

XXIV.**Zur Kenntniss der Cystinurie.**

Von Dr. Stadthagen, pract. Arzt in Berlin.

Im Juli 1882 hat Herr Dr. J. Israel in der Berliner Medicinischen Gesellschaft über einen Fall von Cystinurie und Cystinsteinbildung kurzen Bericht erstattet¹⁾). Ich hatte in jener Zeit gleichfalls Gelegenheit, den Patienten zu sehen und habe späterhin mehrmals Harnproben desselben durch gütige Vermittlung der Herren Dr. Israel und Med.-R. Dr. Cohn in Posen erhalten.

Meine Hoffnung, noch einem anderen Falle von Cystinurie zu begegnen, hat sich bisher nicht erfüllt. Gehört ja doch das Vorkommen von Cystin im menschlichen Harn zu den aller-seltensten Erscheinungen.

Ebstein hat bis zum Jahre 1882 nur 61 Fälle in der gesammten Literatur auffindén können und diese Zahl ist seitdem, soviel ich ermitteln konnte, nur um 1, den vorliegenden Fall, gestiegen. Unter diesen Umständen mag es gerechtfertigt erscheinen, wenn ich heute noch einmal auf den erwähnten Fall zurückkomme.

Ich recapitulire zunächst kurz die Krankengeschichte, wie ich sie im Juli 1882 aufgenommen habe.

Der zu jener Zeit 13½ Jahre alte Knabe stammt aus gesunder Familie; er selbst erfreute sich bis zum Jahre 1878 eines vollständigen Wohlbefindens. Nur ist zu erwähnen, dass so lange Pat. denken kann, er selten normal consistente Stühle, meist 2 - 3 fest- oder auch dünnbreiige Ausleerungen täglich hatte. Beschwerden irgend welcher Art hatte er dabei nicht. Auch waren die Fäces immer von normaler brauner Farbe.

Im Jahre 1878 stellten sich zuerst starke Schmerzen in der linken Lumbalgegend ein, die den Charakter von Nierenkoliken trugen und nachdem sie durch 5 Wochen sich häufig wiederholt hatten, durch Abgang eines kleinen Steinchens mit dem Harne endeten. Herr Prof. Salkowski erkannte in dem kleinen Concrement einen Cystinstein. Nach dieser Zeit

¹⁾ Verhandlungen der Berliner Medicinischen Gesellschaft. 1882. S. 209.

trat zunächst vollständiges Wohlbefinden ein. Doch dauerte die Ruhe nur einige Monate. Dann wurde abermals ein Steinchen mit dem Harn ausgepisst und hat seit dieser Zeit der Abgang von Concrementen in unregelmässigen Zwischenräumen von durchschnittlich 3—6 Monaten sich wiederholt. Mehrere dieser Concremente hatte Herr Med.-R. Cohn aus der Harnröhre künstlich extrahirt. Dem Abgang grösserer Steinchen gingen fast immer einige Wochen unbestimmte Schmerzen vorauf, die wie die oben erwähnten, in der linken Lumbalgegend ihren Ausgang nahmen und schliesslich deutlich den Charakter linksseitiger Nierenkoliken hatten. Mit dem Abgang der Steinchen endeten jedes Mal die Beschwerden. 1880 und 1881 war Pat. je 4 Wochen in Carlsbad. Nach den ersten Cur blieben die Kolik-anfälle 4 Monate, nach der zweiten 9 Monate lang aus. Doch war der Erfolg wohl nur ein scheinbarer, da der nächste abgehende Stein die bisherigen weit an Grösse übertraf. Der letzte grössere Stein, welcher im Mai 1882 zur Ausscheidung gelangte, klebte sich in die Harnröhre ein und wurde von Herrn Dr. J. Israel mittelst Urethrotomie entfernt. Seit dieser Zeit hat, wie mir der Vater mittheilt, der periodische Abgang von kleinen sand-förmigen Concrementen noch nicht aufgehört. Die letzten wurden im October 1884 entleert.

Stat. praes. Dem Alter ($13\frac{1}{2}$ Jahre) entsprechend grosser Knabe von etwas blasser Gesichtsfarbe, aber ziemlich gutem Kräftezustand. Panniculus etwas sparsam, Haut normal. Die objective Untersuchung ergiebt an allen Organen (speciell auch der Leber) durchaus normale Verhältnisse. Kein Icterus. Zunge rein. Appetit gut. Täglich mehrere z. Th. feste, z. Th. festbreiige, nicht zu reichliche Stühle von gelb- bis dunkelbrauner Farbe. Der Harn (welchér erst einige Zeit nach Heilung der durch die Urethrotomie geschaffenen Wunde untersucht wurde) war schwach sauer, von grünlich-gelber Farbe, (durch Schleimgehalt) leicht wolzig getrübt. Die Menge schwankt von 800—1200, das specifische Gewicht von 1016—1024. Eiweiss war nicht vorhanden. Beim Stehen bildete sich regelmässig ein Sediment, in dem sich ausser vereinzelten Epithelien der harnleitenden Wege sechs-seitige farblose Tafeln verschiedener Grösse, theils vereinzelt, theils auch in Gruppen vorfanden. Meist waren daneben reichliche Krystalle von oxalsaurem Kalk (in Ammoniak und Essigsäure unlösliche Briefcouverts; ihr Vorhandensein ist durch die schwach saure Beschaffenheit des Harns wohl genügend erklärt). Die Tafeln sind in Salzsäure und Ammoniak leicht löslich; unlöslich dagegen in Essigsäure und kohlensaurem Ammoniak. Hin und wieder fanden sich neben den Tafeln auch sechseckige Prismen, die das gleiche chemische Verhalten zeigten. Nur bisweilen in ganz frischem Harn fehlten diese Formelemente; säuerte man aber mit Essigsäure an, so waren sicher die Niederschläge binnen Kurzem zu finden. Sowohl das Sediment als auch der davon abfiltrirte Harn gaben mit Natronlauge und Bleihydratlösung gekocht reichlich Schwefelmetall.

Die innerhalb 4 Jahren gesammelten Steinchen sind theils rundlich, theils auch sehr unregelmässig gestaltet, von Hirsekorn- bis Erbsengrösse,

nur der von Herrn Dr. Israel künstlich entfernte, sehr spitze Stein, der die Harnröhre perforirt hatte, erreicht die Grösse einer Kaffeebohne. Ihre Oberfläche ist von weissgelber bis hellbrauner Farbe, etwas uneben; auf dem Durchschnitt zeigen die Concremente keine Schichtung, wohl aber krystallinisches Gefüge, und hellgelbe oft auch ganz weisse Farbe. Ihre Consistenz ist etwas grösser als dies meist von Steinen dieser Sorte angegeben wird; keinesfalls sind sie „weich und zerreiblich“.

Ein grösseres Steinchen, das untersucht wurde, gab folgendes Resultat. Es löst sich in verdünnter Salzsäure nahezu vollständig mit leicht gelbgrüner Farbe, nur ein minimaler eiweissartiger Rückstand hinterbleibt, der keine Murexidreaction giebt. Die salzaure Lösung wird mit Ammoniak übersättigt; nach längerem Stehen sind eine Anzahl gelblichweisser Flocken in der im Wesentlichen klaren Flüssigkeit suspendirt. Die Flocken werden auf aschefreiem (vorher sorgfältig mit Salpetersäure ausgezogenem) Filter gesammelt. Sie sind in Salzsäure vollständig löslich und bestehen lediglich aus phosphorsaurem Eisenoxyd. Calcium ist nicht nachweisbar. Das ammoniakalische Filtrat giebt mit Silberlösung keine Fällung (kein Xanthin). Ein anderes kleines Steinchen wird in Ammoniak gelöst und dieser langsam verdunstet. Unter dem Mikroskop zeigen sich fast ausschliesslich regelmässige sechsseitige Tafeln neben geringen Mengen schleimiger Substanz. Es enthalten also die Steine fast reines Cystin, ein wenig Schleim (als Bindemittel) und Spuren von Farbstoff und phosphorsaurem Eisenoxyd.

