I.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie und der II. med.
Klinik der Wiener Universität.

Ueber die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere.

Von

Dr. Arthur Biedl und Dr. Rudolf Kraus
Assistent am Institute für Aspirant der II. med.
experimentelle Pathologie. Klinik.

Ob die ins Blut eingedrungenen und darin circulirenden Mikroorganismen durch die Niere ausgeschieden werden, nach welcher Zeit dies geschieht, unter welchen physiologischen Bedingungen die Ausscheidung vor sich geht, oder ob irgend welche pathologische Zustände, vielleicht anatomisch nachweisbare Veränderungen der Niere hierzu nothwendig wären, sind Fragen von grosser Bedeutung. Diese Fragen können allgemein auch so gefasst werden, ob die Niere im Zustande der Norm ein vollkommenes Filter darstelle oder ob sie auch für geformte im Blut vorhandene Elemente durchlässig sei.

Diesbezüglich hat man schon vor längerer Zeit durch experimentelle Untersuchungen festzustellen versucht, ob ungelöste, im Blut vorhandene, mikroskopisch nachweisbare Partikelchen (Zinnober, Tusche, Fett) durch die Niere ausgeschieden werden.

Die Resultate ergaben mit ziemlicher Uebereinstimmung, dass die Niere geformte, fremde, im Blute vorhandene Elemente durchtreten lasse.

Ponfick ¹⁾ *), A. Hofmann ²⁾, Langerhans ³⁾ haben schon im Jahre 1869 die Ausscheidungsverhältnisse nach intravenöser Zinnoberinjection studirt und constatiren, dass die Zinnoberkörnchen im interstitiellen Gewebe der Niere ausserhalb der Glomeruli zu finden sind, während der Harn frei von denselben ist.

F. Hofmann ⁴⁾, Röhrig ⁵⁾, Maas ⁶⁾, Wiener ⁷⁾ fanden bei ihren Untersuchungen über Fettausscheidung, dass die Gefässwände

*) Die kleinen Zahlen beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

der Niere im normalen Zustand für Fetttröpfchen permeabel sind. Maas und Wiener konnten Fett im normalen Harn theils experimentell, theils klinisch bei gesunder Niere nachweisen. Rütimeyer⁸⁾ hat nach intravenöser Zinnoberinjection bei 5 Fröschen 4 mal im Harn Zinnoberkörnchen, nach intravenöser Fettinjection bei 2 Hunden im Harn nachzuweisen vermocht.

Theils auf diese Versuche, theils auf speculative Erwägungen gestützt, schliesst Cohnheim⁹⁾, dass nicht blos die gelösten Bestandtheile des Blutes, sondern auch etliche ungelöste harnfähig sind, und letztere im Harn gesunder Nieren auftreten, „wenn und weil sie im Blute vorhanden sind“.

Die weiteren Details nach dem Zeitpunkte, Ort und Art der Ausscheidung fanden wenig Beachtung.

Als die Lehre von der ätiologischen und pathologischen Bedeutung der Mikroorganismen zur Geltung kam, haben sich die Pathologen mit der Frage beschäftigt, ob sich der Organismus der eingedrungenen Mikroorganismen mittels Ausscheidung durch die Nieren befreien könne. Hierdurch gewann man weitere Gesichtspunkte, und von nun ab erfuhr die Frage eine eingehendere Bearbeitung.

Den Uebergang vom Studium der Elimination der leblosen Partikelchen zum Studium der lebenden Elemente, bilden die Untersuchungen von Grawitz¹⁰⁾, welcher mit Schimmelpilzsporen gearbeitet hat. Grawitz hat nach intravenöser Sporeninjection im Harn von Hunden in allen Fällen in den ersten 24 Stunden nach der Injection ausnahmslos, von da ab in 48 Stunden spärlicher, und später ganz vereinzelte Pilzelemente nachweisen können.

Da im Harn keine Blutkörperchen vorhanden waren und nach dem Töden der Thiere keine Hämorrhagien im Nierengewebe sich vorfanden, hielt Grawitz wohl eine Ruptur der Nierencapillaren, etwa der Glomerulusschlingen für ausgeschlossen. Ueber den Weg der Ausscheidung der Pilzzellen hat er keinen Aufschluss bekommen.

Für den Durchtritt von Mikroorganismen sensu strictiori konnte man also auf Grund der angeführten Arbeiten von vornherein annehmen, dass derselbe durch die normale Nierenthätigkeit ebenso erfolgt, wie es bei den suspendirten Partikelchen der Fall ist. Höchstens war auch die Grösse und die Eigenbewegung der Mikroorganismen nebenbei in Betracht zu ziehen. Die bacteriologischen Arbeiten haben aber noch unterscheidende Momente hervorgehoben. Insbesondere ist die Ansicht geltend gemacht worden, dass zum Durchtritte der Mikroorganismen anatomische Läsionen der Niere nothwendig sind

und diese Läsionen durch die Mikroorganismen selbst gesetzt werden und dem Grade nach von der Pathogenität und Virulenz derselben abhängen. Dabei hat auch der Zeitpunkt der Ausscheidung und die histologischen Veränderungen jetzt eine grössere Berücksichtigung gefunden, so dass über dieses Thema bereits eine ganze Reihe von Arbeiten vorliegt. Eine Uebereinstimmung in den Angaben besteht allerdings nicht. Wyssokowitsch¹¹⁾ fand nach intravenöser Injection von Bakterien, dass Anthrax nach 20 Stunden, Streptokokken nach 48, und Staphylococcus aureus nach $6\frac{3}{4}$ Stunden im Harn erscheinen. Den Harn gewann er theils mittels Catheter, theils post mortem direct aus der Harnblase. In den Nieren waren makroskopisch wahrnehmbare Blutextravasate und Herde vorhanden.

Aus diesen Befunden kommt er zu folgenden Schlussätzen:

„Das Auftreten von Bakterien im Harn deutet auf eine locale Erkrankung des uropoetischen Systems hin. In den ersten Stunden, ehe Herde gebildet worden sind, fehlen die injicirten Bakterien im Harn, selbst bei Injection von reichlichen Mengen. Die gesunde Niere ist sowie alle filtrirenden Membranen im normalen Zustand für Bakterien undurchlässig und lässt sie erst nach Gefässzerreissungen durchtreten“.

Nach Wyssokowitsch's Anschauung setzen die Bakterien selbst die Gefässveränderung, die zu ihrem Durchtritte nothwendig sind. Den Standpunkt von Wyssokowitsch vertritt auch Flügge in seinem Lehrbuche „Die Mikroorganismen“. — Bald darauf hat Friedr. Schweizer¹²⁾ die Ausscheidung an Hunden und Kaninchen sowohl für lebende, als lebloose, fremde, im Blute circulirende Elemente studirt. Injectionen von Carmin, Baryumsulfat ergeben, dass die Nieren (Glomeruli) durchgängig sind für feinkörnige Substanzen. Die Versuche mit Sporen und Mikroorganismen ergeben, dass die Nieren für Bakterien durchgängig sind. „Die Bakterien gehen nicht sofort durch wie wenn sie freien Durchtritt hätten, sondern sie müssen sich irgendwo mühsam durchschleichen“.

Schweizer erhielt nach $3\frac{1}{2}$ Stunden im Harn positive Bakterienbefunde.

Bei einseitiger Nierensecretion nach Exstirpation der anderen Niere fand er die Bakterien nach $2\frac{1}{2}$ Stunden im Harn. Diese frühzeitige Ausscheidung soll ihren Grund in der Blutdrucksteigerung in der vicariirend arbeitenden Niere haben.

„Die Nieren also, wenn sie durchgängig sind, sind pathologisch verändert, aber nicht nachweisbar. Das wahrscheinlichste ist, dass die Mikroorganismen schon durch die gesunde Niere durchdringen,

dass sie aber in grosser Zahl erscheinen, wenn sie die Glomeruli krank gemacht haben“.

