

XXVIII.

Ueber die ammoniakalische Harngährung.

Von Prof. W. Leube in Erlangen.

(Hierzu Taf. XXIII.)

Die bekannte Erscheinung, dass der normale Urin beim Stehenlassen trüb wird, allmählich seine saure Reaction verliert und schliesslich alkalisch reagirt, musste von jeher als Zersetzung des Harns imponiren, da hierbei, wie bei der Fäulniss organischer Substanzen, ein höchst penetranter übler Geruch auftritt. Mit dieser Zersetzung des Urins einhergehend wurde seit der Zeit, wo man anfing, wissenschaftlich chemische Untersuchungen des Harns anzustellen, die Entwicklung von kohlensaurem Ammonium erkannt.

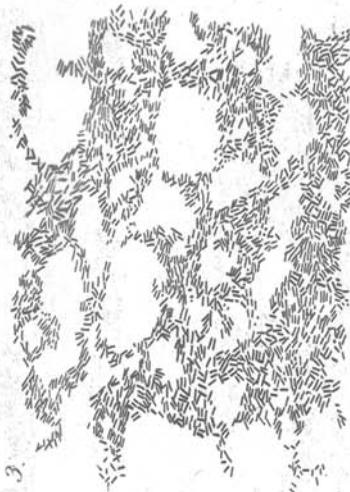
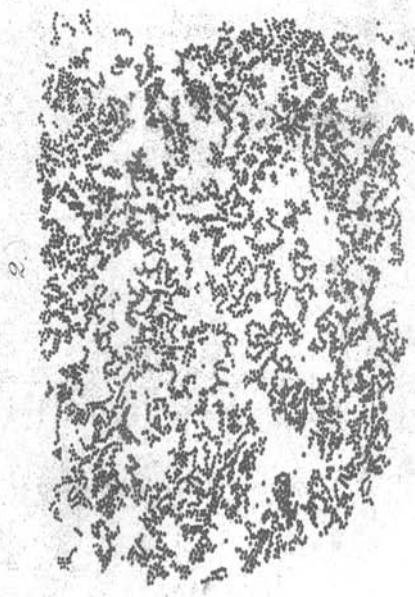
Schon bei van Helmont, dem Begründer der Chemiatrie des XVII. Jahrhunderts findet sich die Anschauung vertreten, dass der Geruch des Urins die Wirkung eines Fäulnissfermentes sei: „Odor (urinae) vero, est fermenti putrefactivi“¹⁾. Später spricht Boerhaave geradezu von einer Umwandlung des Urins in Ammoniak bei der Fäulniss²⁾) — „urina enim putrescit ex se in alcalinum salem, marinus sal hunc domat, ligat, in Ammoniacum vertit“.

Indessen konnte eine Einsicht in die Bildung des Ammoniaks im faulenden Urin erst gewonnen werden durch die Feststellung der Quelle des Ammoniums, die Entdeckung des Harnstoffs durch Cruishank, Fourcroy und Vauquelin im Jahre 1799. Letztere beiden waren es denn auch, welche in ihrer epochemachenden Arbeit³⁾) nachwiesen, dass bei der Destillation des Harnstoffs in

¹⁾ J. B. van Helmont, Opusc. medic. inaudita I de Lithiasi. p. 27 § 22. Francof. 1682.

²⁾ H. Boerhaave, Elementa chemiae. Tom. II. p. 131. London 1732.

³⁾ Mémoire pour servir à l'histoire naturelle chimique et médicale de l'urine humaine etc. Annales de Chimie. Paris 1798/99. T. XXXI. p. 48. T. XXXII. p. 80 et 113. .



der Hauptsache kohlensaures Ammonium gebildet werde und dieser dementsprechend ein in erster Linie stickstoffhaltiger Körper sei¹). Was uns speciell interessirt, ist, dass bereits Fourcroy und Vauquelin die bei Erhitzung wässriger Harnstofflösungen zu Stande kommende Verwandlung des Harnstoffs in kohlensaures Ammon zu der unter „Fermentwirkung“ erfolgenden spontanen Zersetzung des Urins in directe Beziehung brachten²), indem sie auch in schlecht verschlossenen Harnstofflösungen, ähnlich wie bei der Spontanzersetzung des Urins, eine Zerlegung des Harnstoffs erzielten.

