

X.

**Mittheilungen aus dem pathologischen Institut
zu Würzburg.**

Seit Jahresfrist sind die Einrichtungen in der bakteriologischen Abtheilung des pathologischen Instituts der Universität zu Würzburg durch den rastlosen Eifer des ersten Assistenten, Herrn Dr. Fütterer, so weit vervollkommenet, dass daselbst von solchen Studirenden, welche hier oder an einer anderen Hochschule einen bakteriologischen Cursus durchgemacht haben, enger begrenzte Fragen der Bakteriologie mit Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden können. Herr Dr. Fütterer leitet diese Arbeiten mit grosser Sachkunde und ihm ist es in erster Linie zu danken, wenn das Institut schon heute in der Lage ist eine Reihe derselben der Öffentlichkeit zu übergeben.

Rindfleisch.

I. Ueber das Durchgehen von Bacillen durch die Nieren.

Von Friedr. Schweizer.

Die moderne Pathologie lehrt, dass fast alle Infectiouskrankheiten durch Mikroorganismen entstehen, die, wenn sie einmal in den Körper haben eindringen können, je nach ihren individuellen Eigenthümlichkeiten oder durch blossen Zufall dieses oder jenes Organ befallen.

Man kann unterscheiden zwischen solchen mikroparasitären Krankheitserregern, die nur local wirken, nur in einem, ihnen passenden Organe bleiben, und solchen, welche wohl zuerst an einem Körpertheile ihr Zerstörungswerk beginnen, später aber über den ganzen Organismus, in den sie eingedrungen sind, sich auszubreiten pflegen. Es giebt auch solche Mikroparasiten, welche, obwohl sie in das Blut eines höheren Organismus haben gelangen können, sich doch nur in einem bestimmten Organe ansiedeln, weil blos dieses ihren Lebensbedürfnissen entspricht. Verschiedene Umstände können den Bakterien ihre Vermehrung

im Körper möglich oder unmöglich machen. Besonders kann da in Betracht kommen: chemische Beschaffenheit eines Organs, angeborene, schlechte Qualität seiner Zellen, Schwächung der Zellen durch schlechte Ernährung oder durch mechanische, chemische oder thermische Insulte.

Eine gewisse Prädisposition muss der Körper, müssen seine einzelnen Theile, wenigstens vielen Infectiouskrankheiten gegenüber haben. Bei der Miliartuberculose erkranken ja nur einzelne Organe, andere sind fast als immun zu erklären. Trotzdem wissen wir, dass bei der allgemeinen Tuberculose die Bacillen im Blute kreisen. Es ist ja auch bei der gewöhnlichen Lungentuberculose mehr als wahrscheinlich, dass schon im ersten Stadium einzelne Bacillen durch die überall hin wandernden weissen Blutkörperchen in die Blutbahn verschleppt werden und so sich durch den ganzen Körper verbreiten können. Oder, nehmen wir ein anderes Beispiel! Warum erliegt ein Patient mit einer, auf einen ganzen Arm sich ausdehnenden septischen Vergiftung nicht in jedem Falle dieser schweren Infection? Schlimm genug wird der Organismus in seinem Allgemeinbefinden geschädigt, was wohl der beste Beweis dafür ist, dass die gefährlichen Mikroparasiten mit dem Blute den ganzen Körper durch-eilen. Was geschieht nun in diesen Fällen mit den Bacillen oder Kokken? Man pflegt zu sagen, die Zellen tragen den Sieg davon über ihre Feinde, die Bakterien; aber hinter dieser Redensart lässt sich bis jetzt noch nichts Exactes denken.

Man kann annehmen, dass die weissen Blutkörperchen die Bacillen in sich aufnehmen, wie Amöben kleine Algen in ihren Körper hineinziehen, um sie aufzulösen, zu verdauen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Verdauung vorkommt, constatirt ist sie aber noch nicht. Man kann sich jedoch auch eine andere Art denken, wie Bacillen aus dem Körper eliminirt werden, nemlich, deren Ausscheidung aus dem Blute durch die Nieren.

Zu untersuchen, ob eine Ausscheidung von Mikroorganismen durch die Nieren vorkommt, und wie sie möglich ist, war der Zweck der nachfolgenden Arbeit. Dass unter gewissen Umständen die Krankheitserreger auch im Harn erscheinen, ist eine allgemein bekannte Thatsache. Lange, bevor man den Milzbrandbacillus entdeckt hatte, wusste man schon, dass der Harn

von an Milzbrand erkrankten Thieren ansteckend sei. Dasselbe gilt für Rotz und Maulseuche; für Lyssa ist es wohl nicht sicher constatirt.

Bei den Krankheiten, für welche wir Menschen ein Privilegium zu haben scheinen, kann man nicht so leicht sichere Angaben machen. Versuche über die Infectiosität des Harnes lassen sich eben nicht anstellen, und bakteriologische Untersuchungen sind noch sehr wenige gemacht worden in dieser Richtung. Aus klinischer Erfahrung weiss man sicher, dass bei Scarlatina der Harn ansteckend ist. Für Varicellen will Tschamer ein Gleiches annehmen. Er hat aus dem Harne von Patienten mit Variellen Pilze gezüchtet und hält diese für die Ursache der Windpocken. Für Recurrens, Typhus und Malaria ist es ziemlich wahrscheinlich, dass die Krankheitserreger in den Harn übergehen. Man kann dies allerdings nur auf Umwegen schliessen. Bei Typhus hat man in den Blutgefässen der Niere die Bacillen nachweisen können (Gaffky); auch zeigen die Nieren sehr oft trübe Schwellung und die Harnwege leichten Katarrh. Man kann freilich die Veränderungen in den Nieren, wie sie fast jede Infectionskrankheit zu Stande bringen kann, darauf zurückführen, dass die, auf unerklärte Weise entstehenden chemischen Gifte auf ihrem Weg durch die Niere diese reizen. Es ist aber keineswegs bewiesen, dass chemische Stoffe das schädliche Moment sind. Es ist ebenso gut denkbar, dass die betreffenden Bacillen in die Nieren gelangen und sie irritiren. Dasselbe gilt für andere Krankheiten, bei denen die Nieren oft afficirt werden, wie Diphtherie, Dysenterie, Parotitis epidemica und andere.

Gegen die Theorie der chemischen Vergiftung der Niere bei Scharlach oder Diphtherie spricht ja ganz entschieden der Umstand, dass nach ganz leichtem Scharlach eine schwere Nephritis auftreten kann, während oft das schwerste Exanthem nicht von Nierenentzündung gefolgt ist. Bei heftigem Auftreten der Krankheit werden gewiss auch mehr giftige Stoffe producirt, weshalb die Nephritis in directem Verhältniss zu der Intensität der Erkrankung stehen sollte. Das ist nun eben nicht der Fall, und darum möchte ich für mich alle diese secundären Nierenentzündungen als bacilläre ansehen.

Bei Cholera sollen die Kommabacillen im Harne nie vor-

kommen. Es wird aber, bei einem richtigen Choleraanfall wohl fast kein Harn producirt; nach Ueberstehung des Anfalls treten sie vielleicht doch im Harne auf. Es wäre auch wohl gedenkbar, dass die relativ zarten Bacillen im Harne zu Grunde gehen, doch möchte ich nichts Bestimmteres darüber sagen.

Mit vollem Recht nennt Ziegler die Niere das Entgiftungsorgan des Körpers; denn nicht nur die giftig wirkenden Zerfallsproducte der Eiweisskörper im gesunden Organismus werden durch sie dem Blute entzogen, sondern auch die meisten Gifte werden auf ihrem Weg durch die Nieren aufgefangen und im Harn ausgeschieden. In ihrer Function als Entgiftungsorgan arbeiten die Nieren ungemein prompt. Jodkalium erscheint schon eine Viertelstunde, nachdem es in den Magen gelangt ist, im Harn einer Ureterfistel. Riechende Substanzen lassen sich nach ganz kurzer Zeit im Harne nachweisen, zum Beispiel Terpenthinöl, indem es dem Harn einen Veilchengeruch verleiht. Gelöste Farbstoffe, wie Indigocarminlösung, färben schon nach 10 Minuten den aus einer Ureterfistel abträufelnden Harn. Ja sogar körnige Farbstoffe können die Niere durchdringen, worauf ich unten näher eingehen werde. Ich erinnere hier nur an jene, allerdings seltene Form von Melanurie, bei der fertig gebildeter Farbstoff, Melanin in Körnern, den Harn schwarz färbt.