Boccardi¹³⁾ vertritt den Standpunkt Wysskowitsch's noch schärfer, indem er sagt, dass die Glomeruli und Capillarwandungen (für Milzbrand) im unversehrten Zustande undurchgängig sind. Der Uebergang in den Harn wird durch Blutungen vermittelt.

Konjajeff¹⁴⁾ fand bei der histologischen Untersuchung der Typhusniere gewisse Veränderungen, die er als Lymphome bezeichnet, und betrachtet diese als anatomisches Postulat für den Uebergang der Typhusbacillen aus den Nierengefässen in den Harn.

Ribbert¹⁵⁾ konnte nach 6 Stunden nach der Injection Staphylokokken im Harn nachweisen, ohne dass die Nieren verändert gewesen wären.

J. Orth¹⁶⁾ hat bei Pyämie, Endocarditis ulcerosa einen Zustand der Nieren nachgewiesen, welchen er als Nephritis papillaris s. medull. bacterica nennt und welcher durch das Vorhandensein von Bacterien-cylindern in den Harnkanälchen charakterisirt ist. Hierbei erscheint die Nierenrinde und ebenso die Glomerulusschlingen vollkommen intact und unverändert.

Diese Befunde deutet Orth unter Berücksichtigung dessen, dass Fett und Zinnoberkörnchen ebenfalls durch die normale Niere ausgeschieden werden, dahin, dass die Mikroorganismen durch die Nierengefässe (Glomerulusschlingen) durchtreten. Dieser Durchtritt ist nach seiner Ansicht um so eher möglich, als es sich um pathogene Organismen handelt, welche leichte Hämorrhagien an der Gefässwand mit vermehrter Durchlässigkeit hervorzurufen wohl im Stande sind. Die Befunde von Wysskowitsch erklärt Orth dadurch, dass der Blasenharn keine positiven Resultate ergeben muss, wenn auch die im Blute vorhandenen Körperchen durch die Nierengefässe hindurchgetreten sind. Die Resultate der histologischen Untersuchungen der Nieren sprechen in diesem Sinne. Die Körperchen können im interstitiellen Nierengewebe, in den Harnkanälchen oder irgendwo auf dem langen Wege bis zur Blase stecken bleiben; die ausgeschiedenen Mikroorganismen könnten vorher abgestorben sein.

Gegen Orth führt Birch-Hirschfeld¹⁷⁾ zunächst seine negativen Befunde mit Tusche, Zinnober und bei Argyrie an und behauptet, dass die Bakterien unter physiologischen Bedingungen nicht, erst nachdem sie sich selbst pathologische Gefässveränderungen erzeugt haben, die Gefässwände passiren.

Die Alteration der Gefässwand kann allerdings molekularer Natur, mikroskopisch nicht nachweisbar sein.

Nach seiner Ansicht muss auch die Eigenbewegung der Bakterien berücksichtigt werden.

Baumgarten¹⁸⁾ sagt in seiner Mykologie, dass Tuberkelbacillen unzweifelhaft vom Blute aus durch die histologisch unversehrten Gefässwandungen hindurch in das Gewebe übergehen.

Bemerkenswerth ist seine Aussage, dass ebensogut wie farbige und farblose Blutkörperchen, sowie allerhand nicht organisirte, corpusculäre Elemente auch Bakterien durch die normalen, unverletzten Gefässwandungen durchtreten können.

Pernice und Scagliosi¹⁹⁾ finden experimentell die Ausscheidung der Bakterien nach 4—6 Stunden nach der Injection. Die Nieren sowohl der mit pathogenen, als auch mit nicht pathogenen Mikroorganismen inficirten Thiere sind immer verändert. Diese Veränderungen treten vor dem Uebergang der Microben in den Harn auf, sie bestehen aus örtlichen Kreislaufstörungen und degenerativen Zuständen der Nierenepithelien, sie sind schon nach 2 Stunden vorhanden und bereiten den Weg für den Durchgang von Bakterien vor.

Cavazzani²⁰⁾ findet den *Bacillus prodigiosus* bei weissen Ratten nach Cantharidin- und Pyrogallus-injection nach 1—2 Stunden im Harn. Nach temporärer Ligatur der Art. renalis bei Kaninchen sind Bakterien nach $\frac{1}{2}$ Stunde im Harn nachgewiesen worden. Der Harn der gesunden Thiere ist frei von Bakterien gewesen.

Cavazzani folgert aus diesen Versuchen, dass die Epithelzellen der tubuli contorti, solange sie anatomisch unverändert sind, manche Farbstoffe und Bakterien zurückhalten und erst die Veränderungen der Nierenepithelien die Absonderung beschleunigen.

Sittmann²¹⁾ hat nach Injectionen von *Staphylococcus aureus* denselben je nach der Virulenz von der 5.—8. Stunde im Harne nachweisen können, in der 1.—4. Stunde war der Harn frei. Sittmann glaubt sagen zu dürfen, dass eine Ausscheidung ohne bedeutende Schädigung der Nieren erfolgen kann.

E. Mayer²²⁾ behauptet auf Grund histologischer und experimenteller Untersuchungen über Tuberculose der Nieren, das überall da, wo das Nierenfilter normal ist, ebensowenig wie beim gesunden Versuchsthier Tuberkelbacillen zur Ausscheidung kommen.

Wie aus der angeführten Literaturübersicht hervorgeht, herrscht über die Ausscheidungsverhältnisse der Mikroorganismen durch die Nieren keine einheitliche Anschauung.

Einerseits wird auf Grundlage histologischer und experimenteller Arbeiten behauptet, dass die Niere im normalen Zustande für suspendirte Körperchen undurchgängig sei und Läsionen (Rupturen) der

Gerässe und degenerative Veränderungen der Nierenepithelien, welche durch die Bacterien selbst hervorgerufen werden, nothwendig sind, um den Mikroorganismen den Durchtritt zu gestatten. Andererseits stehen eine Reihe von Autoren auf dem Standpunkte, dass die Niere kein vollkommenes Filter bildet, es werden daher alle im Blute vorhandenen fremden Elemente durch die Nierenthätigkeit ausgeschieden. Der Mechanismus der Ausscheidung aber wird von den Letzteren nicht einheitlich erklärt.

Die einen sagen, es wären zwar keine mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Gefässwand vorhanden, jedoch müsse man an Alterationen molekulärer Natur, an eine vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwände zur Erklärung der Passirbarkeit recurriren.

Nur wenige vertreten die Anschauung, dass die Ausscheidung für diese Elemente innerhalb physiologischer Vorgänge der Niere vor sich gehen könne.

Bei diesen divergirenden Anschauungen war eine neuerliche Bearbeitung der Frage gerechtfertigt. — Zunächst handelte es sich darum zu entscheiden, ob die Nieren im anscheinend normalen Zustande Mikroorganismen durchtreten lassen oder nicht. Es ist klar, dass der experimentelle Beweis hierfür dann erbracht sein wird, wenn es gelingt, die ins Blut eingeführten Mikroorganismen innerhalb einer solchen Zeit nach der Infection im Harn nachzuweisen, welche erfahrungsgemäss zur Bildung pathologischer Veränderungen in der Niere nicht hinreicht. Natürlich nur in dem Falle, wenn die Harnuntersuchung (fehlen von Eiweiss und Blut) klinisch eine Erkrankung der Niere ausschliessen lässt.

In unseren Versuchen ist demnach bei der Ausscheidung das zeitliche Moment von entscheidender Bedeutung. Mit Rücksicht hierauf ist unsere Methodik speciell bezüglich des Auffangens des Harnes von der auf diesem Gebiete gebräuchlichen wesentlich verschieden. Der Harn wurde sofort nach der Injection und continuirlich zur Untersuchung aufgefangen.