Mit der genauen Kenntniss der Zusammensetzung des Harnstoffs, der zuerst von Prout³) richtig analysirt wurde, kam dann auch mehr Klarheit in den chemischen Prozess der Umsetzung desselben. Man erkannte bald, dass er unter Wasseraufnahme glatt in kohlensaures Ammonium zerfällt. Besonders wichtig für die spätere Entwicklung unserer Frage aber war die Entdeckung L. Proust's⁴), dass Urin in einer gut (mit Glasstopfen) verschlossenen Flasche 6 Jahre lang (1794—1800) sich intact hielt, namentlich seinen frischen Geruch bewahrte und keine Spur von Ammoniak entwickelte. Proust schloss daraus, dass zur Zersetzung des Urins die Einwirkung der Luft („speciell des Sauerstoffs“) nothwendig sei. Spätere Autoren, wie Liebig, Dumas u. A., machten die Umsetzung des Harnstoffs von einem Ferment abhängig, das bei der fauligen Zersetzung des Schleims sich bilde, so dass die dabei entwickelte Molecularbewegung sich auf den Harnstoff übertrage und diesen in Gährung versetze und damit zum Zerfall bringe⁵).

Eine völlige Umwälzung der Anschauungen brachten vor 25 Jahren die Arbeiten Pasteur's und seiner Schüler über den in Frage stehenden Gegenstand. Der grundlegende Versuch

¹) I. c. T. XXXII. p. 95.

²) I. c. p. 100.

³) Annals of philosophy T. XI. 1818. Mai. p. 352. Schweigger's Journal XXII. S. 449.

⁴) Annales de chimie et de physique. II. Sér. T. XIV.; vgl. Guiard s. u. S. 21.

⁵) Justus Liebig, Chemische Briefe XV. III. Aufl. S. 249—251. 1861.
Archiv f. pathol. Anat. Bd. C. Hft. 3.

Pasteur's¹⁾ (1860) war bekanntlich folgender: frischer Harn wurde in einen Glaskolben gebracht, einige Minuten gekocht und der Hals des Ballons zugeschmolzen — der Harn hielt sich unbestimmt lange Zeit unzersetzt. Wurde nach 4—6 Wochen mit Luftstaub imprägnirter Asbest in den Urin eingebracht, so zersetzte sich der letztere rasch unter Bildung von Ammoniak und Entwicklung von Monaden, Vibrionen, Bakterien und Infusorien²⁾. War dagegen der Asbest unmittelbar vor seiner Einführung in den Harn gegläht worden, so blieb der letztere unter allen Umständen unzersetzt. Damit war der Beweis geliefert, dass die ammoniakalische Gährung des Urins die Wirkung von in der Luft befindlichen und aus derselben in den Harn gelangenden Pilzen ist. In weiterer Verfolgung des Prozesses constatirten Pasteur und seine Schüler, unter denen hauptsächlich van Tieghem³⁾ zu nennen ist, dass in jedem fermentirenden ammoniakalisch reagirenden Urin sich Mikroorganismen finden, namentlich rosenkranzartig angeordnete Torulaceen, deren Entwicklung als die eigentliche Ursache der Harnstoffzerlegung anzusehen sei. Das Harnstofferment sei demnach ein „organisirtes“. Der bei der Fermentation sich zersetzende Harnstoff dient der Torulacee nicht zur Nahrung, vielmehr sei, um die Gährung in Harnstofflösungen längere Zeit zu unterhalten, nothwendig, denselben bestimmte, die Pilze nährende Stoffe, z. B. Zucker und Phosphate zuzusetzen.

Es ist allgemein bekannt, wie mächtig diese ausgezeichneten

¹⁾ Comptes rendus 1860. Bd. L. p. 849 de l'origine des ferment etc.

²⁾ Bereits viel früher gelang der Nachweis von Pilzen im Urin. So giebt Shearman 1846 (Prov. Journal July, Schmidt's Jahrb. Bd. 55 S. 276) an, im Harn eines Kranken „Myriaden von Urozöen“ von kreisrunder regenwurmartiger Gestalt zum Theil mit dichotom geformten Schwanzteilen bei der mikroskopischen Untersuchung gesehen zu haben. Sicher hat auch Golding Bird Vibrionen im Harn nachgewiesen und ist ihm seinerzeit die Umsetzung solcher Vibrionen enthaltender Urine aufgefallen, sowie die rasche Entwicklung der Mikroorganismen im Urin nach Entleerung desselben aus der Blase, so dass er annahm, „die Keime der Vibrionen wären schon in letzterer vorhanden gewesen“ (Urinary deposits § 354 p. 398. 1851—1857).

³⁾ Recherches sur la fermentation de l'urée etc. Comptes rendus T. LVIII. p. 210—264. 1864.