Die Pathologen kennen Fälle, bei denen eine Zersetzung des Harnstoffes in der Blase auftrat, ohne dass durch ein unsauberes Katheter Bacillen in dieselbe eingeführt wurden, ja sogar bei Patienten, die gar nie katheterisirt worden waren. Soll man nun in solchen Fällen annehmen, der *Bacillus ureae* sei durch die Harnröhre hinauf bis in die Blase gewandert? Kann er nicht auf, allerdings unbekannte Weise von aussen her in's Blut und durch die Niere in die Blase gelangt sein? Ich habe fast bei jedem Thiere, das ich im Verlauf meiner Arbeit zu diesem oder jenem Versuche benutzte, unter sorgfältigster Antisepsis aus der Blase auf Agar-Agar geimpft und fast jedesmal verschiedene Kokken gefunden, neben den Mikroorganismen, welche ich einspritzte, meist noch andere¹⁾. Wie sind nun diese Mikroparasiten in die

¹⁾ Die Möglichkeit will ich freilich nicht leugnen, dass ich mit dem grünen *Bacillus* auch einige Kokken in die Blutbahn gebracht habe, welche dann auch in die Harnblase übergegangen sind.

Blase gelangt? Es sind drei Wege möglich: Von der Urethra aus, durch die Blasenwand vom Blut aus, und durch die Nieren. Am wenigsten wahrscheinlich ist wohl der zweite Weg. Normal ist ja die Blase mit dickem Epithel bedeckt. Gesundes Epithel lässt aber absolut keine Mikroorganismen durch, wenigstens weiss man dies mit Sicherheit von dem Cornealepithel. Bakterien können allerdings durch die Urethra einwandern; diese Möglichkeit ist besonders beim Weibe vorhanden; aber ebenso gut, oder noch viel eher, können sie aus dem Blute stammen. Wie sie dort hinein gelangt sind, kann ich hier nicht erörtern, der Wege sind gar viele.

Um das Durchgehen von Bakterien durch die Nieren zu prüfen, kann man auf zweierlei Weise vorgehen. Prägnante Mikroorganismen, wie die Erreger von Anthrax, Tuberculose, Lepra, Cholera, Recurrens u. s. w. muss man bei mehr oder weniger grosser Ausdauer mit dem Mikroskope im Harne nachweisen können. Bei Miliartuberculose hat man die Koch'schen Bacillen im Harne schon gefunden. Bequemer und sicherer ist jedenfalls der Nachweis der Bacillen durch Reinculturen. Möglich ist es allerdings, dass einzelne Mikroorganismen im Harn zu Grunde gehen und sich so nicht nachweisen lassen. — Für Versuche, welche erst beweisen, wenn sie bei Wiederholungen immer dasselbe Resultat ergeben, ist aber die Culturmethode fast nur dann praktisch verwertbar, wenn man ein Bacterium anwenden kann, welches selbst in einer verunreinigten Cultur bald und mit Sicherheit erkannt werden kann. Nach jedem Versuche jenes umständliche Reinzüchtungsverfahren einzuschlagen, würde einen grossen Aufwand von Zeit und Geduld erfordern. Es war mir daher äusserst willkommen, im pathologischen Institute in Würzburg einen Bacillus erhalten zu können, der sich durch seine Farbe schon nach 24 Stunden sicher erkennen lässt. Es ist dies ein, Gelatine und Agar intensiv grün färbendes, kleines Stäbchen, welches Herr Dr. med. Reimann aus Ozänæiter gezüchtet hat. Ob es sonst schon beschrieben ist, und schon einen Namen hat, weiss ich nicht; ich werde ihn daher im Verlaufe meiner Arbeit einfach „den grünen Bacillus“ nennen.

Zuerst galt es, festzustellen, ob überhaupt Mikroorganismen durch die Niere durchgehen.

Herr Dr. Middeldorpf, erster Assistent der chirurgischen Klinik im Juliusspital, dem ich für seine Zuvorkommenheit hiermit meinen besten Dank ausspreche, hatte die Güte, für mich folgende Operation an einem Hunde auszuführen (am 4. Mai 1887 Nachmittags von 3—4 Uhr). Durch subcutane Einspritzungen von 5 g Tinctura opii simpl. wurde das Versuchsthier, ein kräftiger, mittelgrosser Hund, zur Chloroformnarkose vorbereitet und dann tief chloroformirt. Vom Processus ensiformis bis fast zur Symphyse hinab wurde durch einen Schnitt in der Linea alba die Bauchhöhle eröffnet. Auf diesen Schnitt wurde, ungefähr vom Nabel aus, noch einer senkrecht nach aussen geführt, um die linke Niere gut freizulegen, was nun dadurch leicht bewerkstelligt wurde, dass man die Därme und den Magen mit der Leber nach rechts und oben aus der Abdominalhöhle hinaus in desinficirte Gaze legte. Die Nierenarterie wurde nun freigelegt und mit spitzer dünner Canüle in sie eingestochen, um den grünen Bacillus einzuspritzen. Die grosse Schwierigkeit hierbei war, so schief durch die dünne Wand der Arterie durchzustechen, dass nachher keine starke Blutung zu erwarten war. Herr Dr. Middeldorpf erfüllte diese Forderung mit meisterhafter Hand und spritzte ganz langsam circa 4 ccm einer sterilisirten physiologischen Kochsalzlösung, mit der ich eine Cultur von dem grünen Bacillus gut abgespült hatte, ein. In der Richtung gegen die Niere hin einzustechen war wegen der localen Verhältnisse nicht möglich; es wurde also von der Niere gegen die Aorta descendens hin die Canüle eingestossen und ganz langsam injicirt, damit doch ein Theil der Bacillen in die Niere gelange. Dieses Verfahren machte mir den Versuch noch viel werthvoller, indem dadurch der Vorwurf mit Bestimmtheit zurückgewiesen ist, es seien durch die Injection die Bacillen in die Harnleiter übergetrieben worden.

Nach der Injection wurde die Stichwunde, aus der es leicht blutete, mit einer feinen Pincette seitlich gefasst und mit Catgut abgebunden. Die Circulation in der Niere wurde dadurch nicht beeinträchtigt, auch war die seitliche Ligatur am folgenden Tage nicht mehr vorhanden, sie war wohl abgebunden, während die Harnfistel angelegt wurde.

In der Niere waren also die Bacillen, aber wie sollten nun die Proben aus dem Harne entnommen werden? Nachdem wir uns gegen Catheterismus und gegen eine Blasenfistel ausgesprochen hatten, einigten wir uns für folgende Art. Der Ureter wurde 3 cm unterhalb des Hilus mit Seide abgebunden, durch Lappenschnitt eröffnet und gegen die Niere hin mit dem Finger comprimirt. Nun wurde eine Luer'sche Canüle von 0,8 mm Lumen eingebunden, der Ureter ganz durchtrennt und mit der Canüle durch einige Nähte an den Rand der Bauchwunde möglichst gut befestigt. Diese letztere wurde durch schichtweise angelegte Nähte verschlossen und mit einer dicken Schicht Jodoformcollodium überstrichen. Bei dem Befestigen des Ureters kann man nicht vorsichtig genug sein, weil gar leicht der dünne Schlauch abreisst. Will man das Thier nach der Operation noch längere Zeit leben lassen, so muss man die Canüle durch Heftpflasterstreifen gut befestigen. Hier war dies nicht nöthig; denn ich liess das Thier aufgebunden und hielt es nach

der Operation durch grosse Gaben von Opiuntinctur in permanentem Schlafe. Von Abends 5 Uhr bis am folgenden Tage Morgens 9 Uhr gab ich ihm noch weitere 4 g. Von 4 Uhr an wurden nun zuerst alle Viertelstunden, später alle halben, und von Mitternacht an alle Stunden mit immer frisch geglühten Platinnadeln von dem aus der Canüle abträufelnden Urin Proben zur Impfung auf Agar-Agar genommen. Anfangs, von 4 Uhr Abends bis gegen 7 Uhr, floss fast gar kein Harn ab, von 7 bis 9 Uhr stieg die Secretion, nachher sank sie wieder. Um 9 Uhr Abends trat tiefer Collaps ein, die Temperatur sank in recto auf 35°C. , so dass ich Alles aufwenden musste, um das Leben des Thieres zu erhalten. Während dieser Zeit versiegte die Harnsecretion vollständig, und erst, als sich durch warme Einwickelungen die Rectaltemperatur wieder auf 36° gehoben hatte, begann der Harn wieder aus der Canüle abzuträufeln. Dem entspricht auch in ganz interessanter Weise das Resultat der Culturen. Die Impfungen von 8 bis 9 Uhr Abends sind angegangen, die von 9 Uhr 45 Minuten bis 1 Uhr nicht (während welcher Zeit der Hund nur mühsam athmete und im höchsten Grade collabirt war). Um 1 Uhr hatte er wieder eine Rectaltemperatur von $37,2^{\circ}$ erreicht und die Culturen von 2 bis 9 Uhr gingen alle mit Ausnahme von einer an. Vormittags 9 Uhr trat trotz aller Vorsichtsmaassregeln wieder tiefer Collaps ein und um 10 Uhr tödtete ich das Thier, als es gerade in den letzten Zügen lag. Die Section ergab: keine Peritonitis, Herz und Lungen normal, Leber an der Oberfläche mit feinsten, weissen Punkten besetzt, beginnende Abscesse (?), Nieren makroskopisch nichts Abnormes, nur das linke Nierenbecken vielleicht etwas dilatirt, wohl weil ich während einiger Stunden einen Hahn an die Canüle angesetzt hatte, um alle Viertelstunden beim öffnen desselben wenigstens einige Tropfen Urin bekommen zu können¹⁾. Dem todtten Thiere entnahm ich aus der Carotis, aus der Blase und aus dem linken Nierenbecken Proben zur Impfung. Nur die letzte hatte ein Resultat.