Methodik. Zur ersten Versuchsreihe dienten Hunde, von denen einzelne 24 Stunden gehungert hatten, andere zur Erreichung einer guten Harnsecretion mit Fleisch und Kochsalz gefüttert wurden. In einigen Versuchen wurden die Thiere curarisirt, in anderen chloroformirt. In die Vena jugul. oder femor. eine sterilisirte Canüle eingebunden. Nach der Laparotomie wurden nach dem Ludwig'schen Verfahren beide Uretheren mit Canülen sondirt. Die Einführung der sterilisirten und mit Glasansatz versehenen Metallcanülen geschah durch eine mittelst glühender Oese erzeugte, nicht blutende Oeffnung im Urether. Der abtropfende Harn ist theils mit der Oese, theils direct (8—15 Tropfen) in den Nährboden

(schiefes Agar) gebracht worden. Zur Controle wurde der Harn vor der Injection mikroskopisch und culturell untersucht. Experimente, bei welchen im Harn Blut makroskopisch oder mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, waren von vornherein ausgeschlossen. Sind im Verlauf des Versuches Blutspuren im Harn aufgetreten, ist dies in den Protocollen, besonders bemerkt. Als Mikroorganismen benutzten wir den Staphyl. pyogen. aur. neben diesem auch Bact. coli und Milzbrand. Sie wurden in Bouilloncultur (2—6 Tage alt) zu 3—5 cem intravenös injicirt. Da an curarisirten Thieren die Harnsecretion eine äusserst spärliche ist, benutzten wir, um diese anzuregen, eine 5—10 proc. sterilisirte Traubenzuckerlösung, die unter mässigem Drucke in der Menge von 50—200 cem in die Vene infundirt wurde. Indem durch den Traubenzucker Aenderungen in den Circulationsverhältnissen in der Niere hervorgerufen werden, diente uns derselbe auch in einigen Chloroformversuchen zur experimentellen Aenderung der Ausscheidungsverhältnisse. Die Secretionsgeschwindigkeit des ausgeschiedenen Harnes wurde zeitweilig durch Zählen der Tropfen in je 10—15 Secunden bestimmt.

1. Versuch am 28. Juni.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultat	Auffangen des Harns	Cultur. Resultat	
3 $\frac{3}{4}$ h 5 cem ein. Staph. Bouillon- culturinj.	3 h circa 400 cem Traubenzuckerinf.	4 h — m	Positiv	4 h — m	0	Harn links viel lichter als rechts. Um 6 h. die Secret. abnehmend.
		4 h 15 m	0	4 h 15 m	Pos. dichte Colonien	
		4 h 20 m	Positiv	4 h 20 m	0	
		5 h — m	0	5 h 1 m	0	
		5 h 25 m	Positiv	5 h 25 m	0	
		6 h — m	=	6 h 6 m	0	
		6 h 25 m	=	6 h 25 m	0	
		6 h 45 m	=	6 h 45 m	0	
			(spärliche Colonien)			

2. Versuch am 1. Juli.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 5proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere (?)		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 53 m 5 cem Staph. aur. Bouillon- cultur	3 h 35 m ca. 30 cem Traubenzuckerinf.	4 h 12 m	Pos. dicht?	3 h 56 m	0	Secretion nach d. Traubenzucker- inf. ca. 4 Tropfen in d. Minute bei- derseits. 3 h 56 m. in 4 Min. links, in 8 Min. rechts 1 Tr. Harn.
		4 h 35 m	=	4 h 15 m	Pos. dichte Colon.	
		4 h 40 m	=	4 h 30 m	=	
		4 h 50 m	0	4 h 35 m	=	
		4 h 55 m	Pos. spär.	4 h 45 m	=	
		4 h 55 m	Pos. dicht	4 h 50 m	=	
		5 h — m	=	5 h 1 m	=	
		5 h 12 m	Pos. spär.	5 h 5 m	=	
		5 h 15 m	=	5 h 10 m	=	

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 5 proc. Trauben-zuckerinf.	Rechte Niere(?)		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
Fortsetzg. z. 2. Vers.	5 h 25 m ca. 100 cem Trauben-zuckerinf.	5 h 30 m	0	5 h 17 m	Pos. spärli. Colon.	Lagewechsel d. Catheter 4 Tropf. in 1 Min. Harn rechts anfangs blutig 4 h. 50 m. klar. 6 Tr. in 1 Min. 5 h. 37 m. 12 Tr. links, 9 Tropfen rechts in 1 Min. Controlharn beiderseits steril.
		5 h 45 m	0	5 h 20 m	0	
		5 h 55 m	Pos. dicht	5 h 30 m	0	
		6 h 5 m	=	5 h 35 m	Pos. dicht Colon.	
		6 h 10 m	0	5 h 40 m	=	
		6 h 22 m	Pos. dicht	5 h 50 m	=	
		6 h 25 m	0	6 h — m.	=	
		6 h 25 m	0	6 h 15 m	=	
		6 h 30 m	Pos. spärli.	6 h 20 m	=	
		6 h 35 m	=	6 h 30 m	=	

3. Versuch am 10. Juli.

Zeit der Staphyl. Inj.	Zeit, Menge einer phys. Kochsalz- u. 5 proc. Traubenzuckerlsginf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 45 m 5 cem Staph. aur. Bouillon- cultur	3 h 40 m 40 cem einer phys. Kochsalzlösung. 3 h 45 m 20 cem. 4 h 30 m 25 cem.	4 h 40 m	}	4 h 15 m	{	Nach d. Kochsalzinfusion beginnt die Secretion. Nach d. Traubenzuckerinfusion Vermehrung der Secret.; beiderseits rhythmisch.
		4 h 47 m		4 h 40 m		
		4 h 52 m		4 h 45 m		
		4 h 58 m	Pos. dicht	4 h 50 m	Pos. dicht	
		5 h 4 m	Pos. spärli.	4 h 55 m	}	
		5 h 11 m	Pos. dicht	5 h — m		
		5 h 15 m	Pos. spärli.	5 h 10 m		
		5 h 20 m	}	5 h 17 m		
		5 h 25 m		5 h 22 m		
		5 h 32 m		5 h 28 m		
		5 h 35 m		5 h 30 m		
		5 h 40 m		5 h 37 m		
		5 h 45 m	Pos. spärli.	5 h 43 m		
		5 h 50 m	}	5 h 47 m		
		5 h 52 m		5 h 54 m		
		6 h 4 m	Pos. dicht	5 h 55 m		
		6 h 6 m	0	6 h 5 m		
		6 h 8 m	Pos. spärli.	6 h 15 m		
		6 h 10 m	}	6 h 20 m		
		6 h 12 m		6 h 22 m		
		6 h 17 m		6 h 30 m		
	6 h 32 m 50 cem Traubenzucker	6 h 37 m	Pos. dicht	6 h 35 m	}	
		6 h 40 m	Pos. spärli.	6 h 38 m		
		6 h 44 m	}	6 h 40 m		
		6 h 46 m		6 h 45 m		
		6 h 52 m		6 h 48 m		
		6 h 55 m		6 h 57 m		
		6 h 57 m	Pos. spärli.	7 h 3 m		
		7 h 7 m	}	7 h 5 m		
		7 h 17 m		7 h 16 m		
		7 h 20 m		7 h 18 m		
	7 h 23 m	Positiv	7 h 20 m			

