

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Hamburg  
[Direktor Prof. Dr. Schottmüller].)

## Zur Nephrolithiasis infolge von Cystinurie mit eigenartiger Infektion der Harnwege (Bac. lactophiles).

Von

Prof. H. Schottmüller.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. September 1923.)

Zu einer der seltensten Stoffwechselerkrankungen gehört die *Cystinurie*. Im ganzen dürften wenig mehr als 175 Fälle dieser Krankheit bekanntgegeben sein, viel kleiner noch ist die Zahl von Erkrankungen, bei denen das durch die Nieren ausgeschiedene Cystin zu einer Steinbildung geführt hat.

Es kann hier davon Abstand genommen werden, auf die Theorien früherer Autoren bezüglich der vorliegenden Stoffwechselanomalie einzugehen. Es sei hier nur angedeutet, daß die wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiet von *H. Moreigne*, *L. Spiegel*, *K. A. H. Mörner*, *Charles E. Simon* und namentlich von *A. Loewy* und *C. Neuberg* stammen. Eine ausführliche Bearbeitung hat die in Rede stehende Erkrankung von *Umber*<sup>1)</sup>, *Ludwig Frankenthal*<sup>2)</sup> und *Max Jacoby*<sup>3)</sup> gefunden.

Wir hatten Gelegenheit, eine Kranke zu beobachten, bei der es in beiden Nierenbecken und in den Nierenkelchen zur Bildung einer großen Zahl kleinerer und größter Cystinsteine gekommen war, so daß dadurch die Nierenfunktion schwer geschädigt war. Außer diesem seltenen Befund war noch eine höchst eigenartige Infektion der Harnwege hinzugetreten. Diese Gründe veranlassen mich, hier eine Schilderung des Krankheitsverlaufes zu geben.

Die 26jährige Frau M. A. gibt an, früher immer gesund gewesen zu sein, will nur im Mai 1916 Masern durchgemacht und im Mai 1917 an derselben Erkrankung noch einmal gelitten haben (!). Dann erkrankte sie wieder plötzlich am Karfreitag (April) 1922 mit Übelkeit und großer Mattigkeit. Am nächsten Tage zeigte sich der Körper mit einem universellen *Urticaria-Exanthem* bedeckt. Es sei der Kürze

<sup>1)</sup> *Umber*, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl., 1914.

<sup>2)</sup> *Ludwig Frankenthal*, D. Ztschr. f. Chir. 1914. **13**,

<sup>3)</sup> *Max Jacoby*, Berliner Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 19.

halber schon hier die Vermutung geäußert, daß die wiederholten Exantheme als anaphylaktische Erscheinung, entweder durch die Cystinurie oder durch die Infektion bedingt, gedeutet werden können. Zu gleicher Zeit wurde Eiweiß im Urin nachgewiesen. Im Herbst desselben Jahres stellten sich Schmerzen im Unterleib ein, die von dem behandelnden Arzt auf eine Adnexerkrankung zurückgeführt wurden. *Beschwerden beim Harnlassen sind niemals vorhanden gewesen, ebenso wenig irgendwelche Empfindungen in der Nierengegend.* Im Urin damals  $\frac{1}{2}$ —1% Eiweiß, mikroskopisch Leukocyten. Anfang August trat die Patientin in unsere Behandlung.

Es handelte sich um eine grazile, leidlich gut genährte Frau, die besondere Krankheitserscheinungen, abgesehen von dem pathologischen Befund im Harn, nicht darbot. Namentlich ergab die Untersuchung des Herzens einen normalen Befund (keine Vergrößerung). *Der Blutdruck zeigte sich niemals erhöht (120 Hg.)* Der Harn war hellgelb, diffus getrübt, das spezifische Gewicht 1015, die Reaktion alkalisch. Es bestand ausgesprochene *Nykturie*. Im Sediment reichlich Leukocyten, spärlich Epithelien, kein Blut, keine Zylinder. *Im gefärbten Präparat des Harnsedimentes fanden sich intra- und extracellulär gelegene, unbewegliche, gramnegative Stäbchen.* Nachdem der Urin einige Stunden gestanden hatte, bildete sich ganz regelmäßig, so oft diese Untersuchung vorgenommen wurde, am Boden des Gefäßes ein zäh-schleimiges Sediment, während die Flüssigkeitssäule darüber fast vollkommen klar erschien. Niemals konnten Krystalle irgendwelcher Art im Sediment nachgewiesen werden, insbesondere *keine Cystinkrystalle*. Über das Resultat der bakteriologischen Untersuchung des Urins wird weiter unten näher berichtet. Der Reststickstoff war nicht erhöht, er betrug 0,036 g.