Wenn ich nun die Ergebnisse dieses ersten Versuches ausführen soll, so beweist derselbe erstens, dass die Niere für Bacillen durchlässig ist; zweitens, dass die Bacillen nicht sofort durchgehen, wie wenn sie freien Durchtritt hätten, sondern dass sie sich wohl irgendwo mühsam durchschleichen müssen; drittens, dass anfangs nur ganz vereinzelte, später massenhafte Bacillen im Harn auftreten. Ein weiteres, ganz interessantes Ergebniss ist auch das, dass in tiefem Collaps fast vollständige Anurie auftritt, die mehrere Stunden lang währen kann. Vor 9 Uhr waren wohl nur ganz vereinzelte Bacillen durch die Niere gedungen, dann trat eine Pause ein, und erst, als die Temperatur und mit

¹⁾ Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich jene weissen Punkte auf der Leberoberfläche als kleine Bindegewebswucherungen, es waren also keine Abscesse.

ihr der Blutdruck wieder gestiegen waren, erschienen sie wieder im Harn und waren dann wohl in jedem Tropfen nachzuweisen. Ich möchte an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, dass im gesunden Thiere die Mikroorganismen wohl in bedeutend kürzerer Zeit die Niere passiren würden. Man bedenke nur, dass die Chloroformnarkose, das Aufbinden, die Reizung der sensiblen Nerven u. s. w., das Versuchsthier sehr afficiren, eine Art Shockwirkung bei ihm hervorbringen müssen. Reizung des Splanchnicus macht bei jedem laparotomirten Thiere die anfangs prall rothe Niere sich verkleinern und blass werden, wodurch Anurie auftreten muss. Bei jeder Ureterfisteloperation, die ich im Laufe meiner Arbeit von der Bauchseite aus machte, sah ich dies eintreten, und immer war in den ersten Stunden nach der Operation die Harnsecretion sehr herabgesetzt oder fast ganz aufgehoben.

Ich erlaube mir hier noch zu betonen, dass dieser, wie alle späteren Versuche in jeder Beziehung mit grösster Gewissenhaftigkeit ausgeführt wurde. Eine Täuschung, etwa durch ungenügende Antisepsis, darf ich mit Sicherheit ausschliessen. Erst nachdem ich meine Versuche vollständig abgeschlossen hatte, wurde ich darauf aufmerksam gemacht, dass Dr. Wyssokowitsch schon über das Durchgehen von Bacillen durch die Nieren gearbeitet hatte. Er hat gefunden, dass gesunde Nieren für Bakterien undurchgängig sind und er behauptet, dass in allen Fällen, wo Mikroorganismen die Nieren durchdringen, diese letzteren krank sein müssen. Ganz unabhängig von anderen Autoren, wie ich gearbeitet habe, will ich auch meine Resultate ausführen und erst am Schlusse meiner Arbeit die von Wyssokowitsch näher betrachten und die streitigen Punkte hervorheben. Ebenso will ich dann auch auf eine Arbeit von Prof. Leube zu reden kommen und werde finden, dass meine Resultate sich ganz wohl vertragen mit dem, was Leube gefunden hat.

Zur Bestätigung des ersten Versuches unternahm ich am 7. Mai einen ähnlichen an einem Kaninchen. In tiefer Chloroformnarkose eröffnete ich das Abdomen durch Schnitt in der Linea alba. Ich verfuhr peinlich antiseptisch dabei, desinficirte die rasirte Haut mit Seife und Sublimatlösung 1½ p. m. Nachdem ich das Peritonäum eröffnet hatte, wendete ich Salicylsäurelösung in Wasser zur Desinfection an. Ich will hier gleich bemerken, dass ich später gewöhnlich Kalihpermanganat in sehr verdünnter Lösung bei allen Thierexperimenten anwendete und zwar mit sehr gutem Erfolg.

Sublimat, Carbol und Salicylsäure werden von kleineren Thieren, wie Kaninchen, Ratten, Mäusen, sehr schlecht ertragen. Borsäure verwendete ich fast nie; dagegen kann ich hypermangansaures Kali wirklich sehr empfehlen. Ich habe nie Peritonitis auftreten sehen und selbst die so zarten weissen Mäuse ertrugen ganz eingreifende Operationen, wie Unterbindung eines Ureters, welche ich bei 4 Thieren ausführte, ganz gut bei dieser Desinfections-methode.

Ich suchte also den Ureter auf, unterband ihn 1 cm über der Einmündungsstelle in die Blase und befestigte, wie im vorigen Versuche, eine Canüle (von circa 0,6 mm Lumen) in den Ureter, welchen ich darauf gut an die Bauchwand annähte. Nun schloss ich die Bauchwunde *lege artis* und befestigte die herausragende Canüle mittelst Watte und Heftpflasterstreifen möglichst gut. Das Thier erholte sich langsam, aber vollständig. Durch die Canüle trüfelte constant Harn ab. Am 11. Mai schritt ich nun zum zweiten Theile des Versuches. Ich hatte mir zur Aufgabe gemacht, den schon oft erwähnten grünen Bacillus so in die Blutbahn zu bringen, dass ich genau den Moment wusste, wann er in die Nieren gelangt war, ohne dass ich dieselben auf irgend eine Weise lädirte. Ich verzichtete deshalb darauf, den Bacillus in die Nierenarterie einzuspritzen; der Eingriff ist für die Nieren in doppelter Beziehung etwas stark; erstens, weil leicht durch die zu grosse Flüssigkeitsmenge einzelne Glomeruli leiden könnten, und zweitens, weil durch die intensive Splanchnicusreizung bei der Laparotomie die Nieren vollständig anämisch werden. Ich wagte damals noch nicht, die Bacillen einfach in eine Vene einzuspritzen, wie ich es später immer that, weil ich mir dachte, gar viele könnten im kleinen Kreisläufe hängen bleiben und dort Embolien machen. Ich brachte vielmehr auf folgende Weise die Bacillen direct in den grossen Kreislauf. In der linken Parasternallinie machte ich eine 3—4 cm lange Incision parallel der Medianlinie, resecirte von 3 Rippen je ein 1½ cm langes Stück, wobei die Intercostalarterien unterbunden wurden. Nachdem ich auf diese Weise ein Fenster aus der Thoraxwand herausgeschnitten hatte, fasste ich das Pericard mit feiner Hakenpincette, hob es so in die Höhe, dass mir der linke Ventrikel zugänglich wurde (wobei das Pericard allerdings einriss) und stach nun mit der scharfen Canüle einer Luer'schen Injectionspritze schief durch die Wand in den pulsirenden, linken Ventrikel hinein. Nun injicirte ich sehr langsam eine Aufschwemmung des grünen Bacillus in sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung von circa 35° C. Als ich die Canüle herauszog, trat kaum ein Tropfen Blut durch die Wunde aus. Ich schloss nun die Pericardial- und dann die Hautwunde und pumpte durch Punction aus dem linken Thoraxraume die Luft, welche bei der Operation leider doch eingetreten war. Augenblicklich besserte sich die Athmung und wenn sich das Thier auch nicht völlig erholte, so war es doch noch so kräftig, dass es gleich nach der Operation sitzende Stellung einnahm. Vier Stunden später starb es ziemlich plötzlich unter Krämpfen. Todesursache war wohl ein krampfhafter Schluss der Glottis. Ich hatte dem Thiere aus

der Ureterfistel stündlich Harnproben entnommen; zugleich nahm ich jedesmal durch Katheterisirung mit einem versilberten, gut desinficirten Tubakatheter Harnproben aus der Blase. Von diesen Culturen ging nur die letzte aus der Ureterfistel, die $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation geimpft worden war, an. Der Versuch ergab also in allen Theilen die gleichen Resultate, wie der erste.

Ganz dasselbe fand ich später bei einer Katze, die ich zu anderen Zwecken brauchte, bei der ich aber auch aus dem Harn impfte und den grünen Bacillus fand. Ich wollte bei diesem Thier nehmlich auch andere Drüsen auf ihre Durchlässigkeit für Bacillen prüfen. Hier würde es zu weit führen, auch über jene Versuche zu berichten, ich hoffe im Anschluss an diese Arbeit später näher auf genannte Versuche eingehen zu können.

Ich ging nun dazu über, eine Niere auf ihre Durchlässigkeit zu prüfen, die gerade im Stadium der beginnenden Hypertrophie war.