Mikroskopisch sind die Steinchen aus den allermannichfachsten Formen¹⁾ zusammengesetzt. Zunächst sechsseitige Tafeln verschiedenster Grösse, vereinzelt oder in Geschieben. Meist sind die Sechsecke regelmässige Figuren mit gleichen Seiten und Winkeln, häufig aber sind auch 2 Seiten grösser oder kleiner als die 4 anderen. Grössere Sechsecke sind oft selbst wieder aus kleineren mosaikartig zusammengesetzt. Diese Tafeln sind jedoch keineswegs die häufigsten Formen, es finden sich daneben sechsseitige, rhomboedrische und rechtwinklige Prismen, quadratische und rechtwinklige Platten mit abgestumpften Enden, radiär gestreifte Kugeln und amorphe Massen. (Letztere scheinen da zu entstehen, wo das Cystin Verunreinigungen enthält, während ich gleich Mandl und Niemann fand, dass nach dem Erhitzen das Cystin besonders gern die Kugelform annimmt. Vielleicht bedeutet dieselbe beginnenden Zerfall. Sechsseitige Tafeln traf ich besonders dann, wenn das Cystin langsam wie z. B. beim Verdunsten salzsaurer Lösungen ausfällt.)

Da bekanntlich das Cystin stark linksseitige Circumpolarisation zeigt, so interessirte es mich, den Harn auf sein Drehungsvermögen zu prüfen. Der frisch entleerte Harn filtrirt zeigt im

¹⁾ Die meisten Krystallformen des sehr polymorphen Cystins sind genau von Robin und Verdeil beschrieben (*Traité de la chimie anatomique et physiologique*. 1853. II.). Niemann (Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. Bd. 18. S. 232 n. ff.) hat Messungen der Winkel angegeben.

Wild'schen Polaristrobometer in 1 dm langem Rohre eine Ablenkung von $-6'$ bis $-8'$ bei gewöhnlichem Lampenlicht. Eine Probe desselben Harns wird mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, vom Niederschlage abfiltrirt; das Filtrat auf das frühere Volumen gebracht (wenn nöthig, durch Abdampfen bei gelinder Temperatur). Die Ablenkung, welche ich nun im Polaristrobometer fand, betrug im ersten Falle $-2'$, im anderen $-3'$ ¹⁾.

Ich habe diesen Versuch angeführt, weil der Gedanke nahe liegt, und tatsächlich auch von Külz (Zeitschr. f. Biologie Bd. 20. S. 1 u. ff.) angeregt ist, die specifische Drehung des Cystins für quantitative Bestimmung desselben im Harn zu verwerthen. Ich glaube jedoch nicht, dass eine brauchbare Methode sich hierauf wird begründen lassen, weil der auf jede Gradminute entfallende Werth zu beträchtlich ist im Vergleich zu den tatsächlich im Harn vorkommenden Mengen. Will man für die oft schwierig auszuführende und nicht ganz zuverlässige directe Bestimmung durch Ausfällen und Wägen des Cystins ein bequemeres Verfahren oder auch eine Controlbestimmung haben, so würde ich vorschlagen, denjenigen Schwefel zu berechnen, welcher beim Kochen des Harns mit fixen Alkalien als Schwefelmetall erhalten wird. Ich habe ein hiefür geeignetes Verfahren (im 9. Bd. d. Zeitschr. f. phys. Chemie S. 131 u. ff.) angegeben und dort auch ausgeführt, dass man den Schwefel des Cystins beim Kochen mit Kalilauge quantitativ als Schwefelmetall er-

¹⁾ Bekanntlich hat Haas (Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1876. S. 149) nachgewiesen, dass jeder normale Harn linksdrehende Eigenschaft besitzt. Die Drehung beträgt nach diesem Autor in 1 dm langem Rohre $-3'$ bis $-10'$. Wird der Harn mit Ammoniak stark alkalisch gemacht, so wird die drehende Substanz inaktiv. Die oben nach Zusatz des Ammoniak gefundene Ablenkung ist daher vermutlich nur auf den Cystingehalt des Harns zu beziehen. Der Gehalt des Harns an diesem ist also nach der Formel $p = \frac{\alpha}{(\alpha)}$ zu berechnen. In dieser Formel bedeutet p das Gewicht des die Drehung bewirkenden Stoffes in Grammen für 1 ccm Lösung, α die beobachtete Drehung und (α) die specifische Drehung. Diese letztere ist für Cystin in ammoniakalischer Lösung von Külz zu $(\alpha)D = -142^0$ bestimmt. Jede Gradminute würde hiernach einem Gehalt von 0,077 Cystin pro Liter entsprechen. Für die beiden angeführten Bestimmungen würde also 0,154 resp. 0,231 Cystin pro Liter Harn resultiren.

hält, dass weiter im Harn — sofern er nicht Eiweiss enthält — keine Substanzen in irgend nennenswerther Menge vorkommen, deren Schwefel beim einfachen Kochen dieselbe Umwandlung erfährt.

In ätiologischer Beziehung ist für die Cystinurie seit längerer Zeit auf eine gewisse Familiendisposition hingewiesen worden. Dieselbe ist wohl auch nicht zu bezweifeln, denn verschiedene Autoren haben dieses Leiden bei mehreren Geschwistern gleichzeitig constatirt. Ich habe deshalb den Harn der Eltern und Geschwister meines Patienten gleichfalls untersucht, obwohl auf Steinbildung deutende Symptome bei keinem Verwandten vorgekommen sind. Sedimente von Cystin habe ich in keinem dieser Harne gefunden, auch nicht, wenn ich sie mit Essigsäure versetzt stehn liess. Nur der Harn des Vaters gab mit Natronlauge und Bleilösung gekocht, einen auffallend reichlichen schwarzen Niederschlag, den ich ursprünglich als Schwefelblei auffasste. Dasselbe erzählt Toël¹⁾ von der Mutter zweier an Cystinurie leidenden Schwestern und er macht hieraus den Schluss, dass Cystin im Harne derselben gelöst war. Dieser Fall galt bisher als der einzige Beleg für das Vorkommen der Vererbung der Cystinurie und ist in diesem Sinne auch von mehreren Autoren citirt. Ich glaube ohne genügendes Recht. Denn ich habe mich seither überzeugt, dass viele normale Harne bei dem erwähnten Verfahren gleiche Niederschläge geben, die aber nicht aus Schwefelblei bestehen²⁾. Ich halte daher die Vererbung von Eltern auf Kinder weder durch den Fall von Toël noch durch meinen eigenen für bewiesen.

Ausser dem klinischen Interesse, welches das sporadische Erscheinen des Cystins erweckt, darf dieser Körper auch ein hervorragendes physiologisches Interesse beanspruchen. Denn als schwefel-, kohlen- und stickstoffhaltige Verbindung ist er als ein intermediäres Product des Stoffwechsels der Eiweisskörper

¹⁾ Liebig's Annalen Bd. 96. S. 247 u. ff.

²⁾ Es wäre daher in jedem Falle der directe Nachweis, dass es sich um Schwefelmetall gehandelt habe, womöglich durch quantitative Bestimmung des darin enthaltenen Schwefels, zu führen. Nähere Angaben habe ich in der Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. 9. S. 131 u. ff. gemacht.

oder eiweissähnlichen Substanzen zu betrachten. Wir haben es den schönen Untersuchungen von Baumann zu danken, dass die chemische Constitution des Cystins gekannt ist. Dagegen ist bei der grossen Seltenheit der Cystinurie und bei der damit zusammenhängenden Schwierigkeit Cystin zu Versuchen zu erhalten, über die Bedingungen, unter welchen es im Organismus entsteht resp. zur Ausscheidung gelangt, sowie über die sonstigen Schicksale desselben noch Wenig sichergestellt. Es ist deshalb in jedem einzelnen Falle von Wichtigkeit, die Veränderungen des Stoffwechsels zu controliren, welche das Erscheinen des Cystins begleiten. Ich will in Folgendem das Ergebniss einiger Untersuchungen, welche ich bei meinem Patienten ange stellt habe, mittheilen.