4. Versuch am 1. August.

Zeit der Staphyl. Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 37 m 4 cem St. aur.-Inj.	3 h 20 m 50 cem Traubenzucker	3 h 45 m 3 h 49 m 3 h 52 m 3 h 55 m	0	3 h 45 m 3 h 47 m 3 h 50 m 3 h 54 m		Die Secretion beginnt sofort nach der Traubenzuckerinfusion.
	3 h 45 m	4 h — m		3 h 56 m		
	50 cem Traubenzucker	4 h 4 m		4 h — m		
		4 h 7 m		4 h 5 m		
4 h 57 m 3 cem St. aur.		4 h 13 m	Pos. dicht	4 h 12 m		3 h. 30 m. rechts 2 1/2 Tropfen in 10 Sec., links 2.
		4 h 18 m		4 h 17 m		
		4 h 25 m		4 h 22 m		
		4 h 34 m		4 h 30 m		
		4 h 47 m	0	4 h 35 m	0	3 h. 41 m. rechts 1 Tropfen. 3 h. 42 m links 1 Tropfen. bis 3 h. 45 m. kein Tropf.
		4 h 50 m		4 h 37 m		
		4 h 55 m		4 h 45 m		
		5 h 2 m		4 h 52 m		
		5 h 5 m	0	5 h — m		Nach der Traubenzuckerinfusion circa 10 Tropfen beiderseits in 10 Sekunden. 5 h. — m. 2 Tr. beiders. in 10 Sec.
		5 h 10 m		5 h 4 m		
		5 h 15 m		5 h 7 m		
		5 h 20 m		5 h 12 m		
	5 h 16 m	5 h 25 m		5 h 18 m		
	50 cem Traubenzucker	5 h 30 m		5 h 25 m		
				5 h 27 m		

5. Versuch am 29. August (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
11 h 5 m 5 cem St. aur. Bouillon-cultur		11 h 10 m 11 h 20 m 11 h 25 m 11 h 30 m 11 h 45 m 11 h 50 m	0	11 h 15 m 11 h 22 m 11 h 28 m 11 h 35 m 11 h 45 m 11 h 55 m	0 Pos. dicht	Der Hund Fleisch gefüttert. Sofortige Secretion, anfangs langsam, später Tropfen auf Tropfen.
		12 h 5 m		12 h 45 m		
		12 h 10 m		12 h 50 m		
		12 h 22 m		12 h 55 m		
		12 h 25 m	Pos. dicht	1 h — m	0	11 h. beiderseits 2 Tropf. in 15 Sec. 11 h. 10 m. bis 11 h. 15 m. Secret. stark vermindert. Respiration erschwert.
		12 h 40 m		1 h 1 m		
	12 h 37 m	12 h 53 m		1 h 3 m		
	60 cem Traubenzucker	12 h 57 m		1 h 4 m		
		12 h 58 m	0	1 h 6 m		11 h. 25 m. je 2 Tropf. in 15 Sec. 12 h. 42 m. Nach d. Traubenzuckerinfusion 4—5 Tr. in 10 Sec.
		1 h — m		1 h 7 m		
		1 h 1 m		1 h 8 m		
		1 h 2 m		1 h 10 m		
		1 h 4 m		1 h 12 m		
		1 h 6 m				
		1 h 8 m				
		1 h 10 m				
		1 h 14 m				

6. Versuch am 2. September.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Trauben-zuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 15 m 5 cem St. aur. Bouillon-cultur	4 h 56 m 120 cem Trauben-zucker	4 h 35 m	0	4 h 30 m	0	
		4 h 55 m	Pos. spär.	4 h 55 m		
		4 h 57 m	0	4 h 55 m		
		5 h 4 m	0	5 h 5 m		
		5 h 7 m		5 h 7 m		
		5 h 8 m		5 h 8 m		
		5 h 10 m		5 h 12 m		
		5 h 15 m		5 h 15 m		
		5 h 17 m		5 h 17 m		
		5 h 23 m		5 h 24 m		
		5 h 25 m		5 h 27 m		
		5 h 30 m		5 h 35 m		
		5 h 34 m		5 h 39 m		
		5 h 42 m		5 h 39 m		
		5 h 45 m	Pos. dicht	5 h 44 m		
		5 h 52 m	0	5 h 54 m		
		5 h 54 m	Pos. dicht	5 h 55 m		

7. Versuch am 4. September (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Trauben-zuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
3 h 50 m 5 cem St. aur. Bouillon-Cultur	5 h. 8 m 100 cem Trauben-	4 h 4 m	0	4 h 6 m	0	4 h. 10 m. Se- cretion 1 Tropfen in 15 Secunden. 4 h. 40 m. Se- cretion 2 Tropfen in 15 Secunden. 5 h. 8 m. Se- cretion 10 Tropfen in 15 Secunden.
		4 h 10 m		4 h 14 m		
		4 h 16 m	Posit.	4 h 20 m		
		4 h 22 m	Pos. spär.	4 h 27 m		
		4 h 30 m	0	4 h 40 m		
		4 h 36 m		4 h 45 m		
		4 h 48 m		4 h 55 m		
		5 h — m	Pos. dicht	4 h 57 m		
		5 h 2 m	0	5 h — m		
		5 h 14 m		5 h 7 m		
		5 h 15 m		5 h 10 m		
		5 h 17 m		5 h 15 m		
		5 h 18 m		5 h 18 m		
		5 h 22 m		5 h 22 m		
		5 h 25 m		5 h 25 m		
		5 h 27 m		5 h 27 m		
		5 h 30 m		5 h 30 m		
		5 h 30 m		5 h 34 m		
		5 h 34 m		5 h 35 m		
		5 h 35 m		5 h 37 m		
		5 h 40 m		6 h — m		
		5 h 42 m				
		5 h 44 m				

8. Versuch am 16. September.

Zeit der Staphyl.-u. Bact. coli-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Trauben-zuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 15 m 4 cem St. aur.- Bouillon- cultur	4 h 20 m 200 cem Trauben- zucker	4 h 25 m 4 h 27 m 4 h 30 m 4 h 35 m 4 h 38 m 4 h 40 m 4 h 46 m 4 h 50 m 4 h 58 m 4 h 59 m 5 h 3 m 5 h 8 m 5 h 24 m 5 h 32 m 5 h 43 m 5 h 46 m 5 h 49 m 5 h 53 m 5 h 55 m 5 h 59 m 6 h 1 m	0 Positiv 0 Pos. dicht 			

9. Versuch am 24. September (Chloroformnarkose).

Zeit der Staphyl.- Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Trauben- zuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung	
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate		
4 h — m 5 cem Staphyl.- Bouillon- cultur		4 h 2 m	0	4 h 21 m	}	Vor d. St. inj. die Secret. ziem- lich gut, danach sehr langsam. 4 h. 10 m. Se- cretion stockt. 4 h. 20 m. Se- cretion sehr lang- sam, verdünnter Harn. 4 h. 30 m. Se- cretion besser, gel- ber flockig. Harn. 4 h. 45 m. links Secret. sehr gut, leicht. Harn, rechts keine Secretion. 4 h. 45 m. bei- ders. leichter Harn. 5 h. 15 m. pro- fuse Secretion. 5 h. 21 m. links Secretion, rechts schwächer.	
		4 h 30 m		4 h 30 m			
		4 h 42 m		4 h 36 m	Pos. dicht		
		4 h 45 m		4 h 40 m			
		4 h 49 m		4 h 43 m	Positiv		
		4 h 52 m		4 h 45 m			
		4 h 55 m		4 h 47 m	}		
		5 h — m		4 h 49 m			
		5 h 2 m		4 h 52 m			
		5 h 6 m		4 h 54 m			
		5 h 7 m		4 h 56 m	Positiv		
		5 h 10 m		5 h — m			
		5 h 12 m		5 h 2 m	}		
		5 h 15 m	Pos. spärlich.	5 h 3 m			
		5 h 17 m		5 h 7 m			
5 h 20 m 3 cem St. aur. Bouillon- cultur		5 h 18 m	}	5 h 10 m			0
		5 h 25 m		5 h 12 m			
		5 h 30 m	Pos. spärlich.	5 h 15 m	}		
		5 h 33 m		5 h 17 m			
				5 h 19 m			Positiv
				5 h 25 m			
				5 h 27 m			
				5 h 31 m			
				6 h — m			

Resultate: Die Staphylokokken treten nach der Injection ins Blut im Harn auf.

