachweis der Traubenkokken im Urin kann für die Diagnose eitriger Nierenerkrankungen bei Staphylomykosen (Pyämie, Osteomyelitis, Endokarditis, Phlegmone, Furunkel, Karbunkel) von Bedeutung werden.

Literatur-Verzeichnis.

1. Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Nothnagels *Spezielle Pathologie und Therapie*. Wien 1904.
2. Ribbert, *Die patholog. Anatomie u. die Heilung der durch den Staphylococcus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen*. Bonn 1891.
3. Canon, *Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten*. Jena 1905.
4. Lexer, *Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie*. Stuttgart 1905.
5. v. Lingelsheim, *Ätiologie u. Therapie der Streptokokken-Infektion*. Berlin-Wien 1901.
6. P. Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten mit experimentellen Untersuchungen über die durch sie bedingten Krankheiten. *Virchows Archiv*. Bd. LXX.
7. Cohnheim, Ref. nach v. Klecki, *Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie*. Bd. XXXIX.
8. Ribbert, Über unsere jetzigen Kenntnisse von der Erkrankung der Nieren bei Infektionskrankheiten. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1889. Nr. 39.
9. Derselbe, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. *Ebenda*. 1885. Nr. 31.
10. Derselbe, Beiträge zur Lokalisation der Infektionskrankheiten. *Ebenda*. 1885. Nr. 42.
11. Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. *Diese Zeitschrift*. 1886. Bd. I.
12. Pernice und Scagliosi, Über die Ausscheidung der Bakterien aus dem Organismus. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1892. Nr. 34.
13. Sherrington, Ref. im *Centralblatt für Bakteriologie*. 1893. Bd. XIII.
14. Sittmann, Bakterioskopische Blutuntersuchungen nebst experiment. Untersuchungen über die Ausscheidung der Staphylokokken durch die Nieren. *Deutsches Archiv für klin. Medizin*. 1894. Bd. LIII.
15. Biedl und Kraus, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere. *Archiv für experim. Pathol. u. Pharm.* Bd. XXXVII.
16. Dieselben, Weitere Beiträge über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. *Centralblatt für innere Medizin*. 1896.
17. Dieselben, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXVI.
18. v. Klecki, Über die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren und die Beeinflussung dieses Prozesses durch die Drüse. *Archiv für experiment. Pathol. u. Pharm.* Bd. XXXIX.

19. Cotton, *Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften in Wien*. 1896. Bd. CV. Abt. III.
 20. Opitz, Beiträge zur Frage der Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXIX.
 21. Asch, Über die Ausscheidung der in die arterielle Blutbahn injizierten Bakterien durch die Niere. *Centralblatt für die Krankheiten der Harn- u. Sexualorgane*. 1902. Bd. XIII u. XIV.
 22. Streng-Homé, *Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Helsingfors*. 1902. Ref. nach Baumgarten. 1905.
 23. Josef Koch, Über das Vorkommen pathogener Staphylokokken auf der Körperoberfläche des Menschen und seiner Umgebung. *Diese Zeitschrift*. 1907. Bd. LVIII.
 24. Derselbe, Über Beziehungen der Staphylo- und Streptokokken zu den Gallenwegen. *Ebenda*. Bd. LX.
 25. Stöhr, *Lehrbuch der Histologie*. 1906. 12. Aufl.
 26. F. Krause, Über einen bei der akuten infektiösen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Micrococcus. *Fortschritte der Medizin*. 1884.
 27. Orth, *Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie*. Berlin 1889. Bd. II.
 28. Derselbe, Über die Ausscheidung abnormer körperlicher Bestandteile des Blutes durch die Niere. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1890.
 29. Passet, *Untersuchungen über die Ätiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen*. Berlin 1885.
 30. Schmaus, *Grundriß der pathologischen Anatomie*. 7. Aufl. 1903.
 31. Maas, Die eitrigen Entzündungen der Nierenfettkapsel. *Sammlung klin. Vorträge, Chirurgie*. VI. 48.
-

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. X u. XI.)

Tafel X.

Fig. 1 u. 2. Die Niere stammt von einem 3000 ^gmm schweren Kaninchen, das mit $\frac{1}{3}$ Öse eines *Staphylococcus aureus*, der frisch aus dem Eiter einer Osteomyelitis gezüchtet war, intravenös infiziert wurde. Tot nach 4 Tagen an Pyämie.

Fig. 1 zeigt die zahlreichen, meist gruppenförmig angeordneten Abszesse der Nierenoberfläche; Fig. 2 derselben Niere auf dem Durchschnitt die streifenförmigen Abszesse der Marksubstanz, die dem Verlaufe der geraden Harnkanälchen entsprechen und meist an der Grenze der Mark- und Rindensubstanz beginnen.

Fig. 3. Niere von einem 2300 ^gmm schweren Kaninchen. Intravenöse Injektion von $\frac{1}{2}$ Öse *Staphylococcus aureus* aus *Bubo axillaris*. Tot nach 3 Tagen. Der zur Injektion benutzte Aureusstamm war bereits 6 Monate auf Agar fortgezüchtet, wodurch er an Virulenz und Hämolysinbildung erheblich eingebüßt hatte. Auf dem Durchschnitt der Niere sieht man die streifenförmigen Abszesse der Marksubstanz, während die Rinde mikroskopisch eine starke parenchymatöse Nephritis, aber keine Abszeßbildung aufweist.

Fig. 4. Niere von einem 3000 ^gmm schweren Kaninchen. Intravenöse Injektion $\frac{1}{3}$ Öse *Staphylococcus aureus*, frisch aus einem kleinen Ohrabszeß gezüchtet. Nierenrinde zeigte schwere parenchymatöse Nephritis, in der Marksubstanz einige streifenförmige Abszesse. Außerdem Myocarditis parenchymatosa; sämtliche anderen Organe ohne makroskopische Veränderungen. Das Tier war 5 Tage nach der Infektion getötet worden.