Versuchsresultate in unsere Vorstellungen über die Harnstoffzersetzung eingriffen und welch' ungeahnte Bedeutung dieselben für die Lehre der Fermentation im Allgemeinen erlangten. Auch für die Pathologie sind die Arbeiten Pasteur's von einschneidender Wichtigkeit geworden, indem dieselben die Grundpfiler für die Forschungsmethode auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten und der Bakteriologie abgegeben haben. Die eben angeführten auf die Harnzersetzung sich beziehenden Funde Pasteur's sind in der Folgezeit allgemein bestätigt worden und haben entgegenstehende Angaben bei näherer Prüfung sich als nicht vollkommen beweiskräftig herausgestellt, so dass die Pasteur'schen Sätze heutzutage als unumstößliche Basis für die Erklärung des Vorgangs bei der ammoniakalischen Zersetzung des Urins gelten können.

Mit der Entdeckung Pasteur's erhob sich ganz von selbst die Frage, ob die angeführten, von demselben festgestellten Grundsätze auch auf die Fälle von Harnzersetzung bei Kranken übertragen werden dürften. Dieselbe ist bekanntlich eine am Krankenbett sehr häufig zu beobachtende Erscheinung.

Der Erste, welcher die Neigung des Urins alkalische Reaction anzunehmen bei Rückenmarkskrankheiten constatirte, scheint Brodie gewesen zu sein. Hankel¹⁾ wies ebenfalls die ammoniakalische Reaction des Harns in diesen Fällen nach, wo ja erfahrungsgemäss Stagnation und Zersetzung des Urins häufiger sich findet, als bei anderen Krankheiten. Als Ursache der Zersetzung galt ziemlich allgemein, wenigstens unter den Aerzten, die Anwesenheit von Schleim im Urin. Die schwerwiegende Entdeckung Pasteur's konnte nicht verfehlt auch auf die klinische Beobachtung und die Deutung der am Krankenbett gemachten Erfahrungen ihren reformirenden Einfluss auszuüben. In der That machte schon 1863, also kurz nach jenen Publicationen Pasteur's, Traube an einem Kranken seiner Abtheilung die für die Beurtheilung unserer Frage wichtigste Beobachtung²⁾, die gleichsam als klinisches Paradigma für die von Pasteur auf experimentellem Wege gefundenen Thatsachen gelten kann.

¹⁾ Med. Zeitung vom Verein f. Heilk. in Pr. 1834. No. 19. Schmidt's Jahrb. Bd. III. S. 1.

²⁾ H. Fischer, Berliner klin. Wochenschr. 1864. No. 2.

Der betreffende, für unsere Frage durchsichtige Fall ist folgender: Erschwerung der Urinentleerung, Retention des Harns in der Blase, so dass seit 2 Jahren eine Geschwulst in der Gegend derselben besteht. Catheterisirung — Entfernung eines absolut klaren, hellgelben, sauer reagirenden Urins, Verschwinden der Geschwulst. Anderen Tags Wiederholung der Catheterisation — Resultat: auffallend trübe Beschaffenheit des Urins, Reaction nur schwach sauer, am dritten Tag alkalisch, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, bedingt lediglich durch zahllose Vibrioen; keine Spur von Eiterkörperchen, die erst später im Verlauf der Krankheit auftreten. Traube schloss sofort consequenter Weise hieraus, dass die alkalische Harngährung in diesem Falle das ausschliessliche Product der von aussen und zwar mittelst des Catheters in die Harnblase eingedrungenen Pilze sei.

Diese Beobachtung Traube's bahnte eine neue, den Pasteur'schen Entdeckungen adaptirte klinische Auffassung der alkalischen Harngährung an; sie wurde in der Folgezeit vielfach bestätigt¹⁾ und brachte die für die Praxis nicht hoch genug anzuschlagende segensreiche Neuerung, dass von da ab auf die Reinhaltung der zum Catheterisiren benutzten Instrumente ungleich grösseres Gewicht gelegt wurde, als früher. Während in Deutschland der Pasteur'sche Grundsatz, dass die Zersetzung des Harnstoffs stets die Anwesenheit von Pilzen voraussetze, immer noch in allgemeiner Geltung ist und die Beobachtung von Fällen, in welchen eine Zersetzung des Urins scheinbar ohne die Anwesenheit von Pilzen stattfand, als Gegenbeweise einer strengen Kritik nicht Stand hielten, hat im letzten Jahrzehnt in Frankreich eine Gegenströmung gegen jene Anschauungen immer mehr Platz gegriffen. Man führte hauptsächlich dagegen an, dass Catheterisirung einer gesunden Harnblase keine Ammoniurie mache, selbst nicht, wenn unreine Catheter dazu benutzt würden; ja Colin bewies sogar in der berühmt gewordenen Discussion in der Pariser Academiesitzung vom April 1875, dass die Einführung von Bakterien in die Blase (einer Kuh),

¹⁾ unmittelbar darauf von Teuffel (Niemeyer) Berl. klin. Wochenschr. 1864. No. 16. etc.

deren Entleerung nie vollständig zu Stande kommt, die Zersetzung des Kuhharns nicht einzuleiten vermag. Da alle klinischen Erfahrungen dafür sprechen, dass eine gesunde Blase der Zersetzung des Urins weniger günstig ist, als eine in Katarrh begriffene, so wurde neuerdings eine vermittelnde Ansicht aufgestellt¹⁾), dass der Katarrh der Blase zwar als solcher nicht die Zersetzung des Urins bewirke, vielmehr immer dabei atmosphärische Keime mitwirken müssen, dass aber für die Entwicklung der letzteren die Secretionsproducte der katarrhalisch affieirten Blase, speciell wohl der Schleim, den günstigen, ja nothwendigen Boden abgeben.