Die Frage, welche Schicksale der Schwefel des Cystins bei Ausschluss der zur Cystinurie führenden Bedingungen erfahren hätte, mit anderen Worten, welche geläufigeren physiologischen oder pathologischen Schwefelkörper das Cystin in den Excreten verträge, ist mehrfach discutirt; ohne jedoch bereits einen Abschluss erreicht zu haben. Das exacteste Verfahren, um die aufgestellte Frage zu entscheiden, wäre es, bei einem mit Cystinurie Befafteten den gesamten Stoffwechsel, soweit er die Einnahmen und Ausgaben der Schwefelkörper betrifft, zu verfolgen und mit den normalen Verhältnissen zu vergleichen. — Wenn aber auch das Cystin in manchen Fällen einen nicht unbeträchtlichen Anteil des im Körper umgesetzten Schwefels enthalten kann, so dürften doch die zu ermittelnden Werthe in Rücksicht auf die nicht ganz gleichmässige Zusammensetzung der Nahrung, verschiedenartige Ausnutzung im Darm und manche andere Verhältnisse, viel zu erheblichen Schwankungen unterliegen, um deutliche Ausschläge zu geben. In meinem Fall war ausserdem die Zeit, in welcher ich den Patienten zur Verfügung hatte, für solche Untersuchung zu kurz. — Ich habe mich deshalb, wie dies auch Andere gethan haben, auf die Untersuchung des Harns beschränkt. Von den übrigen schwefelhaltigen Sekreten und Excreten will ich nur bemerken, dass — wie schon erwähnt — die Fäces normal gefärbt erschienen und dass mehrere Proben Speichels, welche ich durch Reizung der Mundhöhle mit Aether gewonnen hatte, die Rhodanreactionen, wenn auch nur

schwach (wie dies ja gewöhnlich bei menschlichem Speichel der Fall ist) lieferten. — Alle bisher veröffentlichten Analysen beziehen sich, soweit sie den Harn betreffen, einerseits auf die Tagesmengen des Cystins, andererseits auf die neben ihm vorhandene Menge Schwefelsäure. Diese Bestimmungen geben aber über die Verhältnisse der Schwefelkörper keinen genügenden Aufschluss. Denn neben den Sulfaten sind ja bekanntlich im normalen menschlichen Harne organische schwefelhaltige Substanzen in nicht unbeträchtlicher Menge enthalten. Ob, und eventuell welche, Verschiebungen der quantitativen Verhältnisse das Erscheinen des Cystins hervorrufe, kann also sicher nur entschieden werden, wenn man ausser den Sulfaten auch den gesammten, in anderer Form ausgeschiedenen — den neutralen Schwefel (Salkowski) — berechnete und diese Bestimmungen mit den normalen Verhältnissen in Vergleich stellte. Es sei mir daher gestattet zunächst über die Letzteren Angaben zu machen.

Wie durch Baumann hinlänglich bekannt, ist die Schwefelsäure im Harn (der saure Schwefel nach Salkowski) zum grösseren Theil in Form schwefelsaurer Salze, zum kleineren als Aetherschwefelsäure enthalten. Entfernt man die gesammten Sulfate durch Erhitzen des Harns mit Salzsäure und Fällen mit Baryumchlorid, so giebt das Filtrat mit oxydirenden Agentien behandelt von Neuem Schwefelsäure. Ueber die Natur dieser schwefelhaltigen Körper ist noch wenig bekannt. In dem menschlichen Harn sind bisher sicher nur Rhodanverbindungen von Munk¹⁾ und Gscheidlen²⁾ nachgewiesen, welche Jener zu 0,11, Dieser zu 0,0314 NaCNS in 1 l Harn berechnet. Jedenfalls repräsentirt die Sulfocyanäsäure nur einen kleinen Theil des neutralen Schwefels, wie aus den unten für denselben mitgetheilten Zahlen hervorgeht. Ausserdem hat Salkowski³⁾ Spuren einer schwefel- und stickstoffhaltigen Substanz isolirt, von der er vermuthet, dass sie mit der Taurocarbaminsäure, die er nach Einnahme von Taurin im Harn entdeckt hat, identisch sei. Für Analysen reichte die Ausbeute nicht aus. — Die Mehrzahl der Autoren, welche sich hierüber geäussert haben, vermuthen einen Zusam-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 69. S. 354 u. ff.

²⁾ Pflüger's Archiv Bd. 14. S. 401 u. ff.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 58. S. 501 u. ff.

menhang der noch ungekannten schwefelhaltigen Substanz mit dem Cystin. Ich habe die Gründe, welche gegen diese Annahme sprechen — sofern mit derselben nicht eine aus der Oxydation des Cystins entstandene Sulfonsäure gemeint ist — an anderer Stelle (l. c.) erörtert und dieselben weiter unten recapitulirt.

Soweit ich den Körper bisher verfolgt habe — ich bin mit weiteren Untersuchungen zur Zeit beschäftigt — besitzt er folgende Eigenschaften: Er ist nicht destillirbar, er giebt nicht die H_2S -Reaction, bildet beim Kochen mit fixen Alkalien kein Schwefelmetall, er wird durch Bleiacetat sowie durch basisches Bleiacetat nur theilweise gefällt; er geht nicht in den ätherischen, fast gar nicht in den alkoholischen Auszug. Gegen die oxydirenden Einflüsse des Chlors in *statu nascendi* ist er nahezu ganz resistent (s. u.).

Von besonderer Wichtigkeit für die Entscheidung der oben aufgestellten Frage ist es, die Tagesmengen des gesammten neutralen Schwefels genau zu kennen. Für den normalen menschlichen Harn sind Bestimmungen des oxydablen Schwefels bisher nur in geringer Zahl ausgeführt. Loebisch¹⁾ berechnete denselben, indem er in 100 ccm Harn die Schwefelsäure direct, in 100 ccm desselben Harns nach Erhitzen mit Salzsäure und chlorsaurem Kali bestimmte. Die Differenz ergab die durch Oxydation gebildete Schwefelsäure. Er fand so im Mittel $0,156\text{ SO}_3 = 0,0624$ Schwefel pro Tag. Salkowski²⁾ hat gegen diese Methode eingewendet, dass die stark saure und chlorhaltige Flüssigkeit $BaSO_4$ in Lösung halten und dass andererseits der Niederschlag mit Salzen verunreinigt sein könnte. Er selbst hat daher den Weg gewählt, dass er die Schwefelsäure direct bestimmte, und im Filtrate durch Schmelzen mit Salpeter den darin vorhandenen oxydirbaren Schwefel. Er fand hierbei als Mittelwerth aus 3 Bestimmungen für den neutralen Schwefel, $0,158\text{ g}$ pro die (während die Schwefelsäureausscheidung ungefähr dieselbe war wie bei Loebisch). Ich habe mit beiden genannten Oxydationsmitteln, dem Chlor in *statu nascendi* und dem schmelzenden Salpeter Versuche gemacht und mich überzeugt, dass beide durchaus verschiedene Resultate liefern, die einen Vergleich gar nicht gestatten. Ich habe meine Bestimmungen, den Bedenken Salkowski's Rechnung tragend, nicht nach der Differenzmethode gemacht.

¹⁾ Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 11. S. 116.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 58. S. 502 u. ff.

Indem ich für eine Reihe analytischer Details auf die ausführlichen Angaben Salkowski's¹⁾ verweise, bemerke ich nur Folgendes: Für jede Bestimmung wurden durchschnittlich je 200—250 g Harn verwendet. Der Harn wurde A) mit Salzsäure, die durch Abdestilliren gereinigt war, gekocht, mit Chlorbaryum ausgefällt, der Niederschlag nach 24 Stunden abfiltrirt, mit Salzsäure, heissem Wasser und Alkohol ausgewaschen, Filter und Inhalt gesondert gechlüht. B) Das Filtrat wurde mit chlorsaurem Kali versetzt, auf dem Sandbade erhitzt. Salzsäure und chlorsaures Kali werden, wenn der Chlorgeruch nachlässt, je nach Bedarf eingetragen, bis der Harn vollständig entfärbt ist, und dann so lange mit dem Erwärmen fortgefahrene, bis kein Chlorgeruch mehr bemerkbar ist. Der neugebildete Niederschlag wird wie oben behandelt. Filter und Inhalt werden, da eine Trennung bei den geringen Mengen nicht ausführbar ist, gemeinsam gechlüht. Nach dem Glühen wird der Niederschlag gewogen, mit verdünnter Schwefelsäure angefeuchtet, zur Trockene verdampft und nochmals gewogen. Ich nenne den bei diesem Verfahren oxydirtten Schwefel mit Lépine „leicht oxydirbaren“. C) Das Filtrat von B), das beim weiteren Erhitzen mit Chlor natürlich keinen Niederschlag mehr geben darf, wird eingedampft, mit reiner (schwefelsäurefreier) Soda alkalisch gemacht und mit Salpeter geschmolzen („schwer oxydirbarer Schwefel“).

Die Zahlen, welche ich erhielt, habe ich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Versuch 1.

