

46. Derselbe: Dieses Archiv Bd. 157, S. 189.
 47. Ziegler: Ursachen der Nieren-Schrumpfung. Archiv für klin. Med. XXV, S. 586.
 48. Derselbe: Allgemeine Pathologie. 9. Aufl. Jena 1898.
 49. Zuckerkandl: Erkrankungen der Blase. Nothnagel, specielle Pathologie u. s. w. XIX. Wien 1898. Literatur S. 263.
-

XVII.

Beiträge zur Kenntniss des Schwefelstoffwechsels beim Menschen.

Von

Dr. L. Spiegel,

Assistenten am pharmakologischen Institut der Universität in Berlin.

Das Studium des im Organismus stattfindenden Verbrennungs-Processes ist trotz zahlreicher und mühevoller Untersuchungen noch nicht zum Abschlusse gelangt. Selbst über die Beschaffenheit normaler Stoffwechsel-Producte herrscht noch vielfach Unklarheit, und der Mechanismus des oxydativen Abbaues, die Art der hierbei auftretenden Zwischenproducte sind zum grossen Theile noch völlig in Dunkel gehüllt oder Gegenstand von mehr oder weniger hypothetischen Vorstellungen. Eine Klärung der Ansichten kann zum Theil wohl von Befunden abnormer Stoffwechsel-Producte erwartet werden, besonders dann, wenn die Umstände auf ein vermindertes Oxydations-Vermögen des Organismus, dem sie entstammen, hinweisen.

Wenig aufgeklärt ist insbesondere das Schicksal des Schwefels, der als konstanter Bestandtheil fast sämmtlicher Eiweisskörper — bekanntlich sind nur einige Bakterien-Proteine davon frei — zu den lebenswichtigen Elementen gezählt werden muss und daher in vollem Maasse unser Interesse verdient. Als das natürliche Endproduct der Oxydation finden wir im normalen Harne vorwiegend Schwefelsäure. Daneben treten die von Baumann¹ entdeckten Aetherschwefelsäuren auf. Ihrer Natur nach erscheinen diese als Producte weniger vollständiger Oxydation, und im Einklange damit steht die Erfahrung, welche sich trotz mancher Abweichungen und Schwankungen in den Einzelresultaten aus zahlreichen Untersuchungen ableiten

lässt, dass sie bei Darmfälñiss in vermehrter Menge im Harne erscheinen.² Wir wissen ferner, dass hiermit die Zahl der schon normaler Weise aus dem Organismus ausgeschiedenen schwefelhaltigen Substanzen nicht erschöpft ist, und fassen unter der Bezeichnung „neutraler Schwefel“³ eine ganze Gruppe von Verbindungen zusammen, deren Natur zum grossen Theile unbekannt ist. Darunter sind ausser Rhodan-Verbindungen, Taurin-Derivaten, Chondroitin-Schwefelsäure, Proteinstoffen und Oxyproteinsäure Cystin und verwandte Substanzen aufgefunden worden, sämmtlich Verbindungen, welche offenbar noch weniger weitgehend als die vorerwähnten Aetherschwefelsäuren oxydirt sind. So nimmt denn auch besonders die Menge des „neutralen Schwefels“ bei Sauerstoffmangel zu.⁴

Von den genannten Substanzen soll Cystin in normalem Menschenharn sehr selten oder gar nicht vorkommen. Vielleicht ist diese Angabe aber nur auf die Schwierigkeit zurückzuführen, welcher der Nachweis von sehr geringen Mengen dieses Körpers begegnet. Wenigstens konnte ich in Nieren-Concrementen, also einer Aufspeicherung schwer, bezw. nicht löslicher Harnbestandtheile, seine Anwesenheit weit häufiger nachweisen, als die vorliegenden Angaben erwarten liessen. Von 92 untersuchten Nieren-Concrementen oder besonders untersuchten Schichten solcher Concremente bestanden zwei wesentlich aus Cystin, und nicht weniger als 20 andere enthielten geringe Mengen davon.⁵ Auch Kobert⁶ wies neuerdings darauf hin, dass man häufiger auf Cystin fabnnden müsse.