1. Versuch (Curare).

Rechts: nach 15 Min.	} nach vorheriger Traubenzucker- infusion.
Links: = 30 =	

2. Versuch (Curare).

Rechts: nach 19 Min.	} nach vorheriger Traubenzucker- infusion.
Links: = 22 =	

3. Versuch (Curare).

a) Rechts: nach 72 Min.	} ohne Traubenzuckerinfusion nach 0,6 Proc. Kochsalzinfusion.
Links: = 65 =	
b) Rechts: = 5 =	} nach vorheriger Traubenzucker- infusion.
Links: 0	

4. Versuch (Curare).

Rechts: nach 35 Min.	} nach vorheriger Traubenzucker- infusion.
Links: 0	

5. Versuch (Chloroform).

a) Rechts: 0	} ohne Traubenzuckerinfusion.
Links: nach 50 Min.	
b) Rechts: = 16 =	} nach Traubenzuckerinfusion.
Links: 0	

6. Versuch (Curare).

a) Rechts: nach 40 Min.	} ohne Traubenzuckerinfusion.
Links: 0	
b) Rechts: = 49 =	} nach Traubenzuckerinfusion.
Links: 0	

7. Versuch (Chloroform).

a) Rechts: nach 26 Min.	} ohne Traubenzuckerinfusion.
Links: 0	
b) Rechts: 0	} nach Traubenzuckerinfusion.
Links: 0	

8. Versuch (Curare).

Rechts: nach 12 Min.	} nach Traubenzuckerinfusion.
Links(?): = 26 =	

9. Versuch (Chloroform).

Rechts: nach 75 Min.	} ohne Traubenzucker.
Links: = 36 =	

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, gestalten sich die Ausscheidungsverhältnisse nicht einheitlich.

Frühestens erscheinen die Staphylokokken nach ihrer Injection ins Blut nach 12 Minuten im Harn. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Ausscheidung später und zwar in 15, 22, 26, 30, 35, 36, 40, 50, 65, 72, 75 Minuten.

In 4 Versuchen waren die Staphylokokken im Harn der linken Niere während der Dauer des Versuches (1,45—3 Stunden) nicht vorhanden.

Bemerkenswerth ist ferner, dass, sowie die Harnausscheidung beider Nieren nicht gleich ist, auch das erste Auftreten der Mikroorganismen im Harne beider Nieren der Zeit nach differirt. Die grossen Unterschiede bezüglich des Zeitraumes, nach welchem die Staphylokokken zuerst im Harne erscheinen, wie sie sich in den extremen Fällen (12 und 75 Minuten) ergeben, fordern schon zu einer besonderen Betrachtung auf. Dies umsomehr, als nach den literarischen Angaben dieser Zeitraum ein bedeutend grösserer ist. Die Versuchsprotokolle lehren folgendes:

a) Die kürzesten Zeiten ergeben sich bei Thieren, denen Traubenzucker infundirt wurde, während ohne denselben der Harn frühestens in einem Falle nach 26, sonst aber nach 40, 50, 65, 72, 75 Minuten positive Bacterienbefunde geliefert hat.

b) Es ist ein weiteres Moment, die toxische Behandlung (die Art der Narkose) des Thieres zu berücksichtigen.

Der Harn, in welchem nach 26 Minuten nach der Injection der Staphylococcus enthalten war, rührt von einem chloroformirten Thiere her. Die curarisirten Hunde secerniren im Allgemeinen wie erwähnt keinen oder nur sehr spärlichen Harn; in einem solchen war der Harnbefund erst nach 40 Minuten positiv.

Diese angeführten Versuchsvariationen sind demnach wohl im Stande, über die Differenzen in der ersten Ausscheidungszeit einige Aufklärung zu geben. — Principiell wichtig ist der Befund, dass die Mikroorganismen sehr bald, schon nach 12 Minuten im Harn erscheinen können. Nachdem diese Resultate allen bisherigen Angaben widersprechen und selbst diejenigen Autoren, welche für das Durchtreten von Mikroorganismen keine pathologische Veränderung der Nieren postuliren, viel spätere Zeitpunkte gefunden haben, waren wir bestrebt, die Ursache dieser namhaften Differenzen zu ergründen. Am nächsten lag es, zuerst die Versuche der Autoren methodisch genau nachzuahmen. Sie benutzten zu ihren Versuchen meist Kaninchen. Der Harn wurde theils durch Expression der Blase, theils durch Catheterisation, theils nach dem Abtöden des Thieres direct aus der Blase gewonnen. Das Auffangen des Harns wurde frühestens nach $\frac{1}{2}$ Stunde, von den meisten nach 1—7 Stunden nach der Injection begonnen. — Im folgenden wollen wir eine Versuchsreihe anführen, welche von uns an Kaninchen ausgeführt wurde.

1. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj.	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
5 h. Nachm. 1,5 cem Staph. aur. in die Ohrvene	9 h — m Vm.	1 } 2 } 0 3 }	Der Harn wird zu 1 cem. portionsweise aufgefangen.
		4 } Positiv	
	11 h 50 m Vm.	1 } 2 } Positiv spärlich. 3 }	
	12 h 50 m	1 } Positiv spärlich. 2 } 0	
	2 h 50 m	1 } 0 2 } 0 3 }	
		4 } Positiv spärlich.	
	6 h — m	1 } 2 } Positiv	
	9 h — m Vm.	Posit. dicht (direct der Blase entnommen post mort. sofort)	

2. Versuch.

12 h. 50 m. Vorm. 1,5 cem Staph. aur. Bouillonculture in die Ohrvene	6 h Abends	1 } Positiv 2 } 3 } 0 4 }	Der Harn direct aus der Blase post mort. sofort.
	9 h Abends	1 } 2 } 0 3 }	
	9 h Vorm.	Positiv	

3. Versuch.

5 h. 50 m. Nachm. 1 cem Staph. aur. Bouillonculture	9 h 50 m Abends	1 } 0 2 } 0 3 } Positiv spärlich. 4 }	
	bis 10 h	5 } 6 } 7 } 0 8 }	
		9 }	
	8 h 50 m	10 } 1 } 0 2 }	

4. Versuch.

12 h. 50 m. 1 cem Staph. aur.	6 h 50 m Nm.	1 } 2 } Positiv 3 }	Der Harn direct aus der Blase post mort.
	10 h — m Vm.	Positiv	

5. Versuch.

Zeit der Staph. aur.-Inj:	Zeit der Catheterisation	Culturelle Resultate	Anmerkung
5 h. 50 m. 2½ cem Staph. aur.	7 h 5 m	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> 1 2 3 4 5 </div> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;">}</div> <div>0</div> </div>	

6. Versuch.

6 h. 50 m. 2 cem Staph. aur.	8 h — m	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> 1 2 3 4 </div> <div style="font-size: 2em; margin-right: 10px;">}</div> <div>0</div> </div>	
	10 h — m Vm.	Positiv	Harn aus der Blase direct, post mort. sofort.