Harn- menge.	In 24 Stunden sind ausgeschieden				Summe von 2+3.	Der neutrale Schwefel be- trägt Procente des Gesamt- schwefels.
	1) Schwei- felsäure (H_2SO_4).	als Schwei- fel be- rechnet.	2) Leicht oxydir- barer Schwefel.	3) Schwer oxydir- barer Schwefel.		
1. Tag	1610	2,221	0,726	0,0284	0,0954	0,1238
2. Tag	1540	2,390	0,781	0,0288	0,0976	0,1264
3. Tag	1330	2,358	0,771	0,0282	0,0969	0,1251
4. Tag	1060	3,891	1,288	0,0333	0,0941	0,1274

Versuch 2.

1600	2,873	0,939	0,0197	0,1318	0,1515	14,8
------	-------	-------	--------	--------	--------	------

Versuch 3. 17jähriger junger Mann.

1300	1,741	0,569	0,0203	0,0674	0,0877	13,3
------	-------	-------	--------	--------	--------	------

Zur Umrechnung aus $BaSO_4$ in H_2SO_4 wurde mit 0,4206, in Schwefel mit 0,13752 multipliziert. Die ersten 4 Bestimmungen sind am eigenen Harn bei gleichbleibender gemischter, doch vorwiegend animalischer Diät gemacht. Die Steigerung der Sulfate am 4. Tage ist durch Einnahme schwefelsaurer Salze hervorgerufen. Die Werthe des neutralen Schwefels werden, wie man sieht, hierdurch kaum geändert, seine absolute Menge ist nur ganz unwesentlich höher als an den früheren Tagen.

¹⁾ Dieses Archiv I. c. und Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. S. 160 u. ff. und S. 174 u. ff.

Die Menge des neutralen Schwefels schwankt in allen 6 Beobachtungen zwischen 0,0877 bis 0,1515 g. Die berechneten Procante, welche den Anteil des neutralen Schwefels vom Gesammtschwefel ausdrücken, schwanken von 13,3—14,5 (Beobachtung 4 ist hier natürlich nicht zu verwerthen). Die Menge des leicht oxydierbaren Schwefels beträgt nach den 6 Beobachtungen 0,0197—0,0333 g etwa $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ des gesammten neutralen Schwefels. — Die für den letzteren ermittelten Zahlen stimmen mit mehreren von den bisher gemachten Angaben gut überein. So fand Salkowski, wie schon erwähnt, als Mittelzahl aus 3 Bestimmungen bei einem Versuchsindividuum 0,158 g Schwefel pro die = 16,3 pCt. des Gesammt-schwefels [am eigenen Harn aber nur 0,0559 g Schwefel pro Tag¹⁾]. Lépine und Flavard²⁾ erhielten Zahlen, welche mit der ersten Beobachtung von Salkowski im Einklang sind, ebenso Munk³⁾ der 0,1 bis 0,105 g Schwefel pro Liter Harn fand. — Ferner existiren 2 ältere Angaben von Ronalds⁴⁾ aus dem Jahre 1846 und von Bischoff⁵⁾ aus dem Jahre 1864. Ersterer fand 14—29 pCt. des gesammten Schwefels in oxydablem Zustande, Letzterer 20 pCt., und zwar — als SO₃ berechnet — 0,5525 g pro die als Mittel aus 3 Bestimmungen. Diese Angaben nehmen bei Ausfällung der Schwefelsäure auf die Aetherschwefelsäuren, deren Entdeckung erst später geschah, naturgemäss keine Rücksicht. Es ist auch nach den Darstellungen nicht ausgeschlossen, dass ein Theil derselben zum neutralen Schwefel mit gelangt ist. Vielleicht ist dies der Grund, weshalb die Zahlen zum Theil so hoch liegen.

Die Resultate von Engelmann⁶⁾ und Loebisch⁷⁾, die das Chlor in statu nascendi als Oxydationsmittel wählten, lassen sich, wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, mit den übrigen Angaben nicht in Vergleich stellen.

¹⁾ Salkowski, dieses Archiv Bd. 58. S. 501.

²⁾ Revue de Médecine. 1881. p. 27 u. ff.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 69. S. 354 u. ff.

⁴⁾ Philosophical Transactions. 1846. Bd. IV, citirt bei Lépine und Flavard, l. c.

⁵⁾ Zeitschr. f. rationelle Med. Bd. 21. S. 148 u. ff.

⁶⁾ Reichert und Dubois's Archiv. 1871.

⁷⁾ l. c.

Uebrigens enthält das von uns angewandte Verfahren doch noch eine Fehlerquelle, durch welche die Werthe des neutralen Schwefels thatsächlich etwas zu niedrig ausfallen können. Bei dem längeren Erhitzen mit Salzsäure, wie es zur Bestimmung der Gesamtschwefelsäure nothwendig ist, wird ein Theil des Rhodanschwefels entweichen. Selbst das Erhitzen am Rückflusskühler würde diesen Fehler nicht ganz corrigiren, da ein, wenn auch geringer, Theil durch Bildung von COS verloren gehen würde. Will man grösste Genauigkeit, so würde man das Destillat auffangen und mit zur Schwefelbestimmung verwenden müssen, oder aber die 3 Bestimmungen — der Schwefelsäure, des leicht und schwer oxydirbaren Schwefels — wären an 3 verschiedenen Portionen desselben Harns vorzunehmen und statt des Chlors nach dem Vorschlage von Lépine¹⁾) Bromwasser zu verwenden. 2 nach diesem letzteren Verfahren ausgeführte Bestimmungen ergaben:

Harn- menge.	In 24 Stunden sind ausgeschieden				Der neutrale Schwefel beträgt in Procenten des Gesamtschwefels.
	Sulfate als Schwefel berechnet.	Leicht oxydirbarer Schwefel.	Schwer oxydirbarer Schwefel.	Summe des neutralen Schwefels.	
1550	0,862	0,0350	0,1340	0,1690	16,3
1700	0,841	0,0324	0,1392	0,1716	16,8

Ich will übrigens auf Grund der wenigen Bestimmungen ein bestimmtes Urtheil über die Grösse dieser Fehlerquelle noch nicht abgeben.

Fassen wir das Ergebniss der vergleichenden Uebersicht zusammen, so ist es wohl wahrscheinlich, dass hier je nach Gewicht der Versuchsperson und Art der Nahrung bedeutende physiologische Schwankungen vorkommen. Doch dürften die von mir angeführten Zahlen mittleren Werthen für den Erwachsenen entsprechen. Der procentische Anteil des neutralen Schwefels ist nach Salkowski's, Lépine's und meinen eigenen gut übereinstimmenden Zahlen 13—16,8 pCt. des Gesamtschwefels.

Das so wesentlich verschiedene Resultat, welches die beiden zur Oxydation angewandten Methoden liefern, lässt nur eine Erklärung zu. Der grösste Theil der organischen Schwefelkörper ist eben gegen die oxydirenden Einflüsse des Chlors resistent. Denn es ist nicht denkbar, dass selbst eine stark saure chlorhaltige Flüssigkeit so grosse Mengen BaSO₄, wie sie hier in Betracht kommen, sollte in Lösung halten können. Abgesehen hiervon wurde stets das Erhitzen auf dem Sandbade bis zum Verschwinden des Chlorgeruchs fortgesetzt und dann der Harn stark mit Wasser verdünnt. Endlich habe ich mich noch über-

¹⁾ I. c. S. 1001 u. ff.

zeugt, dass das Resultat nicht geändert wurde, wenn ich nach der Oxydation mit Chlor die Säure durch mehrmaliges Eindampfen zur Trockene verjagte, den Rückstand in Wasser löste und nun im Filtrat mittelst Soda und Salpeter den Schwefelgehalt bestimmte. Ja selbst, wenn ich die saure Flüssigkeit vor dem Filtriren mit Alkalien übersättigte, waren in dem alkalischen Filtrat dieselben Mengen nicht oxydierten Schwefels enthalten.

Ich habe bei diesen Verhältnissen länger verweilt, einmal, um eine vergleichende Unterlage für die Bestimmungen am Cystinharn zu gewinnen, zweitens weil sie gewisse Andeutungen über die Natur der Schwefelkörper geben; so ist der Schluss zu machen, dass der Anteil der Rhodanverbindungen die aus dem leicht oxydirbaren Schwefel zu berechnenden Mengen nicht übersteigen kann. Dagegen ist bei der ausserordentlich grossen Resistenz, welche der bei Weitem grösste Theil des oxydablen Schwefels gegen die Einwirkung des Chlors zeigt, die Annahme, dass dieser Schwefel vom Taurin (resp. einem Derivate desselben) oder einer anderen Sulfosäure herrühre, wenigstens nicht unwahrscheinlich¹⁾.