Ich exstirpirte zu diesem Zwecke am 16. Mai einem Kaninchen die rechte Niere, indem ich von der letzten Rippe an abwärts parallel der Wirbelsäule circa $2\frac{1}{2}$ cm von dieser entfernt eine Incision in die sauber rasirte Haut machte. Dann ging ich mit der Sonde am äusseren Rande des Sacrospinalis zwischen die Muskeln ein und erreichte mit Leichtigkeit die Niere, ohne das Peritonäum zu verletzen. Durch leichten Druck von der Bauchseite her kann man die Niere herausdrängen. Ich unterband dann durch eine feste Ligatur Arterie, Vene und Ureter und schnitt die Niere am Hylus ab. Diese Operation hat den grossen Vortheil, dass man das Thier nicht zu narkotisiren braucht, weil sie nur ganz kurze Zeit dauert. Gar viele Kaninchen starben an der Narkose, nur ganz starke Thiere ertragen sie; auch vermeidet man so die Gefahr einer Infection des Bauchfelles.

Am 18. Mai war das Thier noch vollständig frisch und lebhaft. Ich versuchte nun eine andere Art, die Bacillen dem Kaninchen direct in den grossen Kreislauf zu bringen. Ich präparirte die linke Carotis, legte sie etwa $1\frac{1}{2}$ cm lang ganz frei und zog oben und unten einen Seidenfaden unter ihr durch, knotete aber nur den oberen fest. Unterhalb der Ligatur machte ich nun einen Lappenschnitt, während ich zugleich das centrale Stück der Carotis comprimiren liess. Schnell führte ich ein elastisches Katheter (No. 6, von 2 mm Dicke), mit sterilisirter, physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, ein. Nur mit Mühe gelang es mir, das Rohr, an welchem schon die Injectionspritze befestigt war, durch das enge Gefäss vorzustossen; aber ich drang doch gegen 3 cm weit vor. Nun injicirte ich langsam eine Spritze voll Wasser mit dem grünen Bacillus, zog dann das Rohr zurück und unterband rasch die Carotis, worauf ich die Hautwunde schloss. Das Thier erholte sich ordentlich, starb aber doch schon $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation ganz plötzlich unter heftigen Krämpfen. Sofort eröffnete ich das Abdomen, zog

die Blase heraus, schnitt sie mit glühendem Messer ein, an einer Stelle, die ich mit starker Sublimatlösung betupft hatte und entnahm mit der Platinnadel aus der Blase eine Harnprobe. Ich glaube, versichern zu können, dass eine Infection vom Blute her unmöglich war. Die Cultur ist schon am folgenden Tage sehr schön und rein angekommen.

Schon in ungefähr $2\frac{1}{2}$ Stunden haben in diesem Falle die Bacillen die Niere durchdrungen. Ist es Zufall, dass die Mikroorganismen bei diesem Thiere schneller im Harn erschienen, oder kann man einen Grund dafür angeben? Ich wage nicht, mit Bestimmtheit mich darüber auszusprechen; aber ich glaube doch darauf hinweisen zu dürfen, dass in den zwei Tagen nach Exstirpation der rechten Niere die linke schon Zeit gehabt hat, die Compensation zu übernehmen. Es ist gar nicht gesagt, dass in 48 Stunden die eine Niere schon mehr feste Harnbestandtheile absondert, als ihr früher zukam, aber der Secretionsdruck wird gewiss schon gestiegen sein. Durch Exstirpation einer Niere wird für kurze Zeit das Blut mit Harnstoff überladen, in Folge dessen tritt jener Zustand von Contractur der Arterienwandung ein, welcher bei der richtigen Urämie den harten Puls erzeugt. Der Blutdruck steigt also sehr stark, und mit ihm steigt auch die Harnwassersecretion in den Glomeruli der intacten Niere. Wenn ich aber nun beweisen könnte, dass die Bacillen durch die Glomeruli austreten können, so liesse sich wohl die schnellere Abscheidung der Bacillen erklären. Die Section ergab keine Peritonitis, keine Blutung, keine greifbare Todesursache. Die letzte Operation war doch zu eingreifend gewesen, möglicherweise war die Carbonsäure, welche ich zum Desinfectiren anwendete, zu stark. Die linke Niere war entschieden grösser als normal, ziemlich blutreich, sonst unverändert.

Es versteht sich von selbst, dass bei einer acuten Nephritis mit Hämaturie Bacillen, welche in's Blut gebracht werden, sogleich auch im Harn erscheinen werden. Ich wünschte, diesen Versuch einmal zu machen; aber ich kam nicht dazu, denn das Versuchsthier bekam keine Hämaturie.

Am 16. Mai gab ich einem sehr grossen, kräftigen Kaninchen 5 Pravazsche Spritzen mit folgender Lösung per os: Tinctura Cantharid. (10 pCt.) 10 g, Glycerin 5 g. Am 17. Mai war das Thier noch ganz munter und frass viel, so dass ich ihm noch 3 Spritzen subcutan gab. Am 18. Mai injicirte ich nun wie beim vorletzten Versuche dem Thier in's linke Herz den grünen

Bacillus, legte durch eine Operation, ähnlich dem hohen Steinschnitt, die Harnblase frei, zog sie heraus und band eine kleine Glascanüle in sie ein. Die Blase enthielt klaren, nicht blutigen Harn. Nun nahm ich halbstündliche Impfungen aus der Blase vor, bis das Thier 6 Stunden nach der Operation zu Grunde ging. Während 6 Stunden war es fast ununterbrochen beobachtet worden, und während dieser Zeit wurde fast gar kein Harn secernirt. Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung erklärte denn auch auf das Schönste sowohl die Anurie als auch das Fehlen der Bacillen im Harn. Die Epithelien der Harnkanälchen waren hochgradig gequollen, so dass sie kaum mehr Kerne erkennen liessen. Das Lumen der Kanälchen war sehr reducirt oder ganz verschwunden, so dass fast unmöglich Harnwasser durchdringen konnte. Wenn man dazu rechnet, dass durch die eingreifende Operation das Thier in seinem Allgemeinbefinden schwer gelitten hatte, dass der Blutdruck wohl sehr niedrig war, so wird man klar einsehen, dass der Versuch kein positives Resultat geben konnte.

Am 28. Mai unternahm ich, um die Durchtrittsverhältnisse der Bacillen unter anormalen Verhältnissen zu studiren, eine Reihe von Versuchen, die mir aber zum grössten Theile missglückt sind. Einen davon muss ich aber doch erwähnen, weniger, weil er für meine Arbeit, als weil er etwas allgemeineres Interesse hat. Mein Plan war, eine active, arterielle Hyperämie zu machen, ohne die Niere sonst irgendwie zu schädigen, um zu sehen, ob dann Mikroorganismen dieselbe rascher durchdringen.

Ich eröffnete durch Schnitt in der Linea alba einem nicht ganz ausgewachsenen Kaninchen die Bauchhöhle und legte beide Nieren frei, indem ich alle Eingeweide in feuchtwarme Sublimatgaze einpackte und rechts hinauszog. Sehr rasch begannen die Nieren zu erblassen, wie dies bei starker Splanchnicusreizung immer geschieht. Nun stach ich mit der Canüle einer Pravaz'schen Spritze in die rechte Nierenarterie schief ein und injicirte ganz langsam $\frac{1}{3}$ Spritze voll reiner Kochsalzlösung mit dem grünen Bacillus. Der Injectionsflüssigkeit hatte ich 2 Tropfen Amylnitrit zugefügt, kaum 1 Tropfen gelangte in die Niere. Zu meinem Erstaunen schwoll sogleich nach der Injection dieselbe ungemein an, sie quoll auf wie ein Schwamm und hatte nach einer Minute wohl fast die doppelte Länge, wie zuvor. Ich beobachtete die Niere eine Zeit lang, sie blieb immer gleich gross, während die andere selbst bei momentaner Compression ihrer Vene sich kaum veränderte. Schliesslich legte ich eine Ureterfistel an und nähte die Bauchwunde zu, nachdem die Därme reponirt waren. Drei Stunden später starb das Thier, aus der Fistel war beinahe kein Harn zu bekommen, es ging auch keine Cultur an. Der Sectionsbefund bietet einiges Interesse: linke Niere von normaler Grösse, 26 mm lang, 16 breit, sehr blass, Kapsel nicht gespannt; rechte Niere 33 mm lang, 21 breit, hart, blauroth, Kapsel prall gespannt, Schnittfläche ungemein blutreich, Mark und Rinde fast schwarzroth. Vor Durchschneidung der Niere

liessen sich durch Druck auf das Nierenbecken kaum einige Tropfen Harn aus dem Ureter entleeren; es war mir aber nicht möglich Nierenepithelien oder Bacillen darin nachzuweisen. Ueber den mikroskopischen Befund der Niere will ich hier nicht berichten, dagegen möchte ich die Vermuthung aussprechen, dass durch die übermässige Erweiterung der Blutgefässe die übrigen histologischen Theile der Niere so comprimirt wurden, dass die Secretion ganz aufgehoben war.

