

Ueber einen Fall von Albumosurie.

Von

Huppert.

(Der Redaction zugegangen am 16. November 1896.)

Von typischer Albumosurie sind bis jetzt nur vier Fälle beschrieben worden, der erste 1848 und 1851 von H. Bence Jones und W. Mac Intyre, ein Fall 1883 von Kühne, ferner 1889 einer von Kahler und mir und der letzte von Ribbink 1892 in Amsterdam¹⁾. Mir ist ausserdem bekannt, dass vor der Mittheilung von Kühne an zwei verschiedenen Orten Harn zur Beobachtung kam, der sich beim Kochen verhielt wie albumosehaltiger; damals waren aber die Angaben von Bence Jones vergessen, und man wusste nicht, womit man es zu thun hatte.

In den drei ersten Fällen bestand Knochenerweichung, als deren Ursache Kahler für seinen Fall multiples Myxom bezeichnete. In dem Fall von Ribbink waren während des Lebens keine Anzeigen einer Knochenerkrankung vorhanden, bei der Section erwiesen sich aber nach dem Bericht von Zeehuisen die Knochen als hochgradig brüchig, und an Stelle des Knochenmarks fand sich eine rothe gelatinöse Masse; ausserdem waren im Bindegewebe, in den Muskeln, am Periost, an den serösen Häuten (Magen, Darm, Pleura) zahlreiche stecknadelkopf- bis faustgrosse Geschwülste von trockener und derber Beschaffenheit und gelblich weisser Farbe vorhanden, von denen die oberflächlich liegenden grösseren schon

¹⁾ Dazu kommt noch als fünfter Fall der von Matthes, von dem ich erst nach Abgang des Manuskripts an die Redaction Kenntniss erhielt.

während des Lebens wahrgenommen wurden. Sie sind leider nicht mikroskopisch untersucht worden und es lässt sich darum keineswegs mit Sicherheit erkennen, welcher Art diese Geschwülste gewesen seien:

Der Fall, über welchen ich hier berichte, ist von Byrom-Bramwell als Arzt und von Noël Paton¹⁾ als Chemiker beobachtet, aber von ihnen nicht als Albumosurie erkannt worden. Er bietet in mehrfacher Hinsicht ein ungewöhnliches Interesse dar und verdient nicht bloss der Seltenheit der Erkrankung wegen in weiteren Kreisen bekannt zu werden, als bis jetzt geschehen ist und nach dem Ort der Veröffentlichung möglich war.

Ich gebe zunächst einen alles Wesentliche enthaltenden Auszug aus der Krankengeschichte von Byrom-Bramwell. Ein 47 Jahre alter Mann hatte Mitte August 1890 einen leichten Anfall von Lumbago und Hämorrhoiden, wie er meinte in Folge einer leichten Erkältung. Bei dieser Gelegenheit fand ein Arzt enorm viel Eiweiss im Harn des Kranken. Die Lumbago verging in einigen Tagen.

Anfang September stellte sich der Patient bei vollständigem Wohlbefinden Byrom-Bramwell vor. Der Kranke hat in seiner Jugend Drüsenabscesse am Halse gehabt, war aber seitdem vollkommen gesund. Keine Syphilis. Ist starker Raucher und hat eine Zeit lang getrunken. Seit einem halben Jahre fühlte er sich etwas matt und war etwas magerer und blasser geworden. Die physikalische Untersuchung erwies alle Organe als gesund. Das einzig Auffällige war der ganz ungewöhnlich starke Eiweissgehalt des Harns, der bei längerer Beobachtung meist 2—3% betrug, mit Schwankungen zwischen 1,5—7,5% (nach Esbach und auch nach Wägungen von Noël Paton). Er erstarrte beim Kochen fast in ganzer Masse. Cylinder und Epithelien fanden sich in dem geringen schleimigen Sedimente nicht vor. Der Harn reagirte sauer und besass eine hohe Dichte (einmal wird 1,031 angegeben). Die Tagesmenge Harn betrug 50 Unzen (1,4 Ltr.), war also nicht vermindert.

Patient verbrachte den folgenden Winter in Egypten und Palestina, und zog sich dort eine schwere Diarrhœe zu, die auch nach seiner Heimkehr noch bestand. Am 9. Juni 1891 war er (wohl deshalb) schwer krank, erholte sich aber sehr bald und war am 22. Juni gesund. Am 1. Januar 1892 Erkrankung an Influenza mit doppelseitiger Pneumonie, Tod am 7. Januar.