¹⁾ Dass das Taurin sowohl gegen Säuren im Allgemeinen als speciell gegen Chlor sehr resistent sei, ist seit Längerem bekannt. Lépine hat dieses Verhalten genauer dahin präcisirt, dass etwa 2,8 pCt. des Schwefels beim Kochen mit Salzsäure und chlorsaurem Kali in Schwefelsäure verwandelt werden. Beim Erhitzen auf dem Sandbade erhielt ich etwas über 3 - 3½ pCt., dann aber hörte jede weitere Einwirkung auch bei stundenlang fortgesetztem Erhitzen in concentrirten sauren Lösungen auf. Die vielleicht nächstliegende Vermuthung, dass dieses eigenthümliche Verhalten von Verunreinigungen vielleicht mit einem isomeren Körper herrühren möchte, widerlegt sich daraus, dass auch bei vielen anderen Körpern ein ähnliches Verhalten sich findet. So lieferte z. B. aus der aromatischen Reihe benzolsulfosaures Natrium etwa $\frac{1}{10}$ seines Schwefels bei diesem Verfahren als Schwefelsäure, während in 0,5285 g Bromphenyldisulfid nach 10ständigen Erhitzen nur Spuren von Schwefelsäure, die nicht mehr wägbar waren, sich gebildet hatten. Besonders resistent sind die Sulfosäuren der fetten Reihe nach den Untersuchungen von Spring und Wissinger (Bulletin de l'Academie de Belgique. III. Serie. t. II. Dec. 1881, refer. Bericht d. chem. Gesellsch. Bd. XV. S. 445). Beim Cystin fand ich: 0,0410 g Cystin, enthaltend 0,0102 g Schwefel, lieferten 0,030 g BaSO₄ (= 0,0041 Schwefel), 0,0270 g Cystin, entsprechend 0,0068 g Schwefel, lieferte 0,0150 BaSO₄ = 0,0020 Schwefel. Es sind also circa 30,5 - 40,5 pCt. des Schwefels

Ehe ich dieses Thema verlasse, will ich noch erwähnen, dass Lépine's Angaben in einem wesentlichen Punkte von den meinigen abweichen. Lépine hat das hier ausführlich erörterte Verhalten zum Ausgangspunkt einer Reihe von Untersuchungen gemacht¹⁾). Die Grundlage dieser Utersuchungen bildet die Annahme Lépine's, dass im normalen Harn nahezu der ganze neutrale Schwefel „leicht oxydirbar“ sei²⁾). Lépine will Abweichungen von den normalen Verhältnissen mit bestimmten pathologischen Bedingungen in Zusammenhang bringen. So hat er eine Zunahme des „schwer oxydirbaren“ Schwefels im Harn, als ein Zeichen abnorm vermehrter Gallenresorption beschrieben. Diese Zunahme solle auch vorkommen, ohne dass die Gesamtmenge des neutralen Schwefels gegen die Norm dadurch zu steigen brauche: sie sei dann durch ein Ueberwiegen des „schwer oxydirbaren“ gegen den „leicht oxydirbaren“ Schwefel erkenntlich. Ausser bei Icterus hat Lépine bei Bleivergiftungen ein derartiges Ueberwiegen des „schwer oxydirbaren“ Schwefels bei absolut normalen Zahlen des gesammten Neutralschwefels gefunden. Nun ich glaube, dass dies auch noch bei anderen Krankheiten geschehen wird, denn dies Verhältniss ist eben das Normale. Ueber Aenderungen der absoluten Werthe des neutralen Schwefels bei Krankheiten habe ich noch keine Erfahrungen.

Nach dieser längeren Abschweifung kehre ich nunmehr zu dem Anfangsthema zurück. Ich lasse zunächst eine vergleichende Uebersicht, welche die Ergebnisse der Analyse des Cystinharns darstellt, folgen.

zu Schwefelsäure oxydirt. Der Rest war auch bei fortgesetztem weiterem Erhitzen unveränderlich. Ich will die Beispiele nicht durch Einzelaufführungen vermehren. Wie es scheint, unterbleibt die Oxydation des Schwefels in Schwefelsäure in mehr oder minder hohem Maasse bei allen Sulfonsäuren, sowie denjenigen organischen Verbindungen, welche bei der Behandlung mit oxydirenden Agentien sich in diese Säuren verwandeln. Dahin gehören also Mercaptane, Alkyldisulfide, Sulfinsäuren, Aether der Sulfocyansäuren. Dass der organische Schwefelkörper des Harns einer dieser Gruppen angehöre, ist anzunehmen, weitere Schlüsse aus seinem Verhalten gegen das Chlor jedoch noch nicht zu machen. Rhodanverbindungen — das sei noch bemerkt — werden vollständig und verhältnissmässig schnell durch das Chlor oxydirt.

¹⁾ l. c. S. 27 u. ff., 911 u. ff., 1001 u. ff.

²⁾ l. c. S. 924.

Die Untersuchungen sind zu verschiedenen Zeiten während einer circa 1½ jährigen Periode angestellt. Vor dem Abmessen jeder Harnportion für die Bestimmungen wurde durch tüchtiges Umschütteln eine möglichst gleichmässige Vertheilung des Sediments bewirkt, oder es wurde durch Salzsäure das auskristallisierte Cystin wieder in Lösung gebracht, sonst wie beim normalen Harn verfahren.

Datum.	Gewicht d. Versuchsperson.	Tägliche Harnmenge.	In 24 Stunden ausgeschieden								
			1) Schwefelsäure.	b) als Schwefel berechnet.	2) Leicht oxydierbarer Schwefel.	3) Schwer oxydierbarer Schwefel.	Summe des neutralen Schwefels.	Der neutrale Schwefel beträgt in Procenten des Gesamtschwefel.	Harnstoff.	Harnsäure.	Cystin.
Deebr. 1882.	33 Kilo	975 9.0	1,022 0,910	0,3341 0,2970	0,0384 0,0405	0,0512 0,0580	0,896 0,0985	21,2 pCt. 24,8 -			
Juli 1883.	36 Kilo	1050	1,015	0,3314	0,0508	0,0697	0,1205	25,2 -	23,4	0,401	0,222
Januar 1884.	37,5 Kilo	1100	1,036	0,3382	0,0397	0,0651	0,1048	18,2 -	22,2	0,397	0,151

Der Harnstoff ist nach dem Verfahren von Pflüger bestimmt, das Cystin nach der Tollens-Niemann'schen Methode¹⁾, die Harnsäure nach der von Salkowski modifizierten Methode von Fokker²⁾.

Die in der Tabelle aufgeföhrten Zahlen für den neutralen Schwefel 0,0896—0,1205 g pro die nähern sich den beim Erwachsenen gefundenen absoluten Werthen für die Tagesmengen (0,087—0,150 g). Für einen 13- resp. 14jährigen Knaben mit einem Gewicht von 34—37,5 kg bedeutet dies unzweifelhaft eine absolute Zunahme. Dies drückt sich besonders deutlich durch Berechnung der procentischen Werthe aus. Während unter normalen Verhältnissen der neutrale Schwefel nach den oben gemachten Angaben 14—17 pCt. des Gesamtschwefels beträgt, steigen hier die Zahlen auf 21—26 pCt. In den beiden letzten Reihen sind daneben die Tagesmengen des Cystins angeführt. Sie betragen 0,223 resp. 0,151 g pro die, ihr Schwefelgehalt berechnet sich (da das Cystin 26,4 pCt. Schwefel enthält) zu 0,0586 resp. 0,0398 g. Ziehen wir diese Zahlen von denjenigen ab, welche wir für den neutralen Schwefel der beiden selben Tage gefunden haben, so bleibt ein Rest von 0,0619 resp.

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. S. 234 u. ff.

²⁾ Salkowski und Leube, I. c. S. 98

$0,0650 \text{ g} = 14,1$ resp. 15 pCt. des Gesammtschwefels. Dies entspricht den normalen Verhältnissen.