Ich wiederholte den Versuch, spritzte den „Bacillus der blauen Milch“ ein, aber das Thier starb schon nach $1\frac{1}{2}$ Stunden; die Impfungen hatten kein Resultat, die Niere dagegen war ganz so verändert, wie jene beim vorigen Versuche.

Gestützt auf diese Reihe von Versuchen glaube ich annehmen zu dürfen, dass erstens Bacillen die Niere durchdringen, bezw. von dieser aus dem Blute geschafft werden, und zweitens, dass sie nicht sofort die Niere passiren, sondern dass sie in der Niere einen gewissen Widerstand zu überwinden haben. Zu untersuchen, wo die Mikroorganismen ihren Durchweg nehmen, wird die Aufgabe des zweiten Theiles dieser Arbeit sein.

Ich möchte mir nun, im Anschluss an die früheren Experimente, eine kleine Abschweifung vom Thema erlauben nach einer Seite hin, welche vielleicht einige praktische Bedeutung hat.

Fälle, bei denen von den Harnwegen und dem Genitalapparate aus der ganze Körper inficirt wird, sind gar nicht selten. In Folge von Gonorrhoe hat man schon Pyelonephritis, interstitielle chronische Nephritis, acute Nephritis, Nierenabscess eintreten sehen. Ebenso ist ja allgemeine Infection bei Gonorrhoe keineswegs sehr selten. — Wenn sich im Nebenhoden Tuberkelbacillen eingenistet haben, so pflanzt sich die Infection gewöhnlich in die Blase, die Ureteren und das Nierenbecken fort und kriecht so lange weiter, bis der Patient einer allgemeinen Miliartuberculose erliegt. Man denke sich nun, die Tuberkelbacillen seien bis in's Nierenbecken gelangt und es trete aus irgend welcher Ursache eine Harnstauung auf, zum Beispiel durch Verstopfung des Ureters mit Schleim. Wie leicht können unter diesen Umständen die Bacillen (oder Kokken) in die Harnkanälchen hineinwandern. Die Patienten haben kolikartige Schmerzen, spannen reflectorisch die Bauchpresse an, wodurch das dilatirte Nierenbecken comprimirt wird. Ist es nun nicht sehr wahrscheinlich, dass das Harnwasser wieder in's Blut zurückfiltrirt wird

und mit ihm die Mikroorganismen? Ich will absolut nicht behaupten, dass jede gonorrhoeische Gelenkerkrankung, jede Neuritis und Periostitis gonorrhoeica auf diesem Wege zu Stande kommen müsse; die Gonokokken können gewiss auch von der Urethra, von der Blase und dem Nebenhoden, von Vagina, Uterus und Parametrium aus ihren Einzug in den Kreislauf halten; aber möglich ist eine Infection auf oben angedeutete Weise ganz gewiss. Wenn man aber diese Möglichkeit zugiebt, so folgt daraus, dass jeder Patient mit etwas ausgebreiteter Gonorrhoe auch innerlich, nicht nur local, behandelt werden sollte; dass man ihm also per os Mittel, wie Balsamum Copaivae oder Cubeben zu geben hat. Ich habe einige Versuche gemacht, die, wie mir scheint, ganz evident beweisen, wie leicht Mikroorganismen vom Nierenbecken aus die gesunde Niere durchdringen und in's Blut übergehen können. Ich ging folgendermaassen vor:

Durch Schnitt längs des Musculus sacrospinalis machte ich mir die rechte Niere zugänglich, holte mit dem stumpfen Haken (Schielhaken der Ophthalmologen) den Ureter aus der Tiefe der Wunde heraus, was bei Kaninchen sehr leicht durch eine 1—2 cm lange Wunde gelingt, unterband ihn peripherisch und band gegen die Niere hin eine Canüle ein. Ich nähte die Wunde nun so zu, dass die Canüle herausragte. Ich spritzte hierauf, ohne einen irgend erheblichen Druck auszuüben, gegen den Hylus der Niere hin in den Ureter hinein circa $\frac{1}{2}$ cm einer Aufschwemmung des grünen Bacillus in reinem, physiologischem Salzwasser, worauf ich die Canüle durch einen Hahn schloss. Eine Infection des Blutes von der Wunde aus war völlig ausgeschlossen, denn die Hautwunde war gut zugenäht und dick mit Jodoformcollodium überstrichen.

Zwei Stunden später tödtete ich das Thier, indem ich beide Carotiden durchschnitt, und impfte darauf unter peinlichster Antisepsis auf Agar aus: Nierenvene der kranken, rechten Niere; 2 und 5 mm unter ihrer Oberfläche auf dem Längsschnitt; Nierenarterie links, Mitte der gesunden linken Niere, und Harnblase. Alle diese Impfungen, mit Ausnahme der letzten, hatten das gewünschte Resultat; sie zeigten schon nach 24 Stunden den grünen Bacillus. Nur in die Harnblase waren also die Bacillen noch nicht vorge drungen.

Ich wiederholte den Versuch nun nochmals, tödtete das Kaninchen erst nach 4 Stunden und machte sehr viele Impfungen. Ich will hier nur die wichtigsten Stellen, wo ich den grünen Bacillus fand, aufzählen: Vene der kranken Niere, rechter Ventrikel, Lungenblut, linker Ventrikel, Arterie der gesunden Niere, Becken der gesunden Niere, Harnblase.

Nun änderte ich das Verfahren ein wenig.

Ich machte bei einem Kaninchen eine Laparotomie in der Linea alba, band in den linken Ureter eine Canüle ein und nähte die Wunde wieder zu, nachdem ich den Darm stark mit Sublimatlösung bespritzt hatte. Ich schloss nun die Wunde durch Jodoformcollodium vollständig ab und spritzte dann in den Ureter circa 1 ccm einer Aufschwemmung des grünen Bacillus, die ungemein viel Bacillen, zum Theil in ganzen Bröckeln enthielt. Mit dem Sublimat hatte ich eine so starke Splanchnicusreizung gemacht, dass die Niere nur sehr wenig Harn absonderte und so die Bacillen nicht fortgeschwemmt wurden, obgleich ich die Canüle nicht verschloss. Leider starb das Thier nach $1\frac{1}{2}$ Stunden. Ich impfte aus der linken Nierenvene, aus dem rechten Herzen, aus dem linken Ventrikel, aus der Arterie der intacten (rechten) Niere, dem rechten Nierenbecken und der Blase. Im linken Herzen, in Nierenbecken und Blase waren sie nicht zu finden, wohl aber in der linken Vene, dem rechten Herzen und der Arterie der gesunden Niere. Einzelne Vorläufer waren also doch schon in den grossen Kreislauf übergegangen, nachdem sie die Lungen durchlaufen hatten. Ein ganz schönes Resultat hatte auch ein Versuch, bei dem ich einem Kaninchen beide Ureteren in die Rückenhaut befestigt hatte. In den linken injicirte ich wieder den grünen Bacillus und konnte ihn (durch halbstündliche Impfungen) nach $3\frac{1}{2}$ Stunden aus dem rechten erhalten.

Diese Versuche beweisen wohl sicher, dass Bacillen und Kokken vom Nierenbecken aus mit Leichtigkeit in die Blutbahn gelangen können, dass sie aber auch rasch wieder durch die andere Niere dem Blute entzogen werden, allerdings wohl mit Ausnahme derjenigen, welche unterwegs in diesem oder jenem Organe hängen blieben.

Ich will nun zum zweiten und schwierigeren Theil meiner Arbeit übergehen; ich will versuchen, nachzuweisen, wie und wo die Bacillen die Niere durchdringen. Der genaue mikroskopische Nachweis ist keineswegs leicht. Die verschiedenen Methoden der Färbung von Bacillen in Geweben lassen allerdings solche Mikroorganismen mit Leichtigkeit erkennen, welche in Zellen, oder gut geschützt im Bindegewebe liegen. In der Niere ist der Sitz der Bacillen kein fester, wenigstens in den ersten Stunden nicht, nachdem sie in die Blutbahn gebracht worden sind. Wenn man nun so dünne Schnitte macht, wie man sie zur Untersuchung mittelst starker Vergrösserungen braucht, so werden fast alle Canäle, sowohl Harnkanälchen als Blutgefässe, eröffnet. In letzteren freilich bleibt das durch den Alkohol coagulirte Blut fest, wodurch auch Mikroorganismen sicher festgehalten werden; aus den Harnkanälchen dagegen

können die Bacillen, die einfach als Fremdkörper drinnen im Lumen liegen, leicht fortgeschwemmt werden durch die verschiedenen Färbemanipulationen. Gerade die Gramm'sche Methode verlangt so häufiges Wechseln der Färbungsflüssigkeiten, dass es ja leicht verständlich ist, wenn schliesslich in dem Schnitte nach all diesen Misshandlungen keine Bacillen mehr zu finden sind. Ich will unten auf diesen Punkt noch näher eingehen. — Diesen Uebelstand des Färbens suchte ich möglichst zu vermeiden. Ich injicirte einigen Kaninchen verschiedene, möglichst feinkörnige Farbstoffe und konnte dann mittelst des Gefriermikrotoms die ganz frischen Nieren schneiden und in Salzwasser oder Glycerin untersuchen. Um die genaueren Verhältnisse festzustellen, härtete ich natürlich auch Stücke von den betreffenden Organen in Alkohol und untersuchte dann ungefärbte und gefärbte Schnitte.