¹⁾ Byrom-Bramwell und D. Noël Paton, On a Crystalline Globulin occurring in Human Urine. Reports from the Laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh, Vol. 4, p. 47, 1892.

Die Section konnte nur unter erschwerenden Umständen und dabei nur theilweise und nur flüchtig vorgenommen werden. Beide Nieren vergrößert, ihr Gewicht wurde auf $5\frac{1}{2}$ Unzen (170 gr.) geschätzt, keine auffällige makroskopische Veränderung an denselben, die Oberfläche glatt, die Kapsel leicht abziehbar, das Gewebe etwas blasser als normal; bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren ergab sich schwache Cirrhose, die Tubuli und das Epithel gesund; keine fettige oder wachsartige Entartung. Die Leber war intensiv fettig und schwach cirrhotisch.

Es ist ohne Weiteres klar, dass es sich trotz des enormen Gehaltes des Harns an Eiweiss bei normaler Harnmenge, der Abwesenheit von Cylindern im Harn und der Unversehrtheit der Nieren nicht um eine Nephritis gehandelt haben kann.

Weiteren wichtigen Aufschluss gewährt die Untersuchung des Harns. Bei der Coagulation verhielt er sich eigenthümlich und ganz anders als gewöhnlicher eiweisshaltiger Harn: es trat beim Erwärmen erst eine milchige Trübung ein und dann folgte plötzlich die Abscheidung einer fasrigen, fibrinähnlichen, klebenden, dehnbaren und elastischen Masse.

Die hervorragende Bedeutung des Falles liegt aber darin, dass der Harn beim Aufbewahren in der Regel den in ihm enthaltenen Eiweisskörper krystallinisch abschied, manchmal schon nach 1—2 Tagen, manchmal erst nach Wochen und Monaten. Das entstandene krystallinische Sediment machte bei der ersten Wahrnehmung desselben $\frac{1}{5}$ des Harnvolumens aus. Nach der Untersuchung von Noël Paton konnte der Eiweisskörper auch ausserhalb des Harns zur Krystallisation gebracht werden. Dazu wurde der frische Harn mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulphatlösung vermischt, der entstandene Niederschlag mit halbgesättigter Ammonsulphatlösung gewaschen und in einem Pergamentschlauch nach Zusatz von etwas Thymol erst 3 Tage gegen fliessendes Wasser, dann noch 48 Stunden gegen öft gewechseltes destillirtes Wasser dialysirt. Der krystallinische Niederschlag, welcher sich dabei abgeschieden hatte, wurde dann noch durch Decantiren mit destillirtem Wasser von noch gelöstem Eiweiss und vom Sulphat befreit. Die Krystalle, welche sich von selbst aus dem Harn abgeschieden hatten, wurden durch mehrtägige Dialyse gegen fliessendes Wasser

und durch Decantiren mit destillirtem Wasser gereinigt. Nach den vorliegenden Analysen scheint der Harn nur diesen einen Eiweisskörper enthalten zu haben.

Beiderlei Krystalle waren gleich. Nach der dem Original beigegebenen Abbildung bestanden die Krystalle aus langen schmalen Tafeln mit zweiflächiger, ungleich langer stumpfwinkliger Zuspitzung, ähnlich den meisten Krystallen des Sauerstoff-Hämoglobins. Nur waren die Krystalle aus dem Harn farblos. Aus ihren Lösungen (Harn) schieden sie sich in kugligen Aggregaten höchstens von Stecknadelkopfgrösse aus. Sie erwiesen sich als unlöslich in kaltem und heissem Wasser, sowie in Alkohol, löslich dagegen in verdünnten Neutralsalzlösungen, ferner in Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure) und in Alkalihydraten (Kalilauge, Ammoniak); beim Verdunsten der ammoniakalischen Lösung traten die Krystalle manchmal wieder auf. Sie gaben die Xanthoproteinreaction und die Liebermann'sche Eiweissreaction; beim Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure färbten sie sich roth. Beim Erhitzen entwickelten sie den Geruch nach verbrannten Federn.

In Bezug auf ihre Löslichkeit in Neutralsalzen wurde noch ermittelt, dass sich die Krystalle nicht lösten in gesättigter Chlornatriumlösung, aber in verdünnterer, nicht in 100procentiger Magnesiumsulphatlösung, aber in 93procentiger, theilweise in 16procentiger Ammonsulphatlösung, vollständig aber in verdünnterer.