Weitere Bestimmungen des gesammten neutralen Schwefels an Cystinharnen sind nur noch von Toël¹⁾ in 2 Fällen gemacht. Freilich von ganz anderen Gesichtspunkten aus. Toël nahm an, dass die beim Schmelzen mit Soda und Salpeter neugebildete Schwefelsäure ausschliesslich im Cystin ihren Ursprung hätte, und berechnete so die Tagesmengen des Cystins in einem Falle zu 1,33—1,5 g, im anderen zu 1,4 g. Dies ist, wie man sieht, durchaus willkürlich. Rechnen wir aber aus diesen Angaben die von Toël ermittelten Mengen oxydirbaren Schwefels zurück, so betrugen diese im ersten Falle 0,351—0,396 g, im zweiten 0,369 g Schwefel pro die. Wir bemerken also in Uebereinstimmung mit unseren Resultaten eine unzweifelhafte und wesentliche Zunahme des neutralen Schwefels im Harn. Welche Schlüsse lässt diese Thatsache auf die Bedeutung des Schwefels im Cystin machen? Für diejenigen, welche glauben, dass die noch ungekannte schwefelhaltige Substanz des Harns mit dem Cystin im Zusammenhang stehe, liegt der Gedanke nahe, dass das schwerlösliche Cystin jenen offenbar leicht löslichen Schwefelkörper verträte. Ich habe an anderer Stelle²⁾ mich gegen die Annahme ausgesprochen, dass im normalen Harn Verbindungen existiren, welche dem Cystin nahe stehen. Meine Gründe waren: 1) Es ist bisher nicht gelungen, cystinartige³⁾ Körper aus dem Harn zu isoliren. 2) Ausser den Rhodanverbindungen ist keine im Harn, die die H₂S-Reaction giebt. 3) Normaler Harn giebt beim Kochen mit fixen Alkalien kein Schwefelmetall oder nur ganz minimale Mengen, die von albuminartigen Körpern herrühren können. (Beide Reactionen kommen dem Cystin zu.) In dem Verhalten des Cystinharns sehe ich eine weitere Bestätigung meiner Ansicht. Da das Cystin den neutralen Schwefel vermehrt, kann es nicht für einen Bestandtheil desselben eintreten. Es bleiben sonach, soweit wie

¹⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 96. S. 246 u. ff.

²⁾ I. c.

³⁾ Ich versteh hierunter Körper, die wie das Cystin 3 enger verbundene Kohlenstoffatome und Schwefel in derselben molekularen Anordnung enthalten.

ich sehe, nur 3 Möglichkeiten: 1) Das Erscheinen des Cystins bedeutet eine vermehrte Ausscheidung schwefelhaltiger Producte des Stoffwechsels. Dies würde einen vermehrten Zerfall von Eiweiss zur Voraussetzung haben. Gegen diese Annahme spricht, dass die Cystinurie als solche nach den bekannt gewordenen Krankenerzählungen den Ernährungszustand und das Allgemeinbefinden in keiner Weise beeinträchtigt. Die Störungen, welche die Cystinurie veranlasst, beginnen erst da, wo es zur Bildung von Steinen kommt. Hierin allein liegt die pathologische Bedeutung derselben. Ferner spricht gegen den Zusammenhang, dass eine Zunahme anderer Producte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper, speciell des Harnstoffs¹⁾ (Harnsäure), der Schwefelsäure, nach ziemlich übereinstimmenden Angaben der Autoren nicht hierbei gefunden wird. Im Gegentheil liegen die hierfür mitgetheilten Zahlen eher etwas subnormal. Und doch beträgt beispielsweise die einem Tagesquantum von 0,5 g Cystin entsprechende Schwefelmenge (circa 0,13 g) über $\frac{1}{3}$ der täglich ausgeschiedenen. Es würde also auch ein entsprechender Mehrzufall von Eiweiss nöthig sein, vorausgesetzt, dass selbst aller darin enthaltene Schwefel in die Bildung des Cystins einträte. Wenn aber selbst der bestrittene Zusammenhang bestände, so würde weiter zu erklären sein, weshalb statt der gewöhnlichen Producte des normalen oder pathologischen Stoffwechsels im besonderen Falle das Cystin auftritt.

2) Die zweite Möglichkeit ist, dass das Cystin vicariirend für einen Schwefelkörper eintritt, welcher sonst an anderer Stelle des Organismus, als in den Nieren, zur Ausscheidung gelangen würde. Unter den verschiedenen Se- und Excreten kann nur an das schwefelreiche Taurin gedacht werden. Denn die Thiocyan-säure ist zwar ein sehr häufiger, aber kein regelmässiger Bestandtheil des menschlichen Speichels und ihre Menge jedenfalls

¹⁾ In unserem Falle betrug die Harnstoffausscheidung, wie oben mitgetheilt, 23,4 resp. 22,2 g pro die. Bei einem Gewicht von 36 resp. 37,5 kg würde, wenn wir 0,6 g pro Kilo und Tag berechnen, 21,6 resp. 22,50 g die geforderte Menge sein. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass bei jugendlichen Individuen, wie Camerer angiebt (Zeitschr. f. Biologie Bd. 16. S. 24), die Harnstoffausscheidung, pro Kilo und Tag berechnet, durchschnittlich etwas höher liegt als beim Erwachsenen.

zu gering¹⁾), um hier in Betracht zu kommen. Uebrigens gab der Speichel unseres Patienten die Rhodanreactionen in normaler Weise. Bisher ist nur eine Beobachtung bekannt geworden, welche einem Zusammenhang zwischen Cystin und Taurin das Wort reden könnte. Marowsky²⁾ fand bei einem Patienten, der an chronischer Achoolie (ohne Icterus) litt, gleichzeitig Cystinurie. Indess hat die von ihm auf Grund dieser Beobachtung vertretene Hypothese, dass das Cystin für den schwefelhaltigen Bestandtheil der Galle — das Taurin also — vicariire, allgemeinen Widerspruch erfahren. Schon Marowsky's eigene Krankengeschichte spricht gegen ihn, wie Niemann³⁾ mit Recht hervorhebt. Denn während die Achoolie und die Störung der Leberfunction dauernd bestanden, war die Cystinausscheidung nur eine intermittirende. Ich möchte dem hinzufügen, dass in 2 Fällen von chronischer Atrophie der Leber (1 Cirrhosis hepatis, 1 syphilitische gelappte Leber), in welchen ich die bezüglichen Bestimmungen am Harn machte, der neutrale Schwefel weder absolut noch im Verhältniss zur Schwefelsäure vermehrt war. Beim Kochen mit Natronlauge bildete sich in diesen Harnen Schwefelmetall nur in Spuren, wie dies bei normalem Harn meist vorkommt⁴⁾. In keinem anderen Falle hat sich, wie gesagt, und dies haben auch Salkowski und Leube gegen Marowsky betont⁵⁾, bisher etwas ergeben, was als Ausdruck einer mangelhaften Leberfunction gedeutet werden könnte. Was unseren Patienten betrifft, so hatte er zwar öfter festbreiige Fäces, sonst aber waren dieselben dem Aussehen nach von durchaus normaler Beschaffenheit; und trotzdem ich besonders hierauf achtete, fand ich weder physikalische Veränderungen der Leber noch Zeichen funktioneller Störung. Leider habe ich es versäumt, den Tauringehalt in den Fäces zu bestimmen⁶⁾.

¹⁾ Maly, „Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung“. Bd. II. S. 9 u. 10 in Hermann's Handbuch der Physiologie.

²⁾ Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 4. S. 449 u. ff.

³⁾ Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 18. S. 232 u. ff.

⁴⁾ S. meine Angaben in der Zeitschr. f. phys. Chemie I. c.

⁵⁾ I. c. S. 425.