Die Funktionsprüfung ergab folgendes: Beim Wasserversuch ( $1\frac{1}{2}$  Liter) betrug die höchst ausgeschiedene Harnmenge 215 ccm nach der 2. und 3. Stunde, die Gesamttagesmenge 1200 ccm, in der folgenden Nacht 800 ccm. Das spez. Gewicht der Tagesportion und der Nachtmenge schwankte zwischen 1004 und 1006, war also *sehr niedrig fixiert*. Beim Durstversuch (300 ccm Wasser) wurden 800 ccm am Tage, 1000 (!) ccm in der Nacht ausgeschieden, die Einzelportionen betrugen 40 ccm; das spez. Gewicht dieser Mengen schwankte zwischen 1008 und 1012, betrug meist 1010. Es handelte sich also um eine hochgradige *Hypothenurie*, *Isostenurie* und *Nykturie*. Am Tage des Durstversuches klagte die Patientin über sehr heftige Kopfschmerzen.

Die Kryoskopie ergab normalen Befund:  $\Delta = -0,58$ .

Cystoskopie: Harnblasenschleimhaut leicht gerötet, geringe Follikelschwellung. Der Ureterenharn zeigt dieselbe Farbe wie der der Blase, wasserhell, aber getrübt, enthält massenhaft Leukocyten und Bak-

terien, wie sie im Sediment der Blase festgestellt waren. 40 Min. nach der Carmininjektion sind die aus beiden Ureteren entleerten Harnmengen noch nicht blaugefärbt (!).

Röntgenbefund beider Nieren: Ausgedehnte Konkrementbildung in

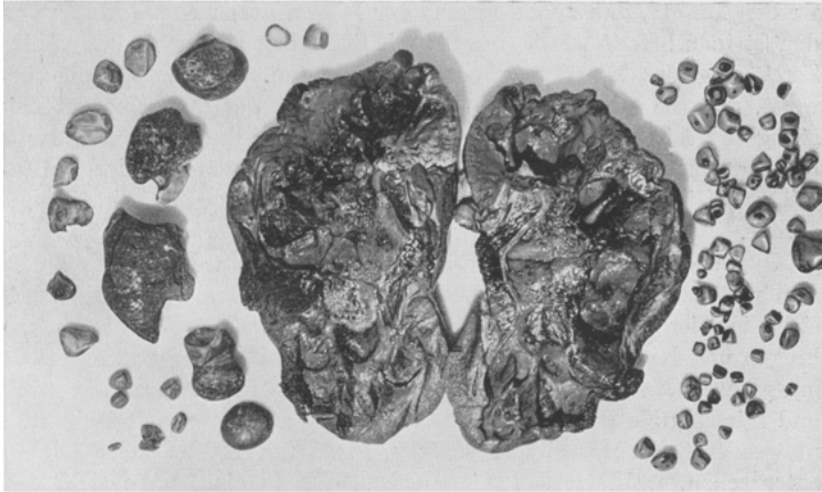


Abb. 1. Rechte Niere (autoptischer Befund). Die Steine waren operativ entfernt worden. Der [größte, amboßförmige Stein füllte das Nierenbecken aus.

beiden Nierenbecken (s. Abb. 3).

Es bestand also eine schwere Schädigung der Nierenfunktion. Sie war hervorgerufen durch die im sackartig erweiterten Nierenbecken und in den ausgedehnten Nierenkelchen beiderseits lagernden zahlreichen Steine, wodurch offenbar ein erheblicher Schwund des Nierengewebes bedingt war. Demgegenüber war erstaunlich, wie wenig das Allgemeinbefinden im Laufe der folgenden Wochen gestört war, hatten doch nur bei Beginn der Erkrankung im April verhältnismäßig geringfügige, durch eine Salpingitis



Abb. 2. Linke Niere (autoptischer Befund). Das Nierenbecken ist durch einen großen amboßförmigen Stein ausgefüllt wie rechterseits.

bedingte Beschwerden vorübergehend bestanden. Bemerkenswert ist, was den Ausfall der Funktionsprüfung anlangt, die Tatsache, daß trotz schwerer Störung der *kryoskopische Befund* normal war. Man erkennt

daraus, wieviel wertvoller für die Entscheidung der Nierenarbeit der Ausfall des Wasser- und Durstversuches ist, da die Kryoskopie noch normale Zahlen geben kann auch bei schwer veränderter Niere.