Bei dieser Sachlage schien mir die erneute Prüfung der Frage nach den Ursachen der ammoniakalischen Harngährung wünschenswerth. Ursprünglich von der klinischen Seite, von einem Falle anscheinend spontaner Zersetzung des Harns ausgehend, sah ich bald ein, dass eine befriedigende Lösung der klinischen Frage nicht denkbar ist, so lange nicht die physiologisch-experimentellen Grundlagen über die Formen und Wirkungsweise der harnstoffzersetzenden Pilze ganz sicher festgestellt sind. Es war hier speciell von der Anwendung der neuestens allgemein acceptirten Methode der Pilzreinzüchtung und der einwurfsfreien Sterilisirung von Harnstofflösungen Erspriessliches zu hoffen. Ich habe daher, vom klinischen Theil der Frage zunächst absehend, meine Forschung mehr auf den physiologisch-experimentellen Theil concentrirt.

An die Pasteur'schen Grundsätze, von welchen abzugehen meiner Ansicht nach weder für den Arzt noch Physiologen ein zwingender Grund vorliegt, haben sich naturgemäss als weiter zu erforschende Fragen angeschlossen:

1) Sind die Gründe für die Annahme, dass die Gährungserreger stets aus der Luft in den Harn treten, zwingender Natur, oder kann schon der frisch entleerte Urin unter Umständen Pilze bezw. deren Keime enthalten, so dass also nicht gekochter gegen die Einwirkung der Luft mit ihren Pilzkeimen sorgfältig geschützter Urin sich zersetzen könnte, was den Schluss erlaubte,

¹⁾ Vgl. die neueste Arbeit über unsern Gegenstand von Guiard, *Etude clinique et expérimentale sur la transformation ammoniacale des urines*, Thèse, Paris 1883. p. 53.

dass als Gährungserreger nicht immer von Aussen her Mikroorganismen in denselben hereinkommen müssten, die letzteren vielmehr durch die Glomerulusmembran in die Harnwege gelangen könnten.

2) Ob es möglich ist, wenn Pilze die nothwendigen Factoren für die Harnstoffzersetzung sind, deren Wirkung unter Einhaltung einfachster Versuchsanordnung zu studiren, welche den in neuester Zeit an solche bakteriologischen Experimente gestellten Anforderungen entspricht und möglichst einwurfsfrei ist.

3) Welcher Pilz die Harnstoffzersetzung bedingt, oder ob es mehrere Pilze sind, die auf den Harnstoff zerlegend wirken?

4) Ob neben den Pilzen, von diesen herrührend oder von ihnen unabhängig, ein unorganisiertes Ferment bei der Harnstoffzerlegung eine Rolle spielt und ob ein solches namentlich bei Katarrhen der Harnwege gebildet wird.

Die Beantwortung dieser Fragen scheint mir nach dem heutigen Stand unseres Wissens und unserer Versuchsmittel wenigstens zum grössten Theil möglich, und hoffe ich mit den folgenden Versuchsresultaten zur Lösung derselben einen Beitrag zu liefern.

I. Ueber die Frage des Eintritts von Pilzen als Gährungserreger in den Urin.

Nachdem Pasteur, wie oben angeführt wurde, den sicheren Beweis geliefert hatte, dass die Zersetzung des Harnstoffs im Urin mit der Entwicklung aus der Luft stammender Mikroorganismen im Harn zusammenfällt, gelang es verschiedenen Forschern, von denen ich speciell nur Cazeneuve und Livon¹⁾ und Meissner²⁾ anführen will, die Fäulniss von frischem thierrischem und menschlichem Urin fernzuhalten, dadurch dass sie in ihren Versuchen die Möglichkeit eines Zutritts von Luft und Pilzen zu demselben eliminirten. Noch vor Kurzem habe ich selbst³⁾ eine Methode der Aufsammlung des Harns angegeben,

¹⁾ Comptes rendus T. LXXXIV. p. 571. 1877.

²⁾ Deutsche Zeitschr. für Chirurgie Bd. XIII. S. 344. 1880.

³⁾ Zeitschr. für klin. Medicin Bd. III. Hft. 2. 1881.