Aus klinischer Erfahrung weiss man, dass bei gewissen Formen der Malariacachexie und bei Melanosarcomen schwarzer, körniger Farbstoff im Harn erscheinen kann. Zu gleicher Zeit, findet man in diesen Fällen auch im Blute die Melaninkörner, und es ist also mehr als wahrscheinlich, dass dieselben in Substanz, nicht in Lösung, die Nieren durchdringen. Ausgeschlossen ist es freilich nicht, dass die Nierenepithelien durch die Cachexie afficirt sind und in Folge dessen die Farbstoffkörner leichter durchgeschwemmt werden können.

Ich machte einige Versuche sowohl mit gelösten, als auch mit körnigen Farbstoffen. Der allgemein bekannte Versuch mit indigschwefelsaurem Natron kann hier keine Aufklärung bringen; denn dasselbe dringt gelöst in die Harnkanälchen und Epithelien ein und wird erst dort körnig fixirt. Ich sehe mich aber doch veranlasst, auf diesen Versuch näher einzugehen; denn er stimmt scheinbar nicht ganz mit dem überein, was ich gefunden habe.

Heidenhain sagt (in Pflüger's Archiv, Band IX), indigschwefelsaures Natron erscheine schon wenige Minuten, nachdem man es in die Blutbahn in ca. $\frac{1}{2}$ procentiger Lösung eingespritzt habe, in den gewundenen Harnkanälchen, den Schaltstücken und den Schleifenschenkeln. Zwischen den Stäbchenepithelien zeigen sich blaue Körner, die Kuppen und Kerne der Zellen erscheinen blau gefärbt, bei sehr reichlicher Ausscheidung kommen in den

Epithelien sogar Krystalle von dem Farbstoff zum Vorschein. Auf die Glomeruli legt Heidenhain absolut kein Gewicht, nur durch die Epithelien der Harnkanälchen werde der Farbstoff aus dem Blute abgeschieden. Die Glomeruli berücksichtigt Heidenhain fast gar nicht, und mir wäre es nie eingefallen, seine Versuche zu wiederholen, wenn ich im Verlauf meiner Arbeit nicht auf den Gedanken gekommen wäre, ein gelöster Farbstoff müsse mit dem Harnwasser auch durch die Glomeruli hindurchgehen.

Herr Hofrath Rindfleisch hatte die Güte, mir die betreffenden Präparate Heidenhain's zu näherem Studium zu überlassen. Sie boten ganz dasselbe Bild, wie die meinigen, nur hatte Heidenhain den Thieren offenbar mehr Farbstoff eingespritzt als ich, und sie auch länger, wohl einige Stunden, leben lassen. Wie schon erwähnt, sah Heidenhain nach wenigen Minuten die Kuppen und Kerne der Epithelzellen gefärbt, und das deutet doch schon sehr darauf hin, dass die Zellen von dem Lumen der Harnkanälchen aus gefärbt werden. Ich glaube, der Farbstoff gelange vom Blute aus in die Epithelien, mit dem aus dem Blute abfiltrirten Harnwasser aber auch sofort in das Lumen der Tubuli contorti. Die Epithelzellen der geraden Kanälchen sind merkwürdiger Weise anfangs nicht gefärbt. Haben diese nun dem Farbstoffe gegenüber ein anderes Verhalten als diejenigen der gewundenen Kanälchen? Die Epithelien entnehmen bekanntlich dem Blute die harnfähigen Stoffe, sie sind also stets mit Salzen angefüllt. Indigocarmin ist in destillirtem Wasser wohl leicht löslich, sobald man aber ein gewisses Quantum Kochsalz in die Lösung bringt, fällt der Farbstoff, vorausgesetzt, dass er rein ist, körnig aus. Dasselbe Verhalten zeigt er wohl den salzreichen Epithelzellen gegenüber. Die Zellen färben sich nun an der Stelle zuerst, wo sie zuerst mit dem gelösten Farbstoff in Berührung kommen. Der am frühesten blau gefärbte Theil der Zellen ist nun nach Heidenhain die Kuppe derselben, also muss man wohl annehmen, die Farbe dringe vom Lumen der Harnkanälchen in die Epithelien ein. Eine ganz besondere Affinität zu Farbstoffen zeigt in allen Zellen die Kernsubstanz; darum ist sie auch so frühe schon gefärbt; ob von der Basis oder der Kuppe aus, wage ich nicht zu entscheiden. Ich habe einem Kaninchen ein kleines Quantum Indigocarmin

in viel Wasser gelöst in die Vena jugularis externa injicirt und sofort eine Niere exstirpirt, in kleine Scheiben zerschnitten, in absoluten Alkohol gebracht und gehärtet. Man muss dieses Verfahren einschlagen, um den Farbstoff sofort zu fixiren. Je länger man nach der Injection das Thier noch leben lässt, um so intensiver färben sich die Zellen. Der in den Zellen körnig ausgefallene Farbstoff gelangt schliesslich auch in das Lumen der Harnkanälchen und verstopft dasselbe, so dass 6—8 Stunden nach der Injection viele Harnkanälchen nur noch blauschwarze, dicke Stränge darstellen. Endlich füllen sich auch die Bowman'schen Kapseln mit Indigocarmin; und Heidenhain giebt zu, dass schliesslich auch durch die Glomeruli die Farblösung durchdringen kann. Was hat nun die Glomeruli so verändert, dass sie auf einmal auch durchlässig werden? Von meinem Standpunkte aus muss ich behaupten, dass schon ganz zu Anfang der Farbstoff gelöst mit dem Harnwasser durchfiltrirt, aber in den gewundenen Harnkanälchen sofort von den Zellen fixirt werde. Bald wird er aber auch von der Basis her in die Zellen eindringen. Im Glomerulus kann er nicht liegen bleiben, so lange Wasser von ihm abfiltrirt wird; in der dünnen Kochsalzlösung, welche durch die Glomeruli dringt, ist er leicht löslich; auch enthalten die Epithelzellen der Bowman'schen Kapseln und der Knäuel wohl lange nicht so viel Salze, wie die Harnkanälchenepithelien, deren Function es ja ist, Salze aufzufangen. Wenn man aber Nieren von Kaninchen mit Indigocarmin mittelst des Gefriermikrotoms schneidet, so findet man doch auch die Glomeruli leicht bläulich tingirt. Ich habe aber auch Schnitte von gehärteten Nieren, welche dasselbe Verhalten zeigen. Und gerade diese Präparate sind so hergestellt, dass ich etwa 3 Minuten nach der Injection die Niere herausnahm, in Scheiben von 2 mm Dicke schnitt, sie in absoluten Alkohol brachte und später eingebettet mit dem Mikrotom schnitt.

Ich will nun wieder zu meinem eigentlichen Thema zurückkehren. Wie oben angedeutet, habe ich verschiedenen Thieren körnige Farbstoffe in die Blutbahn gebracht und dann in den mikroskopischen Schnitten der Nieren die Farbkörner gesucht.

Ich löste ungefähr $\frac{1}{2}$ g besten Carmins in Wasser mit 3 g Salmiakgeist auf, fügte die zur Neutralisation nöthige Menge

Essigsäure hinzu, nachdem ich vorher filtrirt hatte und erhielt so eine äusserst feinkörnige Fällung von Carmin. Von der Aufschwemmung injicirte ich einem jungen Kaninchen in die Glutealmusculatur 5 cm, tödtete das Thier nach 4 Stunden und legte die Nieren in starken Alkohol zum Härten. Die mikroskopischen Präparate zeigten nirgends eine diffuse oder eine Kernfärbung, wohl aber Carminkörner in Menge. Ich untersuchte genau mehr als 40 Schnitte aus dieser Niere, überall fand ich dasselbe Resultat: In den Arterien und den Glomeruli fanden sich sehr viele rothe Körner, weniger massenhaft, aber doch auch in grosser Zahl, lagen sie zwischen den Epithelien der Glomeruli und den Bowman'schen Kapseln. Keineswegs in allen Glomeruli waren sie zu finden, aber doch in der Mehrzahl derselben. Während die Carminkörner in den Arterien und den Glomeruli zu Haufen geballt waren, lagen sie in den Kapseln draussen isolirt, jedes allein, was wohl der beste Beweis dafür ist, dass die Körner nicht durch das Messer, sondern in vivo durch den Filtrationsstrom hinaus aus den Gefässschlingen gelangt waren. Soviel ich aber auch suchte, nicht ein einziges Carminkorn fand ich in oder zwischen den Epithelien der Harnkanälchen.