Es erhob sich nun angesichts der schweren Störung in der Harnausscheidung die Frage, ob das Leben der Patientin dadurch verlängert werden könnte, daß zunächst eine der Nieren durch Nephrotomie von den Steinen befreit würde, um die mit Sicherheit zu erwartende völlige Zerstörung des Nierengewebes hintanzuhalten. Wir waren uns bewußt, daß die Operation als solche angesichts der mangelhaften Leistung der Nieren allerdings auch ein großes Risiko darstellte. Nach eingehenden Erwägungen mit Dr. *Brütt*, Sekundärarzt der chirurgischen Klinik, wurde der Patientin der Vorschlag zur Operation gemacht.

Operation (Dr. *Brütt*): Freilegung der rechten Niere. Nachdem durch den Sektionsschnitt das Nierenbecken freigelegt war, zeigte sich die Nierensubstanz in der Tat außerordentlich reduziert, Nierenbecken und Nierenkelche stark erweitert und voller Steine. Es werden massenhaft Konkreme, deren Größe zwischen Kleinerbsengröße und Kirschgröße schwankt, entfernt. Im Nierenbecken sitzt ein walnußgroßer Stein mit einigen Zacken, die den verschiedenen Buchten entsprechen, während das Nierenparenchym in eine große Zahl von Buchten zerfällt, die mit verschieden großen Steinen ausgefüllt sind. Die Steine zeigten glatte Oberfläche und eine hellgelbe Farbe. Die chemische Untersuchung durch Prof. *Schumm* ergab, daß die Konkreme fast ausschließlich aus Cystin bestanden.

Die Patientin überstand zunächst den Eingriff befriedigend. Gegen Abend des Operationstages wurden 120 ccm blutiger Flüssigkeit mittels Katheter aus der Harnblase entfernt. In der Nacht stellte sich erstmalig Erbrechen ein, welches sich dann häufig wiederholte; Puls gut gefüllt, frequent, regelmäßig. Am nächsten Tage wiederholtes Erbrechen. Aus der Harnblase werden wiederum nur 80 ccm einer blutigen Flüssigkeit entfernt, sonst wird Harn aus der Blase nicht entleert, ebensowenig ist eine Sekretion aus der Wundhöhle zu beobachten. Erbrechen nimmt zu, Puls wird klein und frequent, Sensorium ist noch immer klar. Unter Zunahme des Brechreizes und der Pulsfrequenz tritt unter den Erscheinungen der Herzschwäche der Tod ein, nachdem durch Injektion von Coffein, Suprarenin, Strophanthin, Campher eine sehr augenfällige, wiederholte, aber immer nur vorübergehende Besserung der Herztätigkeit erzielt war.

Zweifelloos ist der Tod letzten Endes auf *Urämie* zurückzuführen. Sicherlich ist von der Gesamtmenge von 200 ccm Flüssigkeit, die in den 48 Stunden nach der Operation aus der Harnblase entleert sind, höchstens  $\frac{1}{3}$  Harn gewesen (Untersuchung durch Prof. *Schumm*).

In klinischer Beziehung bietet der Fall den ungewöhnlich seltenen Befund einer ausgedehnten Cystinsteinbildung, die sicherlich vor sehr geraumer Zeit, vermutlich in der Kindheit schon, begonnen hat und latent verlaufen ist. Über Cystinurie in der Familie der Patientin ist nichts bekannt. Die Diagnose auf Cystinsteine konnte auch nach Kenntnis des Röntgenbildes nicht gestellt werden, weil im Sediment niemals Cystinkrystalle vorhanden waren. Schon mit Rücksicht auf den gleich zu erwähnenden bakteriologischen Befund und den oben geschilderten schleimartigen Bodensatz, der uns immer als eigenartig aufgefallen ist, wurde das Harnsediment unzählige Male mikroskopiert.