⁶⁾ Drechsel (Canstatt's Jahresber. d. Med. 1865. S. 227) bestimmte den schwer oxydirbaren Schwefel der Fäces und berechnete bieraus das Taurin. Das Verfahren gibt nach dem oben (S. 426) Gesagten keine

Nach alledem bleibt uns nur die Möglichkeit übrig, dass das Cystin an Stelle eines Theils der Schwefelsäure im Harn erscheine. Sehen wir, wie weit diese Annahme durch die Thatsache gestützt wird. In unserem eigenen Falle liegen die absoluten Zahlen der Schwefelsäureausscheidung durchgehends unter dem Normalen. Legen wir der Berechnung die von Gorup-Besanez angegebene Mittelzahl von 0,03 pro Tag und Kilo Körpergewicht zu Grunde, so hätte die tägliche Menge je nach dem Gewicht von 34—36—37,5 kg 1,02—1,08—1,125 Schwefelsäure ergeben müssen. Diese Zahl ist nur in einer der 4 Bestimmungen (der 1.) erreicht, alle 3 anderen bleiben etwas unter der geforderten Mittelzahl (—0,11—0,065—0,09). Dass hier die Ausschläge nicht so in die Augen springen, wie beim neutralen Schwefel, ist selbstverständlich, da die absoluten Grössen der Schwefelsäureausscheidung höher liegen; aber das Ergebniss gewinnt an Beweiskraft, wenn man bedenkt, dass es sich um ein jugendliches Individuum handelt, und dass bei diesem ohnehin die Mittelzahlen (pro Kilo berechnet) etwas höher liegen als beim Erwachsenen, und dass dementsprechend, wie die beiden letzten Analysen zeigen, die Harnstoffmenge eine relativ grosse war. Immerhin würde ich dem einzelnen Falle keine genügende Beweiskraft zutrauen. Aber in gleichem Sinne sprechen die Resultate anderer Autoren. So fanden eine deutliche Verminderung der Schwefelsäure Niemann¹⁾ (um 0,3 g Schwefelsäure pro Liter Harn), Ebstein (Fall 2)²⁾ 0,924 bis 1,363 g pro die statt der theoretisch geforderten 1,791. In Fall 3 und 4 hat Ebstein keine Angaben über die Schwefelsäure gemacht; dagegen fand er in Fall 5 bei einem Körpergewicht des Kranken von 63 kg 2,21 g Schwefelsäure³⁾. Löbisch fand bei einem an Cystinurie leidenden Arzte mit einem Körpergewicht von 67 kg als Durchschnitt aus mehreren Bestimmungen 2,439 g für die Schwefelsäure pro Tag⁴⁾. Sal-

vollkommene Sicherheit, dass der Schwefel wirklich dieses Ursprungs sei; doch ist bisher keine andere Methode bekannt.

¹⁾ I. c. S. 258 in Ebstein's Fall 1.

²⁾ Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 23. S. 144.

³⁾ Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 30. S. 594.

⁴⁾ Liebig's Annalen Bd. 182. S. 231 u. ff.

kowski und Leube fassen auch in diesem Falle die Schwefelsäure als vermindert auf¹⁾.

Da naturgemäss je nach Art der Ernährung die Werthe sehr schwanken, so gewinnen die Fälle, in denen, wie in unserem, auch bei gutem Allgemeinbefinden und reichlicher, vorwiegend animalischer Diät die Abnahme der Schwefelsäure deutlich sich markirt, um so grössere Beweiskraft.

Halten wir nun die beiden bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchung zusammen, einmal Zunahme des organischen Schwefels im Harn, zweitens Abnahme der Schwefelsäureausfuhr, so werden wir zu dem Endergebniss kommen, dass das Cystin, wo es erscheint, auf Kosten der Schwefelsäure ausgeschieden werde, mit anderen Worten, der Schwefel des Cystins wird unter normalen Verhältnissen zu Schwefelsäure oxydirt. Ebstein hat bei zweien seiner sehr interessanten und sorgfältig beobachteten Fälle (Fall 1 und 2) gefunden, dass Cystin- und Schwefelsäure-ausscheidung, wie dies auch Beale²⁾ angiebt, in correspondirenden Verhältnissen auftraten, d. h. dass einer Zunahme des einen Körpers auch eine solche des anderen entsprach. Ebstein schliesst daraus, dass einer von diesen beiden Stoffen nicht aus dem anderen entstehen könne, sondern sie müssten neben einander entstehen. Ebstein's 2. Fall, an den er diese Betrachtung knüpft, spricht jedoch nicht zu seinen Gunsten, denn es wurden gefunden, wenn ich die von Ebstein selbst perhorresciren Bestimmungen vernachlässige, bei 0,924 g Schwefelsäure 0,1344 g Cystin, bei 1,363 Schwefelsäure 0,1134 g Cystin — also: bei weniger Schwefelsäure mehr Cystin. Auch sein Fall 5 zeigt diese Correspondenz nicht. Uebrigens wäre, auch wenn die Thatsache stimmte, dies kein Einwand gegen die von uns vertretene Anschauung des Zusammenhangs. Dass Cystin und Schwefelsäure aus derselben Quelle — den Eiweisskörpern und den eiweissähnlichen Stoffen — stammen, ist unzweifelhaft. Bei vermehrtem Verbrauch von Eiweiss können daher die Mengen beider gleichzeitig steigen; aber es ist damit nicht widerlegt, dass unter normalen Verhältnissen, d. h. wenn eben kein Cystin vorhanden gewesen wäre, die Schwefelsäuremenge, genau

¹⁾ I. c. S. 425.

²⁾ Urine, urinary deposits and calculi. 1864.

entsprechend jenem Quantum Schwefel, das im Cystin enthalten ist, höher gelegen hätte. Am einfachsten und überzeugendsten wäre vielleicht der Zusammenhang zu controliren, wenn in einem Falle periodischer Cystinurie die Schwefelsäureausfuhr bei An- und Abwesenheit des Cystins und bei gleichbleibender Diät quantitativ bestimmt würde. Solche Bestimmungen liegen bisher nicht vor. Ebstein hat von einem Falle intermittirender Cystinurie (Fall 5) Analysen mitgetheilt, aber hier fiel das Verschwinden des Cystins mit dem Gebrauch einer Schmiercur zusammen und über die Diät hat Ebstein nichts notirt. Nur 2 seiner Zahlen lassen vielleicht einen Vergleich zu. Nach einem Linsengericht steigerte sich die Schwefelsäureausscheidung von 2,21 des vorhergehenden Tages auf 3,03, die Cystinmenge von 0,228 auf 0,633; nach dem Verschwinden des Cystins war das Resultat derselben Diät 4,3 Schwefelsäure (und nicht wägbare Spuren des Cystins). Die Harnstoffausscheidung betrug an den entsprechenden beiden Tagen 44,95 resp. 49,6. Dieses Resultat legt jedenfalls den Gedanken nahe, dass die wesentlich höhere Steigerung, welche die Schwefelsäureausscheidung in der cystinfreien Periode erfahren hat (1,3 g), auf Kosten eben des Cystinschwefels entstanden sei.

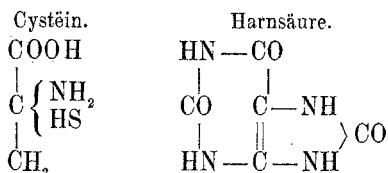
Die Harnsäureausscheidung war in unserem Falle nicht vermindert. Säuerte man den Harn mit HCl an, so zeigten sich am nächsten Tage reichlich Krystalle der Harnsäure an Boden und Wänden des Gefässes. Die quantitative Bestimmung (nach Fokker-Salkowski) ergab in einem Falle 0,421, im zweiten 0,397 pro die. Bei dem Alter des Knaben und im Vergleich zur Harnstoffausscheidung (23 resp. 22 g) dürften diese Zahlen als normale anzusehen sein¹⁾. Dies Verhalten stimmt nicht mit dem gewöhnlich beobachteten überein. In der grossen Majorität der Fälle, in welchen auf das Verhalten der Harnsäure geachtet ist, ergab sich, dass dieselbe ganz fehlte oder doch sehr erheblich verringert war [Stromeyer, Prout, Venables, Willis, Ivanchich, Beale, Niemann, Ultzmann, Cantani²⁾]. Auf Grund dieser Beob-

¹⁾ Nach Salkowski und Leube (l. c. S. 102) ist das Verhältniss zwischen Harnstoff und Harnsäure 1:50—60. Es entsprechen also die gefundenen Zahlen ungefähr den geforderten.

²⁾ Cantani, Cystinurie, übersetzt von Dr. Siegfried Hahn. S. 7.

achtungen hat Niemann die Hypothese aufgestellt, dass zwischen dem Erscheinen des Cystins und dem Verschwinden resp. der Verringerung der Harnsäure ein innerer Zusammenhang besthebe. Zur Motivirung seiner Ansicht weist Niemann darauf hin, dass im Cystin wie in der Harnsäure 3 mit einander enger verbundene Kohlenstoffatome enthalten seien. Jedenfalls ist diese Hypothese vom theoretischen Standpunkte aus sehr plausibel.