7. Versuch.

11 h. — m. 1 cem Staph. aur.	4 h 50 m Vm.	Positiv.	
---------------------------------	--------------	----------	--

8. Versuch.

4 h. 50 m. 1 cem Staph. aur.	7 h 50 m	0	
	10 h 15 m	Positiv	

Resultate:

1. Versuch; nach 16, 18, 20, 22, 30 Stunden positiver Harnbefund.
2. Versuch: nach 6 Stunden positiver,
 = 9 = negativer,
 = 21 = positiv. Harnbefund.
3. Versuch: = 4 = positiv. Harnbefund.
4. Versuch: = 5 = = =
 = 22 = positiv. Harnbefund.
5. Versuch: = 2 = negativer Befund.
6. Versuch: = 1½ = = =
 = 15 = positiv. Harnbefund.
7. Versuch: = 5 = = =
8. Versuch: = 3 = negativer Harnbefund.
 = 6 = positiver =

Der Staphylococcus aur. erscheint bei dieser Art der Harnentnahme (1—2 stündlich catheterisirt), zumeist frühestens erst nach 5 Stunden (in einem Versuche nach 4 Stunden) nach der Injection im Harn. Mit diesen Befunden sind wir in nahezu vollkommener Uebereinstimmung mit denen Anderer. — Die in unseren Hunderversuchen angewandte Methode, das continuirliche und gesonderte Auffangen des Harns aus den Uretheren, ermöglichte uns einige Beobachtungen zu machen, die unseren Vorgängern entgehen mussten. Vielleicht

geben diese einige Anhaltspunkte zur Erklärung der Differenzen in den Resultaten. —

Wir konnten beobachten, dass nicht nur das erste Auftreten der Mikroorganismen im Harn beider Nieren nicht gleichzeitig erfolgt, sondern auch in weiterer Folge beide Nieren Unterschiede zeigen, sowohl bezüglich der ausgeschiedenen Mengen, als auch bezüglich des Zeitpunktes, zu welchem sie ausgeschieden werden. Es kann nämlich die eine Niere einen stark kokkenhaltigen Harn secerniren, während zur selben Zeit durch die andere steriler Harn ausgeschieden wird. Auch die Ausscheidungsverhältnisse durch eine und dieselbe Niere variiren. Nach dem ersten Auftreten der Mikroorganismen im Harn können einige Harnportionen positive Befunde ergeben, dann sistirt die Ausscheidung der Mikroorganismen für kürzere oder längere Zeit bei gleichbleibender Harnsecretion, und später tritt sie wieder auf. In einzelnen Versuchen schien es uns, als ob die vollkommen sistirte Elimination der Mikroorganismen durch eine Infusion von Traubenzuckerlösung wieder begonnen hätte. Ein constantes Verhalten liess sich diesbezüglich nicht constatiren. Ob und in wieweit das Durchtreten der Mikroorganismen mit der Secretionsgeschwindigkeit i. e. mit der Menge des in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnes im ursächlichen Zusammenhange steht, wollen wir später erörtern.

Die Thatsache, dass die Ausscheidung der Kokken (bezw. anderer Mikroorganismen) nicht continuirlich, sondern selbst mit grösseren Unterbrechungen erfolgt, wäre vielleicht zur Erklärung der differenten Resultate hinreichend.

Der Verschiedenheit der Versuchsthiere hätte vielleicht auch eine Rolle zugeschrieben werden können.

Wir haben also eine weitere Variation der Versuchsbedingungen eingeführt, indem wir nunmehr Kaninchen statt Hunde zu den Versuchen benutzten.

Methodik. Es wurden an laparotomirten Kaninchen die Uretheren theils von der Blase aus, theils durch eine mittelst glühender Oese erzeugte Oeffnung in der Uretherenwand sondirt und der Harn continuirlich aufgefangen. In 2 Versuchen haben wir die Blase unblutig gespalten (mittelst glühender Messer) und den gemeinschaftlichen oder den gesondert abfliessenden klaren, nicht blutigen Harn zur Untersuchung verwendet.

Nach dieser Methode sind nur 4 Versuche in den Protocollen angeführt. Es wurden zwar mehrere Versuche angestellt, konnten aber nicht berücksichtigt werden. Die Ausführung an Kaninchen bereitet Schwierigkeiten. Die Uretherensondierung an und für sich ist nicht leicht, und ohne eine Verletzung der zarten leicht blutenden Uretherenschleimbaut kaum

möglich. Der Harn war daher in den meisten Fällen blutig und deswegen unbrauchbar.

Bei klarem Harne musste man aus den angeführten Gründen der mikroskopischen Untersuchung auf Blut eine besondere Aufmerksamkeit zuwenden.

1. Versuch am 3. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge d. 10proc. Traubenzuckerlösunginf.	Rechte Niere?		Linke Niere		Anmerkungen
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
4 h 10 m 2 cem St. aur. Bouillon-cultur	4 h — m	4 h 15 m	Positiv	4 h 45 m	Pos. dicht	Die Blase wird mit Vermeidung d. Blutgefäße mit glühendem Messer eröffnet. 4 h. 45 m. Sondirung d. Ureth. Harn rechts anfangs blutig.
	5 cem Traubenzucker.	4 h 22 m	Pos. spärli.	4 h 50 m	Pos. spärli.	
		5 h 5 m	Pos. spärli.	4 h 43 m	Pos. spärli.	
	4 h 45 m	5 h 14 m	0	5 h 7 m	Pos. dicht	
	5 cem Traubenzucker	6 h — m	0	5 h 17 m	Pos. dicht	
				6 h — m	Pos. dicht	

2. Versuch am 14. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der Traubenzuckerinf.	Harn direct aus der Blase		Anmerkungen
		Auffangen des Harns	Culturelle Resultate	
10 h 10 m 3 cem St. aur. Bouillon-cultur		10 h 15 m	Positiv	Der Harn wird anfangs aus der gespaltenen Blase genom., um 11 h. 30 m. wird die Blase an ihrer Hinterwand gespalten. Die Orificia separirt und der Harn getrennt aufgefangen.
		10 h 17 m	Positiv	
		10 h 20 m	} 0	
		10 h 24 m		
		10 h 40 m	} Positiv	
		10 h 45 m		
		10 h 46 m	0	
		10 h 48 m	Positiv	
		10 h 50 m	} 0	
		11 h — m		
		11 h 6 m	Positiv	
		11 h 10 m	} 0	
		11 h 12 m		
		11 h 15 m		

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Linke Niere		Anmerkung
		Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	
		11 h 50 m	}	11 h 45 m	}	
		12 h — m		11 h 47 m		
		12 h 2 m		11 h 54 m		
		12 h 8 m		11 h 58 m		
		12 h 12 m		12 h 4 m		
		12 h 15 m		12 h 10 m		
				12 h 13 m		
				12 h 14 m		

3. Versuch am 7. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Rechte Niere		Anmerkung
		Zeit d. Auffangens des Harns	Cultur. Resultate	
11 ³ / ₄ h St. aur.	11 ³ / ₄ h 100 ccm der Traubenzuckerinf.	12 h — m	Positiv	
		12 h 2 m	=	
		12 h 5 m	einz. Col.	
		12 h 10 m	=	
		12 h 12 m	=	
		12 h 14 m	=	
		12 h 15 m	0	
		12 h 20 m	0	
		12 h 30 m	0	

4. Versuch am 9. August.

Zeit der Staphyl.- Inj.	Zeit, Menge der 10proc. Trauben- zuckerinf.	Rechte Niere		Anmerkung		
		Zeit des Auffangens	Cultur. Resultate			
12 h 30 m St. aur.- Inj.		12 h 36 m	0	Der Harn aus beiden sondirten Uretheren anfangs blutig, wird spä- ter klar. Zu culturellen Zwecken wird der klare Harn verwendet, Secretion rhythmisch. Continuir- liche Secretion sofort.		
		12 h 45 m	Pos. dicht			
		12 h 50 m	0			
		12 h 51 m	Pos. dicht			
		1 h — m	0			
		1 h 4 m				
		1 h 5 m				
		1 h 10 m	Pos. dicht			
		1 h 15 m	0			
		1 h 20 m				
		1 h 26 m				
		1 h 35 m				
		4 h 36 m				
		1 h 38 m	Positiv			
		1 h 45 m				
		1 h 50 m				
		1 h 55 m				
		2 h — m				
		1 h 45 m Trauben- zuckerinf.	2 h 2 m			
			2 h 3 m			
			2 h 5 m			

Resultate: Der Staphylococcus erscheint im Harn:

1. Versuch:

Rechts? nach 5 Min. } nach 6 ccm Traubenzuckerinfusion.
Links = 35 = }

2. Versuch:

Direct aus der Blase nach 5 Min. ohne Traubenzuckerinfusion.
Rechts: 0 } ohne Traubenzucker.
Links: 0 }

3. Versuch:

Rechts: nach 15 Min. nach 100 ccm Traubenzuckerinfusion.

4. Versuch:

Rechts: nach 15 Min. ohne Traubenzucker.