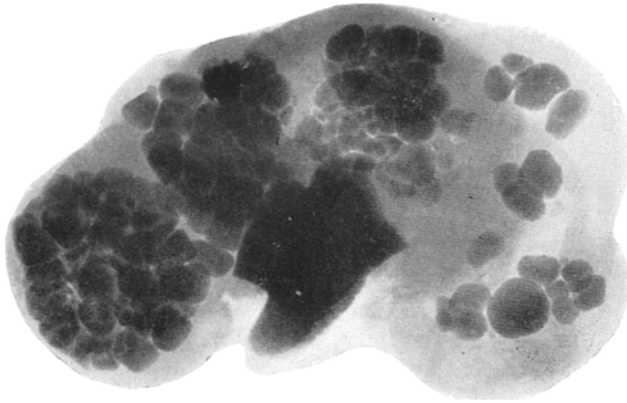


Abb. 3. Röntgenbild der Niere.

Eine Veranlassung, den Harn chemisch auf Cystin zu untersuchen, lag nicht vor, da es an jeder Andeutung für das Bestehen dieser eigenartigen Stoffwechselerkrankung fehlte.

Hervorzuheben ist hier wegen des allgemein klinischen Interesses die Tatsache, daß bei der Patientin, obwohl eine schwere Funktionsstörung (s. o.) der Niere vorlag (fixiertes spez. Gewicht, Hyposthenurie, Nykturie), der Blutdruck zu keiner Zeit während der Beobachtung *erhöht* war. Dieser Befund, der im Gegensatz steht zu dem Symptomenkomplex der Nephrosklerose, bei der die Hypertonie und Herzhypertrophie zu den regelmäßigen Begleiterscheinungen gehört, ist von uns mehrfach erhoben worden, wenn eine Schrumpfung des Nierengewebes durch Steine, Hydronephrose oder chronische Pyelitis hervorgerufen wurde. Der niedrige (normale) Blutdruck bei dieser Form der Nierenerkrankung dürfte der Regel entsprechen; wir glauben, daß anders lautende Urteile in der Literatur vielleicht dadurch zu erklären sind, daß bei derartigen Beobachtungen andere Umstände (Arteriosklerose oder dauernde Erhöhung des Reststickstoffes, die bei unserem

Fall nicht bestand) als Komplikation hinzugetreten sind und die Erhöhung des Blutdruckes bewirkt haben.

*Bakteriologischer Befund.* Wie schon erwähnt, zeigte das Urinsediment massenhaft Leukocyten. In dem gefärbten Präparat fanden sich in der Mehrzahl der Leukocyten kleine, kurze, gramnegativ gefärbte Stäbchen. Sie lagen zum Teil parallel nebeneinander, ihre Größe war verschieden, auch der Dickendurchmesser des einzelnen Stäbchens war nicht überall gleich. Bei der Färbung nach *Neisser* konnten Polkörperchen niemals gesehen werden. Neben den Zellen lagen einzelne Stäbchen, hier und da nebeneinander oder in kurzen Fällen angeordnet, zahlreich im Gesichtsfeld.

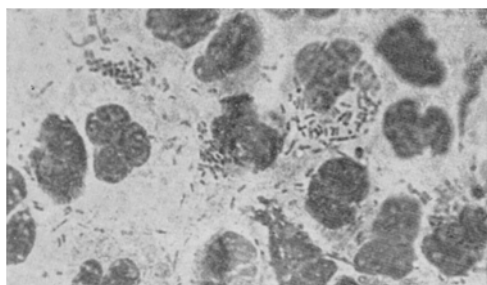


Abb. 4. Gefärbt. Präparat d. Harnsediments, *Bacillus lactophilus*. Zahlreiche intra- u. extracellulär gelagerte Stäbchen.