Fig. 5. Niere von einem 2500 ^gmm schweren Kaninchen. Intravenöse Injektion 1 Öse eines *Staphylococcus aureus* aus einem Schulterabszeß (Stamm 6 Monate auf Agar fortgezüchtet). Tot nach 4 Tagen. Starke Zerstörung der Marksubstanz, während die Rinde frei von Abszessen ist.

Fig. 6 u. 7. Nieren von zwei 1500 ^gmm schweren Kaninchen, die mit je $\frac{1}{3}$ ^{ccm} Bouillonkultur eines *Staphylococcus aureus* intravenös infiziert worden waren. Die Tiere wurden nach 3 Tagen getötet. Der *Staphylococcus* wurde aus dem Abstrich einer akuten Angina gezüchtet. Die streifenförmigen Abszesse liegen hier hauptsächlich in den der Rinde benachbarten Partien der Marksubstanz.

Fig. 8 u. 9. Nieren eines 1700 ^gmm schweren Kaninchens, das mit $\frac{1}{3}$ ^{ccm} einer Bouillonkultur eines *Staphylococcus aureus* intravenös infiziert wurde, der von normaler Mundschleimhaut gezüchtet war und ein starker Hämolysinproduzent war. Tod des Tieres nach 8 Tagen.

Fig. 8 zeigt eine fast totale Nekrose der Marksubstanz.

Fig. 9 die andere Niere von der Oberfläche gesehen mit buckelförmigen großen Abszessen, die sekundär von der Marksubstanz gegen die Rinde vorgedrungen sind und das Parenchym teilweise zerstört haben.

Fig. 10. Niere von einem 1500 ^gmm schweren Kaninchen. Intravenöse Injektion einer Bouillonkultur (ca. 5 ^{ccm}) von *Staphylococcus albus* von normaler Kopfhaut. Schwacher Hämolysinbildner. Tier nach 4 Tagen getötet. Parenchymatöse Nephritis, Zerstörung der Papillenspitze einer Niere, während die andere Niere nur eine Degeneration der Rinde aufwies.

Fig. 11. Niere von einem 3500 ^gmm schweren Kaninchen. Intravenöse Injektion von 2 Ösen eines *Staphylococcus aureus* aus osteomyelitischen Eiter. 5 Tage nach der Injektion wurde das Tier getötet. Derselbe Stamm, der frisch aus Eiter gezüchtet mit $\frac{1}{3}$ Öse multiple Rinden- und streifenförmige Abszesse der Marksubstanz verursachte (s. Fig. 1 und 2), hatte in diesem Falle nach Fortzüchtung während eines Jahres auf Agar eine starke Zerstörung der Marksubstanz bewirkt, während die Rinde weniger verändert war. Die gruppenförmigen kleinen Abszesse fehlten ganz. Die Hämolysinproduktion war während des Jahres der Fortzüchtung bedeutend geringer geworden.

Fig. 12. Leitz, Ocul. 1, Obj. 6. Epithelzylinder im Lumen zweier geraden Harnkanälchen, die sich zu einem vereinigen. Der eine Schenkel zeigt starke Kokkenmassen, welche die Epithelien fast gänzlich aufgezehrt haben, während der andere Schenkel zwischen den Epithelien nur spärliche Kokken enthält. Die Abbildung zeigt die Entstehung der Bakterienzylinder auf dem Boden eines Epithelzylinders in anschaulicher Weise.

Tafel XI.

Fig. 1. Leitz, Ocul. 1, Obj. 1. Längsschnitt durch den unteren Teil der Marksubstanz der Nieren eines Kaninchens, das mit einer Bouillonkultur eines *Staph. aureus* von der normalen Mundschleimhaut intravenös infiziert worden war und nach 6 Tagen getötet wurde. Bei der Sektion fanden sich an verschiedenen Rippen osteomyelitische Prozesse, sowie weißgraue und bräunliche Streifen in der Marksubstanz. Auf der Zeichnung sieht man eine Reihe von länglichen Eiterherden, die durch die Einwirkung von Bakterienzylindern in den Harnkanälchen entstanden sind. Mit der schwachen Vergrößerung läßt sich nur noch an einzelnen Stellen die eigentümliche Form der Bakterienmassen erkennen, nicht aber, daß diese in den Harnkanälchen stecken. Zahlreiche Harnkanälchen mit roten Blutkörperchen ausgefüllt. Die Rinde zeigte starke Glomerulonephritis ohne sichtbare Eiterherde.

Fig. 2. Leitz, Ocul. 3, Obj. 4. Schnitt durch die Marksubstanz der anderen Niere desselben Tieres. Auf dem Schnitt sieht man dicke und dünne Querschnitte Henlescher Schleifen, ferner die dickeren Sammelröhrchen, in denen das Epithel durchweg noch erhalten ist. Zahlreiche dünnere Abschnitte der Schleifen, die sich vielfach um größere Sammelröhrchen gruppieren; auch einzelne dickere Abschnitte sind gänzlich mit Kokkenmassen ausgefüllt. Die reaktive Entzündung um die in den Harnkanälchen befindlichen Bakterienzylinder ist sehr gering, da die in diesem Falle zur intravenösen Injektion benutzten Staphylokokken fast avirulent waren. An einzelnen Stellen haben jedoch die Kokken die Wand der Harnkanälchen zerstört und sind in das umliegende Bindegewebe eingedrungen. In einem Harnkanälchen (a) befindet sich noch ein erhaltener Epithelzylinder.

1.

2.