Durch diese Löslichkeitsverhältnisse erscheint die Fähigkeit der Substanz bedingt, sich aus dem Harn krystallinisch abzuscheiden. Die Krystalle traten nur dann auf, wenn der Harn seine saure Reaction beibehielt; wurde er beim Aufbewahren ammoniakalisch, was übrigens nur auffallend selten geschah, so blieben die Krystalle aus. Dass sie sich überhaupt bildeten, wird darauf bezogen, dass neben dem Eiweisskörper relativ wenig Salze im Harn zugegen waren. So wurde einmal der Salzgehalt zu nur 1,475% bestimmt.

Es wurde ferner der Coagulationspunkt des Eiweisskörpers ermittelt. Beim Harn begann die Coagulation bei

59—60° und war bei 62° vollendet. Die Lösung der reinen Krystalle in Neutralsalzlösungen coagulirte, je nach Art des Salzes, bei 56—59°.

Die Krystalle sind von Murray analysirt worden. 0,965 gr. Substanz hinterliess beim Verbrennen eine unwägbare Menge Asche. Bei 110° verloren die Krystalle 6,01 und 6,6% an Gewicht. Bei der Verbrennung gaben sie im Mittel zweier gut stimmender Analysen 51,89% C, 6,88 H, 16,06 N, 1,24 S und 23,93% O. Phosphor enthielten sie nicht.

Nach seinen Löslichkeitsverhältnissen gehört der krystallisirende Eiweisskörper zweifellos zur Gruppe der Globuline: näher bestimmt wird er zunächst durch seinen Coagulationspunkt. Die schottischen Gelehrten denken dabei an das Myosinogen (Myosin), das Fibrinogen und das Leberglobulin von Halliburton, finden aber selbst, dass die Eiweisssubstanz des Harns mit keinem dieser Körper identisch ist, und man muss ihnen darin Recht geben; denn der Coagulationspunkt des Myosins und des Fibrinogens liegt merklich tiefer als der des Eiweisskörpers aus dem Harn, und das Leberglobulin von Halliburton ist ein Nucleoalbumin und als solches phosphorhaltig, was die fragliche Substanz nicht ist.

Es lässt sich aber doch noch etwas Genaueres darüber ermitteln, mit welchem Globulin man es zu thun hat. Der Coagulationspunkt des krystallisirenden Eiweisskörpers fällt nämlich genau zusammen mit dem der Heteroalbumose, und das allein berechtigt unter den gegebenen Umständen, ihn für identisch mit Heteroalbumose zu halten. Es könnte auffällig erscheinen, dass die englischen Autoren nicht selbst die Heteroalbumose zu dem Vergleich herangezogen haben, aber diese Unterlassung ist begreiflich und darum auch entschuldbar. Wiewohl nämlich die Heteroalbumose nach ihren Löslichkeitsverhältnissen zweifellos den Globulinen beigezählt werden muss, pflegen die Lehrbücher sie nicht mit bei diesen anzuführen, sondern bei den Verdauungsproducten der Eiweisssubstanzen abzuhandeln; es wird dabei das analytische Eintheilungsprincip, welches zur Aufstellung der Gruppe der Globuline geführt hat, verlassen und die Heteroalbumose in Be-

folgung eines anderen Grundsatzes anderswo untergebracht. Diese Inconsequenz hat unsere Berichterstatter den rechten Weg zur Erkennung des fraglichen Eiweisskörpers verfehlen lassen.

Die Albumose aus dem Harn ist, ausser von Murray in dem vorliegenden Fall, auch von Bence Jones und von Kühne¹⁾ analysirt worden, und es fragt sich nun, was aus diesen Analysen in der Identitätsfrage geschlossen werden kann. Bence Jones fällte den Harn mit Alkohol, wusch den Niederschlag mit Alkohol und mit Aether und trocknete ihn im Vacuum; die Substanz war also nur in unzulänglicher Weise gereinigt worden, was auch darin seinen Ausdruck findet, dass sie 2,90% Asche lieferte. Kühne dagegen löste den Eiweisskörper in Lauge oder Säure und fällte ihn aus der Lösung durch Neutralisiren. In beiden Fällen ist die Albumose sowohl von Bence Jones als von Kühne amorph erhalten worden. Wiewohl auch das Präparat von Kühne nicht als völlig rein betrachtet werden kann, denn es enthielt noch 0,31—1,28% Mineralsubstanz, so ist doch ein Vergleich der Analysenresultate mit denen von Murray lehrreich.