Diese Versuche ergeben bezüglich des ersten Auftretens der Mikroorganismen ein Resultat, welches dem an Hunden gewonnenen vollkommen entspricht. Die Staphylokokken werden schon nach 5 bis 15 Minuten nach der Injection ausgeschieden. Die weitere Elimination verhält sich analog wie die bei Hunden, sie ist aus beiden Nieren nicht gleichmässig und im Ganzen nicht continuirlich.

Es war also damit klar geworden, dass die wesentlich differenten Befunde, wie sie die früheren Autoren und wir in einer Versuchsreihe gewonnen haben, nicht mit der Verschiedenheit der Versuchsthiere zusammenhängen kann, sondern vorwiegend in der Methodik die Ursache für diese gesucht werden muss.

Die ins Blut eingetragenen Mikroorganismen erscheinen auch im Harne der Kaninchen sehr bald (nach 5—15 Minuten).

Unsere wenigen Versuche schienen uns aber nicht hinreichend, diesen Befund für allgemein giltig anzusehen.

Da indessen eine weitere Ausdehnung der Versuche mittelst Urethersondirung beim Kaninchen schwer durchführbar war, haben wir eine weitere Versuchsreihe ausgeführt, in welcher die Catheterisation der Blase continuirlich geschah.

Dem leicht chloroformirten Thiere wird ein elastischer sterilisirter Catheter in die Blase eingeführt, während der Dauer des Versuches liegen gelassen. Der in der Blase vorhandene Harn wurde theilweise zur culturellen Controle benutzt, der Rest entleert, dann wurde in die Vena jugul. Staphyl. aur. (bezw. Bact. coli) injicirt und der von da ab abtropfende Harn in den Nährboden aufgefangen. In einzelnen Fällen haben wir auch eine 10 proc. Traubenzuckerlösung von 10—15 cem injicirt. Der Harn musste makroskopisch und mikroskopisch frei von Blut sein, wenn er beweisend sein sollte.

1. Versuch am 18. August.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation d. Blase, Zeit d. Auffangens des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 55 m 2 cem einer St. aur. Bouil- loneultur	4 h 50 m 6 cem Trau- benzucker 5 h — m 4 cem Trau- benzucker	5 h 13 m 5 h 25 m 5 h 28 m 5 h 42 m 5 h 45 m 5 h 48 m 5 h 50 m 5 h 54 m 5 h 58 m 6 h — m 6 h 5 m 6 h 20 m 6 h 25 m	 0 Positiv 0 Pos. dicht 0	Controllharn vor Staph.- Inj. . . . 0.

5. Versuch am 11. September.

Zeit der Staphyl.-Inj.	Zeit, Menge der 10 proc. Traubenzuckerinf.	Catheterisation der Harnblase, Auffangen des Harns	Cultur. Resultate	Anmerkung
4 h 45 m	4 h 50 m 15 cem Traubenzucker	5 h — m	Pos. dicht	
2 cem		5 h 6 m	Pos. spär.	
St. aur.-		5 h 10 m	=	
Bouillon-		5 h 15 m	Pos. dicht	
cultur		5 h 18 m	} Pos. dicht	
		5 h 24 m		
		5 h 30 m		
		5 h 40 m		
		5 h 45 m		
		5 h 50 m		
		5 h 55 m		
		6 h — m	} 0	
		6 h 2 m		
		6 h 5 m	Pos. spär.	
6 h 15 m		6 h 10 m	Pos. dicht	
1 cem		6 h 15 m	0	
St. aur.		6 h 25 m	Pos. dicht	

Resultate: Bei Catheterisation der Blase erscheint der Staphylococcus frühestens im Harn:

1. Versuch: nach 59 Min. nach 10 cem Traubenzucker
2. " " 45 " 10 cem "
3. " " 15 " 10 cem "
4. " " 22 " ohne Traubenzucker.
5. " " 5 " nach 15 cem Traubenzucker.

In diesen Versuchen ist der Staphyl. nach 5, 15, 22, 45, 59 Minuten zuerst im Harne erschienen. Der 4. Versuch ist ohne Traubenzucker ausgeführt und ergab das 1. Auftreten nach 22 Minuten, in den übrigen fand Traubenzucker Anwendung.

Die weitere Ausscheidung erfolgte auch hier nicht continuirlich, sondern schubweise in grösseren oder kleineren Intervallen.

Fassen wir das Gesamtergebnis unserer Versuche zusammen, so ergibt sich:

1. Die Mikroorganismen (Staph. aur., Baet. coli, Anthrax) werden nach ihrer Injection in die Blutbahn im normalen blut- und eiweissfreien Harne ausgeschieden.

2. Die Ausscheidung beginnt schon nach wenigen Minuten.

3. Die Ausscheidung ist nicht continuirlich, sondern erfolgt schubweise und ist quantitativ ungleich.

4. Beide Nieren eliminieren die Mikroorganismen weder gleichzeitig noch quantitativ gleichmässig.

5. Durch Anregung der Harnsecretion kann die Ausscheidung der Mikroorganismen begünstigt werden.

Dass die Mikroorganismen im normalen Harn, noch mehr aber, dass sie nach sehr kurzer Zeit darin nachzuweisen sind, spricht dafür, dass zu ihrem Durchtritte gröbere anatomische Läsionen, wie Rupturen der Gefässwände und degenerative Zustände der Nierenepithelien nicht nothwendig sind. Auch jene feineren mikroskopischen Veränderungen der Gefässe, welche nach Einigen erst nach 2 Stunden nach der Injection auftreten sollen, können wohl ausgeschlossen werden. In dieser kurzen Zeit (5 Minuten) kann weder Fieber noch der destructive Einfluss der Toxine sich etabliren.

Dass die Art, Grösse, Eigenbewegung der Mikroorganismen von keiner wesentlichen Bedeutung für das Durchtreten sind, ergiebt sich aus einigen Versuchen, bei denen *Bact. coli* und *Anthrax* mit demselben Resultate angewendet wurde. Die Ausscheidung dieser begann auch nach 7—10 Minuten.

Gegen den Umstand, dass Bacterien als lebendige Organismen durchtreten, ist ein in den Protokollen nicht angeführter Versuch geltend zu machen, in welchem wir nach intravenöser Injection von Anilinblaukörnchen im centrifugirten Harn Haufen von Anilinkörnchen nach kurzer Zeit mikroskopisch nachweisen konnten.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass in unseren Versuchen der Beweis erbracht wurde, dass die im Blute kreisenden Mikroorganismen durch die vollkommen intacte Niere infolge der physiologischen Function derselben ausgeschieden werden können. Welcher Antheil bei der Ausscheidung der Mikroorganismen dem Glomerulus und welcher den Harnkanälchenepithelien zukommt, kann allein mit Hilfe dieser Versuche nicht entschieden werden. Jedenfalls müssen die Mikroorganismen, um mit dem Harn ausgeschieden zu werden, zuerst Gefässe passiren. — Wenn wir also den Mechanismus der Ausscheidung durch die Niere erklären wollen, so ist die Erklärung in erster Linie daran geknüpft, wie wir uns den Durchtritt der Mikroorganismen oder suspendirter Partikelchen überhaupt durch Gefässe vorstellen sollen. Zur Beantwortung dieser Frage sind im Laufe der Zeit mehrere Anschauungen vorgebracht worden.

Waller, der im Jahre 1848 als Erster den Austritt farbloser Blutkörperchen behauptet hat, ging von der Vorstellung aus, dass sich hierbei in den Wänden der Capillaren Löcher bilden und diese wieder verschlossen werden.