Ich begnügte mich nicht mit diesem Versuche, der immer noch den Einwand nicht ausschliesst, der Farbstoff sei in Lösung durch die Glomeruli gedrungen und ausserhalb derselben körnig geworden. Ich suchte daher einen möglichst feinkörnigen, absolut unlöslichen Farbstoff und fand Chlorsilber, Baryumsulfat und Stibiumsulfaurat sehr geeignet. Chlorsilber ballt sich aber sehr stark, so dass ich die beiden letzteren vorzog.

Ich fällte also aus einer Chlorbaryumlösung schwefelsauren Baryt durch Schwefelsäure aus, fing den Niederschlag auf einem Filter auf, wusch ihn mit destillirtem Wasser und schwemmte ihn dann in reiner physiologischer Kochsalzlösung auf. Diese Flüssigkeit spritzte ich nun einem Kaninchen in die Vena jugularis externa. Obwohl das Thier schon $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection plötzlich starb, fand ich doch in der Niere schon viele Barytkörner und, was das Wichtigste war, schon einzelne aus den Glomeruli hinausgetreten in den Bowman'schen Kapseln.

Einem anderen Kaninchen spritzte ich eine Aufschwemmung

von Stibiumsulfauratum ein, dessen Körner ungefähr 0,001 bis 0,002 mm Durchmesser haben. Dieses Thier tödtete ich nach einer Stunde und bekam sehr instructive Präparate davon. In allen Glomeruli waren massenhafte Körner zu erkennen, aus den meisten waren auch schon einzelne hinausgetreten in den freien Raum zwischen Glomerulus und Kapsel. Einige Körner fand ich auch schon im Lumen der Harnkanälchen; in oder zwischen den Epithelien derselben dagegen nicht ein einziges.

Hier hätte ich meine Untersuchungen abschliessen können, indem ich ja mit Sicherheit gefunden habe, dass für feinkörnige Substanzen die Niere durchgängig sei und dass diese Substanzen mit Vorliebe, wo nicht ausschliesslich ihren Weg durch die Glomeruli nehmen. Jedermann wird mir beistimmen, wenn ich sage, dass an der gleichen Stelle, wo Carmin- und Barytkörner ihren Ausgang finden, auch Kokken und kleinere Bacillen hinaustrreten können. Ob aber auch grosse Bakterien aus den Glomerulusschlingen austreten können, ist wieder eine andere Frage. Sporen werden sicher jederzeit durchdringen können, auch durch Nieren, in denen durch das Mikroskop keine pathologische Veränderung zu finden ist. Um die Art des Durchtretens näher zu studiren, untersuchte ich auch Nieren mit Bacillen. Ich habe durch diese mikroskopischen Untersuchungen das oben Gesagte in Allem bestätigt gefunden, in ganz seltenen Fällen habe ich auch Kokken zwischen den Epithelien der Harnkanälchen entdecken können, aber meinen Zweck, zu constatiren, dass die Mikroorganismen zwischen den flachen Epithelzellen der Glomeruli durchtreten und so in den freien Raum innerhalb der Kapseln gelangen, habe ich nicht erreicht.

Ich habe zuerst die Nieren von den Thieren, welche ich zu meinen früheren Versuchen verwendet hatte, auf Bacillen durchsucht; ich war aber immer erstaunt, wie wenig Mikroorganismen in den betreffenden Schnitten zu finden waren. Schliesslich habe ich mich noch associirt mit meinem Herrn Collegen Mittmann, der eine Anzahl Mikroorganismen auf ihre pathologische Wirkung zu prüfen hatte und ich habe in den Nieren von 7 zu diesem Zwecke verwendeten Kaninchen Mikroorganismen gesucht und in grösserer oder geringerer Zahl auch gefunden. Es ist klar, dass in den Nieren eines Thieres, in dessen Blut Mikro-

organismen kreisen, auch solche zu finden sein müssen, aber man darf sich das nicht zu leicht vorstellen. Als ich die Nieren meines ersten Versuchsthieres, dem ich in die Nierenarterie den grünen Bacillus eingespritzt hatte, auf Bacillen untersuchte, fand ich kaum einen, und doch wusste ich aus den gelungenen Culturen, dass die Bacillen die Niere durchdrungen hatten.

Es tragen hier eine ganze Menge von Factoren dazu bei, uns die Untersuchung zu erschweren. Die Bacillen, die ja bei der Mehrzahl meiner Versuche entweder unmittelbar oder höchstens 24 Stunden vor dem Tod dem Thiere eingespritzt worden waren, hatten noch nicht Zeit, sich festzusetzen. Ich wollte ihnen auch diese Zeit gar nicht lassen, denn eine Nierenentzündung oder ein Abscess hatte für meine Versuche keinen Werth; im Gegentheil, meine Impfungen hätten dann keine Bedeutung gehabt, ich wollte ja beweisen, dass auch durch die normale Niere Mikroorganismen durchdringen können. Man denke sich nun, dass die Niere ein ungemein wasserreiches Organ ist, in welchem die Bacillen herumschwimmen. Wenn nun das Wasser beim Härten durch Alkohol ersetzt wird, so schrumpfen alle Gewebe zusammen; die Kanäle werden etwas weiter, die ursprünglich klebrigen Zellen werden verändert, sie coaguliren, werden hart; die Bacillen aber schwimmen jetzt statt in Wasser in Alkohol. Nun fertigt man feine Schnitte an, zieht diese dann durch alle möglichen Färbeflüssigkeiten, überall muss wieder ein gewaltiger Diffusionsstrom das Gewebe durchziehen, der Zellen und Bakterien hinausschleudert. Im frischen Glomerulus könnte man gewiss oft Dutzende von Bacillen finden, nach der Färbung dagegen muss man froh sein, wenn man nur hie und da einige an charakteristischen Orten findet. Auf der Oberfläche der Schnitte liegen allerdings gewöhnlich viele Mikroorganismen, aber die sind alle nur aufgeschwemmt und haben gar keine Bedeutung für eine exacte Untersuchung. Ich habe immer nur solche beachtet, die genau im Niveau der Epithelzellen liegen, oder auf der Höhe des Aequators der Glomeruli. Alle diese Gründe können es auch begreiflich erscheinen lassen, dass man bei Nierenentzündungen, welche im Gefolge von bacillären Krankheiten auftreten, bis jetzt so selten die specifischen Mikroorganismen in der Niere hat nachweisen können. Man spricht

dann gewöhnlich von einer chemischen Reizung der Niere. Jedenfalls wird es, wenn man einmal etwas schonendere Färbungsmethoden erfunden hat, in vielen Fällen doch gelingen, die bacillären Krankheitserreger in derselben zu entdecken.

Um die Besprechung der mikroskopischen Befunde möglichst zu vereinfachen, will ich in Kürze die wichtigsten Versuche, auf die ich hinzuweisen habe, anführen. Ich übergehe bei dieser Aufzählung selbstverständlich diejenigen Experimente, welche mir misslungen sind in Folge technischer Fehler.

1. Hund mit dem grünen Bacillus. Injection in die Arteria renalis sinistra. Tod 19 Stunden nach der Injection.
2. a) Kaninchen mit dem grünen Bacillus. Injection in den linken Ventrikel. Tod nach 4 Stunden.
b) Katze mit dem grünen Bacillus. Injection in die Vena jug. ext. Nach 48 Stunden getödtet.
3. 2 Tauben mit Milzbrand geimpft. Getödtet nach 24 und 36 Stunden.
4. Kaninchen mit nur einer Niere, die andere 2 Tage früher exstirpiert. Durch die Carotis der grüne Bacillus injicirt, Tod nach $2\frac{1}{2}$ Stunden.
5. a) Kaninchen mit beginnender acuter Nierenentzündung in Folge Cantharidenvergiftung. Injection des grünen Bacillus in den linken Ventrikel, Tod nach 6 Stunden.
b) 2 Kaninchen mit starker arterieller Hyperämie der Nieren durch Amylnitrit. Injection des Bacillus der blauen Milch und des grünen.
6. Kaninchen. In den linken Ureter der grüne Bacillus gebracht. Nachweis in der rechten Nierenarterie.
7. Dasselbe. Nachweis der Bacillen im Harn der gesunden Niere. Zwei weitere Kaninchen zu demselben Versuche verwendet und mit gleichem Resultat.
8. Kaninchen. Carminaufschwemmung in die Glutäalmusculatur injicirt. Nachweis der Körner in der Niere. Tod nach 4 Stunden.
9. Kaninchen mit Baryumsulfat. Tod $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection.
10. Kaninchen mit Stibium sulfauratum. Tod 1 Stunde nach der Injection.
11. Kaninchen mit Indigocarmin.
12. Ebenso. Tod wenige Minuten nach der Injection in die Ven. jug. externa.
13. Kaninchen. Injection von Sarcina in die Nierenarterie.
14. Kaninchen mit Kokken subcutan injicirt; getödtet nach 36 Stunden.
15. Kaninchen mit Anthrax.
16. 8 Kaninchen mit verschiedenen Kokken, Diplokokken und Stäbchen geimpft.