Es wurde gefunden in Procenten von

	Murray. Mittel.	Kühne. Mittel.	Bence Jones. Mittel.	
C	51,89	52,13	51,50—52,29	52,05
H	6,88	6,83	6,97—7,17	7,09
N	16,06	16,55	14,81—15,24	15,03
S	1,24	—	1,03—1,36	1,16

Kühne wies auch Schwefel nach, Bence Jones bestimmte ausserdem noch 0,20% P; der Phosphorgehalt des Präparates von Bence Jones rührt offenbar von mitgefälltem Harnsalz her. Bei Bence Jones stimmen die für den Stickstoff gefundenen Werthe schlecht zu denen der anderen Analytiker, aber auch schlecht unter einander. Sieht man davon ab, so ergibt sich zwischen den verschiedenen Analysen eine Uebereinstimmung, wie sie auch sonst bei der Analyse ein und desselben Eiweisskörpers, aber verschiedener Darstellungs-

¹⁾ H. Bence Jones, Philosophical Transactions 1848, I, S. 59.
Kühne, Zeitschrift für Biologie, Bd. 19, S. 222.

weise wahrgenommen wird. Man kann hierin mit Recht einen weiteren Beweis für die Identität des krystallisirten Eiweisskörpers mit der Heteroalbumose erblicken.

Aus der gleichen Zusammensetzung dieser Harnalbumosen lässt sich aber weiter auf die Bildung derselben aus dem gleichen Eiweissmaterial schliessen; denn die bei der Verdauung gebildeten Heteroalbumosen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung je nach dem Eiweisskörper, aus welchem sie hervorgegangen sind.

Wegen der Krystallisationsfähigkeit der Harnalbumose ist der Fall von Byrom-Bramwell und Noël Paton ein Unicum und in chemischer Hinsicht ausserordentlich werthvoll. Er ist aber auch in pathologischer Hinsicht von grosser Wichtigkeit. Die vier älteren Fälle gingen mit einer unzweifelhaften Erkrankung der Knochen einher; in dem schottischen Fall bestand eine starke Albuminurie wenigstens nahezu 1¹/₂ Jahr und doch war keine Spur einer Knochenerkrankung nachweisbar; die Lumbago, welche sich allenfalls auf eine solche beziehen liesse, bestand nur ganz kurze Zeit. Dennoch deutet der Ursprung der Harnalbumose aus ein und demselben Eiweisskörper auf eine Gleichartigkeit des Processes hin. Man könnte dabei daran denken, dass eine Erkrankung des Knochenmarks das Primäre und Wesentliche des Processes darstelle und die Knochensubstanz erst in vorgeschrittenen Fällen in Mitleidenschaft gezogen werde. Das ist aber nicht mehr als eine blosse Vermuthung.

Durch den vorliegenden Fall ist das Wesen der typischen Albumosurie keineswegs klarer geworden; aber zahlreichere Beobachtungen werden auch hier zu einem besseren Verständniss dieser Anomalie führen. Mir ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Albumosurie wohl öfter vorkommt, als es scheint, aber nicht erkannt wird. Wie leicht es ist, eine Albumosurie trotz ihrer aufdringlichen Erscheinungen zu übersehen, lehrt dieser Fall. Nicht immer ist der Harn bei Albumosurie reich an Eiweiss; aber ein auffällig starker Eiweissgehalt sollte immer den Verdacht erwecken, dass es sich um etwas Anderes handelt, als um eine gewöhnliche Albuminurie.

Neben den Eiweissreactionen, und auch ohne dieselben, kann die unschwer ausführbare Bestimmung der Temperatur, bei welcher der im Harn enthaltene Eiweisskörper coagulirt, leicht und sicher zu einer Unterscheidung der Heteroalbumose vom gewöhnlichen Harneiweiss führen.

Es ist in wissenschaftlichen Zeitschriften nicht Gebräuch, Beobachtungen Anderer ausführlich zu wiederholen. Meine selbstständige Deutung des Befundes und die Wichtigkeit der Sache wird aber eine Ausnahme gerechtfertigt erscheinen lassen.