Außerordentlich überraschend war nun das Ergebnis der Kulturversuche. Weder bei aerober noch bei anaerober Züchtung in flüssigen oder festen Nährböden gelang es, die geschilderten Bacillen zu züchten. Auch auf der sonst für anspruchsvolle Bakterien so geeigneten Blutplatte

oder in bluthaltigen flüssigen Nährböden war Wachstum nicht zu erzielen. Erst als wir auch die *Milch* als Nährboden verwandten, zeigte sich, daß der fragliche *Bacillus* kultiviert werden konnte. Beschickten wir mit dem aus der Harnblase mittels Katheter entnommenen Urin Milchröhrchen, so zeigte sich durch die mikroskopische Untersuchung, daß nach etwa 2—3 Tagen eine Vermehrung der Keime zweifellos stattgefunden hatte. Des weiteren machte sich das Bakterienwachstum regelmäßig durch verändertes Aussehen der Milch bemerkbar. Es trat Gerinnung ein, im oberen Teil hellte sich die Flüssigkeit auf. Es gelang dann auch immer leicht, nachdem einmal eine Reinkultur gewonnen war, in vielen Generationen den Stamm fortzuzüchten. Im Tierversuch konnte eine Pathogenität nicht festgestellt werden.

Es ist mir nicht bekannt, daß bisher ein Bakterium, welches lediglich in Milch, im übrigen aber auf keinem anderen Nährboden zum Wachstum zu bringen ist, beschrieben worden ist. Aus diesem Grunde möchte ich glauben, daß der von uns hier geschilderte Krankheitskeim bisher unbekannt ist; ich möchte ihn bezeichnen als *Bacillus lactophilus*. Er dürfte mit Rücksicht auf seine morphologischen Eigentümlichkeiten zu den Coryne-Bakterien (Diphtheriebacillen) zu rechnen sein.

Wir erinnern uns allerdings, gelegentlich im mikroskopischen Präparat von Harnröhreneiter von Männern, die an einer sicher nicht

auf Gonorrhöe beruhenden Urethritis litten, Leukocyten gesehen zu haben, die Stäbchen enthielten, wie wir sie oben beschrieben haben. In derartigen Fällen ist es uns auch niemals gelungen, auf den gewöhnlichen Nährböden, einschließlich der Blutplatte, diese Bakterien zu züchten. Wir möchten die Vermutung aussprechen, daß es sich vielleicht in derartigen Fällen, die sich übrigens gegen therapeutische Eingriffe sehr resistent verhielten, um die hier eben beschriebene Bakterienart gehandelt hat. Damit dürfte der von uns beschriebene Bacillus auch allgemeines Interesse gewinnen.

Daß die Infektion der Harnwege durch den in Rede stehenden Bacillus in diesem Falle, wenn schon die das Krankheitsbild beherrschende Nierenschädigung durch die Cystinsteinbildung bedingt ist, auch ihrerseits zu einer Verschlimmerung des Krankheitsprozesses beigetragen hat,

dürfte nicht zu bezweifeln sein. Schon das stark eiterhaltige Sediment weist auf die pathogene Wirkung der Bakterien hin. Wie so oft bei chronischen Infektionen der Harnwege hat unsere Patientin, solange wir sie beobachteten, Fieber nicht dargeboten. Allerdings dürfte die vorliegende Infektion in keiner Beziehung zu der Steinbildung stehen. Sicherlich haben wohl die Steine viel länger schon bestanden als die Infektion und haben nur einen günstigen Boden für die Ansiedlung der Bakterien geschaffen.

Es ist mir eine besondere Freude, dem auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie wie der Bakteriologie in gleichem Maße so hochverdienten Forscher Herrn Prof. *Fraenkel* durch Schilderung einer in pathologisch-anatomischer und bakteriologischer Beziehung höchst seltenen und eigenartigen Beobachtung meine Verehrung an dieser Stelle ausdrücken zu dürfen.

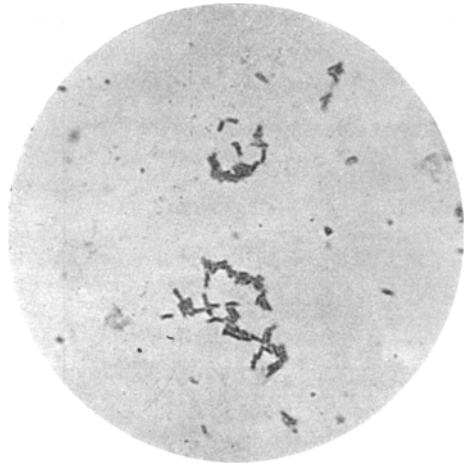


Abb. 5. Reinkultur in Milch.