Die Versuche mit Milzbrandbacillen habe ich noch nicht zu Ende führen können. Ich werde wohl Gelegenheit haben, darüber noch Näheres zu berichten, indem ich hoffe, in nächster

Zeit auch andere Drüsen als die Nieren auf ihre Durchlässigkeit zu prüfen.

Mit grösserer Genauigkeit untersuchte ich auf Bacillen die Nierenpräparate, welche von den Versuchen 1, 4—7, 13—16 stammten. In allen diesen Nieren ist es mir gelungen, Bacillen oder Kokken zu finden, aber ich möchte hier ausdrücklich betonen, dass man dabei grosse Geduld haben muss. Ich habe kein einziges Präparat, bei dem man ohne lange zu suchen auf den ersten Blick sieht, was ich angeben werde. Wenn aber jemand genügend Zeit darauf verwenden wird, dutzende von Präparaten genau durchzusehen, so wird er aus der Summe von einzelnen Befunden wohl denselben Eindruck gewinnen, wie ich jetzt angeben möchte: Weitaus am häufigsten habe ich die Mikroorganismen in den Glomeruli und in dem Raume zwischen diesen und den Bowman'schen Kapseln gefunden. Sodann traf ich sie auch ziemlich häufig in den Blutgefässen und im Lumen der Anfangstheile der gewundenen Harnkanälchen. Seltener habe ich sie im perivaskulären Bindegewebe gesehen. Nur ein einziges Mal konnte ich mit Sicherheit einen Bacillus zwischen zwei Epithelzellen der Tubuli contorti nachweisen. In den Zellen selbst habe ich trotz eifrigen Suchens nie einen Bacillus oder Coccus finden können. Woran mir aber fast am meisten gelegen war, zu constatiren, dass die Mikroorganismen zwischen den flachen Epithelzellen der Glomeruli hinaustreten, dass ist mir nie gelungen. Diese Zellen sind eben so zart, dass man eigentlich kaum von einem Epithel sprechen kann. Ich glaube auch kaum, dass sie so viel dazu beitragen, um z. B. das Austreten der Blutkörperchen zu verhindern, wie man gewöhnlich annimmt. Immer musste ich den betreffenden Bacillus entweder als innerhalb oder als ausserhalb der Zellschicht bezeichnen, gerade durchragen sah ich nie einen. Ich hoffe aber immer, dass es mir gelingen wird, Fäden des Milzbrandpilzes im Durchtreten zu finden.

Die Härtung in Alkohol beeinträchtigt eben solch exacte Untersuchungen sehr. Selbst wenn im Momente, wo das Nierenstück in Alkohol gebracht wurde, viele Bacillen gerade im Durchtreten begriffen waren, so musste der Diffusionsstrom und die Schrumpfung der Glomeruli und der Zellen das Bild noch ändern.

Nun will ich noch kurz auf das eingehen, was andere Autoren in mein Thema Einschlägiges gefunden haben. Leube hat den Urin von gesunden Menschen untersucht und gefunden, dass im normalen Harn keine Mikroorganismen vorkommen. Das widerspricht nun meinen Resultaten absolut nicht, denn es heisst einfach ebenso viel, wie, im normalen Blute giebt es keine Bakterien. Wenn aber im Blute normaler Weise Mikroparasiten vorhanden wären, so müssten sie wohl auch im Harn nachzuweisen sein. Wenn aber Leube mit seinen so sorgfältigen Methoden Harn von Patienten mit schweren Infektionskrankheiten untersuchen würde, so müsste er wohl die specifischen Mikroorganismen im Harn finden und daraus cultiviren können.

Um nun endlich auf die Arbeit von Wyssokowitsch (*Zeitschrift für Hygiene* I. 1. S. 3. 1886) einzugehen, so muss ich von meinem Standpunkte aus sagen, dass er nur zum Theil Recht hat mit der Behauptung, durch die normale Niere gehe kein Bacillus durch. Er sagt, ein Bacillus lasse sich, wenn man ihn in die Blutbahn gebracht hat, nur dann im Harn nachweisen, wenn in der Niere Blutungen, Heerdekrankungen, kurz, pathologisch veränderte Stellen vorkommen. Mit nicht pathogenen Mikroorganismen habe ich allerdings nicht experimentirt. Die pathogenen Mikroorganismen, welche ja allein praktische Bedeutung für unsere Frage haben, brauchen aber gar nicht so grobe Veränderungen zu machen, wie Wyssokowitsch annimmt, um in den Harn übergehen zu können. Pathogen ist ein Pilz dann, wenn er unter gewissen Verhältnissen gesunde Zellen krank machen und zum Absterben bringen kann. Wie leicht können nicht Bacillen einzelne Glomerulusepithelzellen zur Nekrose bringen, oder die Wandung der Gefässschlingen an einzelnen Stellen krank machen! Dann ist eine Lücke geschaffen, durch welche aus dem Glomerulusknäuel Mikroorganismen, besonders deren Sporen, bequem in die Harnwege gelangen können. Die Niere ist nun allerdings schon pathologisch verändert, aber diese Veränderung ist so minim, dass Niemand sie nachweisen kann.

Für die Annahme, dass wirklich eine Läsion der Epithelzellen nöthig sei, damit die Pilze in den Harn gelangen können, spricht der Umstand sehr, dass die Bacillen immer einige Zeit

brauchen, bis sie im Harne sich nachweisen lassen. In 2 bis 4 Stunden kann hie und da eine flache Epithelzelle an den Glomerulis gelockert sein. Zu einer Nephritis oder gar einem Nierenabscess braucht es dann gar nicht zu kommen, die Bacillen werden meistens so rasch fortgeschwemmt, dass sie in die Zellen nicht eindringen können. Wenn aber eine gewisse Zahl von Glomeruli lädirt ist, so muss Albuminurie auftreten; und in der That kommt diese ja bei vielen schweren Infectionen vor, ohne dass man gerade eine Nierenentzündung diagnosticiren kann.

Gegen die Annahme, dass eine pathologische Veränderung der Niere nöthig sei, spricht aber das Mikroskop. Schon nach einer halben Stunde sind Farbstoffkörner bis in die Anfangstheile der Harnkanälchen vorgedrungen.

Das Wahrscheinlichste ist wohl, dass die Mikroorganismen schon durch die gesunde Niere durchdringen, dass sie aber erst dann in grösserer Menge im Harne erscheinen, wenn sie die Glomeruli theilweise krank gemacht haben.

Ich glaube hier einen schönen Beweis der „Zweckmässigkeit“ in dem thierischen Organismus zu haben. Die Epithelzellen erliegen theilweise dem schädlichen Einflusse der Krankheitserreger; aber dadurch, dass sie ihnen erliegen, dass sie absterben, eröffnen sie die Schleussen, durch welche die gefährlichen Mikroparasiten entfernt werden können, bevor sie den Organismus ihres Wirthes zu schwer zu schädigen vermochten.

Wenn man nun zugiebt, dass Bakterien durch die Nieren aus dem Körper entfernt werden, so wird man wenigstens in der Theorie mir im Folgenden beistimmen: Bei allen mikroparasitären Krankheiten, bei welchen Pilze im Blute vorhanden sind, soll man, wenn nicht bestimmte Indicationen dagegen sprechen, durch Verabreichung von grösseren Flüssigkeitsmengen, eventuell sogar durch Diuretica, die Harnausscheidung zu heben suchen. Man wird dadurch erstens erreichen, dass die chemischen Gifte, welche von den Bakterien producirt werden, rascher den Körper verlassen; zweitens werden die Pilze selber immer fortgeschafft werden, so dass sie sich wenigstens nicht bis ins Ungeheure vermehren können; drittens wird eine Erhöhung der Diurese

auch den Nieren selbst zu Statten kommen, weil dann die Mikroorganismen in denselben sich weniger leicht festsetzen können.

Dass diese Theorie sich in der Praxis anwenden lässt, scheint mir zum Mindesten zweifelhaft; es würde sich aber vielleicht doch lohnen, etwa bei einer septischen Vergiftung den Versuch zu machen.

Vom hygienischen Standpunkte aus möchte ich endlich den Satz aufstellen:

Bei den meisten ansteckenden Krankheiten mit allgemeiner Infection muss auch der Harn die Ansteckungskeime enthalten.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Dr. Fütterer für seine gütige Unterstützung und Ueberwachung meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich meinem lieben Freunde Herrn Dr. Emil Jost aus Graubünden für die grosse Güte, mit welcher er mich bei meinen zeitraubenden Versuchen unterstützte und bei den stundenlangen Beobachtungen ablöste.