Bei der Entdeckung der Diapedese der rothen Blutkörperchen im Jahre 1865 konnte Stricker²³⁾ direct unter dem Mikroskop

beobachten, wie ein rothes Blutkörperchen durch die Gefässwand hindurchschlüpft, in einem gewissen Stadium mit der Hälfte seines Leibes noch innerhalb des Gefässes pendelt, später nur mit verdünntem Ende in der Wand steckt und schliesslich das Gefäss verlässt. Diese Beobachtung in Verbindung mit seinen Befunden über Contractilität der Capillaren waren Stricker's Beweise für die Behauptung, dass die Wände der Capillaren wie Protoplasma weich sein müssen und in diesem Zustande suspendirten Theilchen den Durchtritt gestatten können. Für den Durchtritt der weissen Blutkörperchen hat Cohnheim²⁴) zuerst auf die „Stomata“ recurriert, welche mit Hülfe der Silberinjection (Recklinghausen), als dunkle Flecke zwischen den Endothellinien der Gefässwände histologisch nachgewiesen wurden.

Pathologische Zustände, welche mit einer Erweiterung der Gefässe einhergehen, sollten nach Cohnheim der Grösse dieser Stomata zu Gute kommen. Diese Anschauung ist später von Cohnheim selbst verlassen worden. In seinen Vorlesungen über allgemeine Pathologie sagt er: „Ich kann auch die Angaben von Jul. Arnold, nach denen bei der Entzündung die natürlichen Stomata zwischen den Endothelzellen sich erweitern resp. in den Kittleisten sich neue Stigmata und Stomata bilden sollen, nicht für besonders glücklich halten.“

Zur Erklärung des Durchtrittes corpusculärer Elemente nimmt nun Cohnheim an, dass eine molekuläre Alteration der Gefässwand vorhanden sein müsse, welche die vermehrte Durchlässigkeit bedingt und führt nur verschiedene Factoren wie Anämie, venöse Stauung und die Entzündung an, durch welche diese Alteration hervorgerufen werden kann. — Diese Hypothese der molekulären Alteration wird auch für den Durchtritt der Mikroorganismen von den meisten Autoren mit Ausnahme jener, welche directe Läsionen postuliren, vertreten.

Unsere Versuche ergeben, dass eine solche Hypothese zur Erklärung des Durchtrittsmechanismus überflüssig ist. Wenn die Mikroorganismen schon nach wenigen Minuten nach ihrer Einspritzung ins Blut im Harn erschienen sind, daher die Gefässe schon etwas früher passirt haben müssen, wenn auch leblose Körperchen (Anilinblaukörnchen) aus den Gefässen in den Harn übertreten, ist es doch naheliegender anzunehmen, dass die normale Gefässwand für Mikroorganismen und auch für leblose suspendirte Theilchen durchlässig sei. Den Vorgang des Durchtrittes können wir uns so vorstellen, wie Stricker die Diapedese der rothen Blutkörperchen beschrieben hat.

Bei dieser Erklärung bleibt es allerdings noch ungeklärt, warum die Mikroorganismen einmal im Blute vorhanden nicht immer ausgeschieden werden. Wir haben selbst früher hervorgehoben, dass

die Nieren nicht continuirlich sondern schubweise die Mikroorganismen zur Ausscheidung bringen. Vorläufig kennen wir nur einen Umstand, welcher die Annahme rechtfertigt, dass die Ausscheidung der Mikroorganismen mit den Circulations- und Secretionsverhältnissen zusammenhängt.

Wir wissen, dass nach Infusion von Traubenzucker die Mikroorganismen im Harn nicht nur früher erschienen sind, sondern wenigstens in einigen Versuchen auch reichlicher ausgeschieden wurden. Durch die Infusion wird die Niere zu einer profuseren Secretion angeregt, es wird ein lichter zuckerhaltiger Harn in grosser Menge secernirt.

Wenn wir die Ursache dieser Secretionsvermehrung in Betracht ziehen, wird es plausibel, warum dieser Harn frühzeitiger und in reichlicher Menge Mikroorganismen enthält. Aus den Versuchen von Abeles²⁵⁾ geht hervor, wie wir uns die Wirkungsweise dieser „harnfähigen“ Substanz vorzustellen haben. Abeles hat nämlich nach den Angaben von C. Ludwig die überlebende Niere durch Zufluss von arteriellem Blut unter constantem Drucke zur Secretion gebracht. Wenn er nun diesem Blute Traubenzucker zugesetzt hat, war die secernirte Harnmenge vermehrt, gleichzeitig hat Gärtner auch beobachtet, dass aus der Vena renalis das Blut in vermehrter Menge tropft.²⁶⁾ Ein rascheres Durchströmen des Blutes bei constant gebliebenem Drucke konnte nur durch eine Erweiterung der Gefässe zu Stande kommen. Der Traubenzucker im Blute wirkt also secretionsvermehrend auf die Niere, indem er eine active Hyperämie derselben hervorruft.

Da nun in einem solchen Harn Mikroorganismen eher nachweisbar sind, können wir in der Secretionsvermehrung oder vielmehr in der sie bedingenden Gefässerweiterung ein begünstigendes Moment für die Ausscheidung der Bacterien erblicken. Dass die bei der Gefässdilatation zu Stande gekommene Verdünnung der Wand (Stricker, Biedl²⁷⁾, den Durchtritt leichter zulässt) gilt ja auch für die Auswanderung rother und weisser Blutkörperchen.

Aus unseren Versuchen und diesen Auseinandersetzungen geht also hervor, dass:

1. Die Mikroorganismen durch normale Gefässe durchtreten können.
2. Der Durchtritt durch eine active Hyperämie begünstigt wird.

Wien, Anfang October 1895.

Literaturverzeichnis.

1. Ponfick, Archiv f. pathol. Anat. Bd. XLVIII. 1869.
 2. A. Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. XLVIII. 1869.
 3. Langerhans, Ebenda.
 4. F. Hofmann, Zeitschrift f. Biologie. Bd. VIII. S. 153.
 5. Röhrig, Berichte der sächs. Gesellsch. d. Wissensch. XXVI. S. 2
 6. Maas, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XII. S. 118.
 7. Wiener, Archiv f. exp. Pathol. Bd. XI. 1879.
 8. Rüttimeyer, Ebenda. Bd. XIV. 1881.
 9. Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. II S. 302.
 10. Grawitz, Virchow's Archiv. Bd. LXX. 1877.
 11. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg. I. 1886.
 12. Friedr. Schweizer, Archiv f. pathol. Anat. Bd. CX. 1887.
 13. Boccardi, Rif. Medica 131 u. 132. 1888. Ref. Baumgarten's Jahresb. 1888.
 14. Konjajeff, Centralbl. f. Bact. Bd. VI. Nr. 29. 1889.
 15. Ribbert, Deutsche med. Wochenschr. 1884 u. Nr. 39. 1889.
 16. J. Orth, Verhandlungen d. Naturforscher u. Aerzte zu Bremen 1890. S. 185.
Lehrbuch der path. Anat. Bd. II. S. 163.
 17. Birch-Hirschfeld, Discussion. Verhandlg. der Naturf. zu Bremen 1890.
 18. Baumgarten, Mykologie. Bd. II. S. 460.
 19. Pernice und Scagliosi, Deutsche med. Wochenschr. XXXIV, 1892.
 20. Cavazzani, Centralbl. f. Path. u. path. Anat. IV. S. 11. 1893.
 21. Sittmann, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1894.
 22. E. Mayer, Archiv f. path. Anat. Bd. CXLI. S. 414. 1895.
 23. S. Stricker, Sitzungsber. der Wiener Akademie. Bd. LII. 1865 und Bd. LI.
Vorlesungen über Pathologie 1878—1883.
 24. Cohnheim, Archiv f. pathol. Anat. Bd. XL. 1867 und Vorlesungen über
allgem. Path. Bd. I. S. 237.
 25. M. Abeles, Monatshefte f. Chemie. IV. S. 325. 1883.
 26. Gärtner, Allgem. Path. d. Harnsecretion in Stricker's Vorlesungen 1883.
 27. Biedl, Ueber experimentell erzeugte Aenderungen der Gefässweite, Stricker's
Fragmente 1894.
-