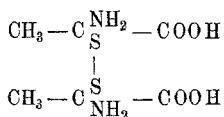
Vergleichen wir die Constitutionsformel des Cysteins¹⁾, wie sie Baumann festgestellt hat, mit der Harnsäureformel von Fischer²⁾:



so sehen wir in beiden Formeln eine 3 Atome C enthaltende Gruppe. In der Harnsäure sind 2 dieser 3 Kohlenstoffatome in doppelter Bindung. Es ist nun vom theoretischen Standpunkt aus denkbar, dass jene doppelte Bindung durch Eintritt des H_2S in eine einfache umgewandelt werde, oder auch umgekehrt, dass sie aus einer solchen um 2H und 1S reicherem Verbindung hervorgegangen sei. Die Beziehungen der so verändert gedachten Gruppe innerhalb des Harnsäuremoleküls zu der Formel des Cysteins springt in die Augen.

Wir hätten also hiernach uns vorzustellen, dass die Harnsäure wie das Cystin aus einer ursprünglich schwefelhaltigen Vorstufe hervorgehen, dass aber beim normalen Ablauf des Stoffwechsels jener Schwefel abgespalten und zur Schwefelsäurebildung verwandt werde, während er bei der Cystinbildung mit jenem

¹⁾ Cystein nennt Baumann das um 1 H-Atom reichere Reductionsproduct des Cystins. Dasselbe verhält sich zum Cystin:



wie ein Mercaptan zum Disulfid. (Baumann; Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. VIII. S. 302 u. ff.

²⁾ Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XVII. S. 1776.

3 kohlenstoffhaltigen Atomencomplex, der sonst zur Bildung der Harnsäure mit verwendet wird, im Zusammenhang bleibt.

So plausibel aber auch die erörterte Hypothese ist, so haben doch gerade die letzten Jahre einige Beobachtungen geliefert, in denen eine Vicariirung zwischen Harnsäure und Cystin nicht zu constatiren war. Den Fällen von Bartels, Loebisch, Ebstein (2) schliesst mein eigener sich nunmehr an. Jedenfalls müssten erst noch weitere Beobachtungen abgewartet werden, ehe die Frage, ob hier ein wirklich directer innerer Zusammenhang bestehen, zu entscheiden ist.

Eine wichtige Erweiterung hat das Verständniss der Pathogenese der Cystinurie gewonnen durch die schönen Untersuchungen von Baumann und Preusse (Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. V. S. 309 u. ff.). Diese Forscher fanden, dass, wenn sie Hunde mit Brombenzol fütterten, diese Thiere einen stark linksdrehenden Harn ausschieden. Die linksdrehende Substanz ist sehr ephemerer Existenz. Als Product ihrer Zersetzung erscheint eine Säure, in welcher der Rest des Brombenzols mit einer organischen schwefel- und stickstoffhaltigen Substanz verbunden ist. B. und P. haben ihr den Namen „Bromphenylmercaptursäure“ gegeben. Durch längeres Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird dieselbe unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser in Essigsäure und Bromphenylcystein zerlegt. Diese letztere ist ein Cystein (s. o.), in welchen 1 H-Atom durch die einwertige Gruppe C_6H_4Br ersetzt ist. B. und P. machen aus diesen Untersuchungen den — wie ich glaube — berechtigten Schluss, dass jene schwefel- und stickstoffhaltige Säure — die Vorstufe des Cystins also — ein intermediäres Product des Stoffwechsels sei, und dass sie durch ihre Vereinigung mit dem Brombenzol vor weiteren Veränderungen, welche sie unter normalen Verhältnissen im Organismus erleiden würden, geschützt werde. Welcher Art diese Veränderungen sind, haben wir bereits erörtert.

Das Endergebniss unserer Betrachtung würde also in Folgendem sich zusammenfassen lassen, „Aus den Untersuchungen von Baumann und Preusse folgt, dass intermediäre Producte des Stoffwechsels existiren, welche das zur Bildung des Cystins nötige Material enthalten. Diese Körper erleiden aber, — wie wir annehmen müssen — bei normalem Ablauf der Stoffwechsel-

vorgänge weitere wesentliche Veränderungen. Sie erscheinen nicht in den Se- und Excreten. Der Schwefel dieser Verbindungen wird vielmehr vom Kohlenstoff abgespalten und erscheint zu Schwefelsäure oxydirt im Harne wieder. Ob der kohlen- (und stickstoff-) haltige Rest vielleicht Material zur Bildung der Harnsäure liefert, muss dahingestellt bleiben. Nur in seltenen Fällen unterbleibt die Oxydation dieses Schwefels und wir finden dann eben das Cystin. Weshalb der normale Ablauf des Vorgangs ausbleibt, darüber fehlt uns noch jede Einsicht. Die Hypothese, welche Brücke¹⁾ aufgestellt hat, dass das Cystin in den Harn, wenn dieser in den Nieren von vornehmlich alkalisch abgesondert würde, übergehen könnte, löst die Schwierigkeiten in keiner Weise. Denn es müsste sonst öfter dieser Übergang nach Genuss pflanzen- oder kohlensaurer Alkalien, die ja bekanntlich den Harn alkalisch machen, stattfinden; was sicher nicht geschieht. Uebrigens ist bei Körpertemperatur, wie ich mich überzeugt habe, das Cystin sowohl in sauerem als in alkalischem (nicht ammoniakalischem) Harn gleich unlöslich, ebenso im Serum von Hundebut. Der Übergang eines so schwer löslichen Körpers in das Secret der Nieren ist unter zwei Gesichtspunkten zu verstehen. Entweder es ist das Cystin in den Gewebssäften gelöst und gelangt in dieser Lösung in die Nieren und den Harn, in dem es allmählich herauskrystallisiert, oder es existiert eine lösliche Vorstufe des Cystins, aus welcher die Nieren diesen schwer löslichen Körper bilden.

Die mitgetheilten Untersuchungen habe ich zum Theil in dem Privatlaboratorium des Herrn Dr. Herter, zum Theil in der unter Leitung des Herrn Dr. Kossel stehenden chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin ausgeführt. Beiden Herren sage ich meinen verbindlichsten Dank.

Nachtrag. In der Zeitschrift für physiol. Chemie (Bd. 9 S. 260) hat Goldmann jüngst eine unter Baumann's Präsidium angefertigte Arbeit veröffentlicht, welche „Ueber das Schicksal des Cysteins und die Entstehung der Schwefelsäure im Thierkörper“ überschrieben ist. G. hat Hunde mit Chlorbenzol einer-

¹⁾ Vorlesungen über Physiologie. 1874. S. 380.

seits, und Cystein andrerseits gefüttert; und ist auf Grund dieser Versuche bezüglich der Schwefelsäurebildung zu denselben Resultaten gelangt, wie ich sie aus den mitgetheilten Analysen abgeleitet habe. Ich konnte diese Mittheilung Goldmann's nicht mehr berücksichtigen, da ich vor Publication derselben meine Arbeit der Redaction dieses Archivs eingereicht hatte.

XXV.

Beitrag zur Frage nach der Constanz der Spaltpilze (*Kokkobacillus zymogenus* und *Bacterium Termo*).

Von Dr. Ph. Biedert,
Oberarzt am Bürgerspital und Kreisarzt zu Hagenau i. E.

An einem zufällig gefundenen Spaltpilze habe ich eine interessante Wahrnehmung gemacht, deren systematische Weiterverfolgung, wie mir scheint, Ergebnisse von principieller Bedeutung, werth der Veröffentlichung geliefert hat. Wie sich aus den Einzelheiten ergeben wird, steht der Organismus gewöhnlichen Fäulnisspilzen sehr nahe; indess mehrere von diesen, die wir Parallelversuchen unterworfen haben, zeigten doch, wenn auch bei einem nicht sehr bedeutende, Abweichungen von dem hier behandelten Organismus. Ich muss deshalb mit genaueren Angaben über seine Auffindung beginnen.

I.

Im November vorigen Jahres machte ich mit einem an kommaförmigen Bacillen ziemlich reichen Speichel theils um deren Verhalten nochmals zu prüfen, theils zur Isolirung der anderen Speichelorganismen regelrechte Platteniculturen nach Koch mit Fleischbrühe-Pepton-Gelatine¹⁾. Auf

¹⁾ Einbringung eines Tröpfchens in $\frac{1}{4}$ Reagenzglas verflüssigter Gelatine:
1. Verdünnung, davon 3 Tröpfchen in ein 2. Reagenzglas: 2. Verdünnung, davon wieder 3 Tröpfchen in ein 3. Reagenzglas: 3. Verdünnung.
Alle 3 nun auf Platten gegossen. Vergl. meine Abhand. Deutsch. Med. Zeit. 1884. No. 103 u. 104; auch Separatabdr.