Die Frage, ob Cystin ein intermediäres Product des normalen Stoffwechsels ist oder nur unter besonderen Umständen sich bildet, wird vielfach schon als im Sinne der ersten Ansicht entschieden betrachtet.¹⁸ Es wird hierfür geltend gemacht, dass nach den Versuchen von Baumann und Preusse⁷ sowie von Jaffé⁸ nach Eingabe von Brom- oder Chlorbenzol im Harne von Hunden Substanzen auftreten, welche als Substitutions-Producte des Cysteins, eines dem Cystin sehr nahe stehenden und schon durch Oxydation an der Luft in dasselbe übergehenden Körpers, aufgefasst werden müssen, die Brom- bzw. Jodmercaptursäuren.

Immerhin sind diese Versuche für die Verhältnisse des menschlichen Organismus nicht voll beweisend, da im Hundeharn auch normaler Weise Cystin auftritt, die regelmässigen Stoffwechselvorgänge in Bezug auf den Schwefel also nicht vollständig mit den beim Menschen beobachteten übereinstimmen. -- Von der anderen Seite vorliegende Befunde⁹ über das Vorkommen von Producten bakterieller Fäulniss, den Diaminen, neben Cystin in Fällen menschlicher Cystinurie haben der gegentheiligen Auffassung, dass wenigstens beim Menschen Cystin nur in Folge abnormer Vorgänge als Stoffwechsel-Product auftrete, eine gewisse Stütze geliehen. Doch ist das Vorkommen von Diaminen nicht nothwendig mit der Cystinurie verbunden.

Complicirt wird die Frage durch die mehrfach beobachtete Erscheinung, dass die an sich seltene Cystinurie bei Mitgliedern derselben Familie

wiederkehrt. Epidemiologischer Auffassung gemäss könnte dies wohl im Sinne der bakteriellen Entstehung gedeutet werden, doch scheint mir die Auffassung einer erblichen Stoffwechsel-Anomalie näher zu liegen.

Ich hatte Gelegenheit, einen Fall von Cystinurie eingehender Untersuchung zu unterziehen, der bereits mehrfach Gegenstand wissenschaftlicher Mittheilungen geworden ist, und kann die von Cohn¹⁰ gemachte Angabe bestätigen, dass in der betreffenden Familie die Mutter und ein Theil der Kinder Cystin ausscheiden, während dieses bei den übrigen Kindern fehlt. Daraus geht aber mit ziemlicher Sicherheit hervor, dass nicht die gleichen Lebensverhältnisse, sondern eine von der Mutter auf einen Theil der Kinder vererbte Anlage die Veranlassung bildet.

Besonders interessant wird aber dieser Fall dadurch, dass es mir gelang, neben dem Cystin noch andere anormale schwefelhaltige Producte nachzuweisen und damit zu zeigen, dass die Abnormalität des betreffenden Organismus nicht lediglich auf die Bildung von Cystin gerichtet ist, sondern in einem allgemein mangelhaften Oxydationsvermögen gegenüber den schwefelhaltigen Bestandtheilen der Nahrung besteht. Diese anderen Producte sind ein den eigenthümlich unangenehmen Geruch des Harnes bedingender, mit Wasserdämpfen flüchtiger, krystallinischer, organischer Körper und unterschweflige Säure, bezw. deren Salze.

Von der unterschwefligen Säure ist es bekannt, dass sie ziemlich regelmässig im Harne von Hunden vorkommt, während sie beim Menschen nur ganz ausnahmsweise constatirt werden konnte (s. u.). Da im Hundeharn, wie schon erwähnt, auch Cystin normaler Weise auftritt, so lag die Annahme nicht zu fern, dass das Auftreten beider unter gleichen Umständen stattfinde. Meine Aufmerksamkeit war besonders auf das etwaige Vorkommen der unterschwefligen Säure gelenkt worden, weil ein solches mir am ehesten einen bei anderer Gelegenheit erhobenen auffälligen Befund zu erklären schien, nehmlich ein Vorkommen von elementarem Schwefel in einer menschlichen Niere.

Cystin und unterschweflige Säure zeigen unter einander in der Constitution eine gewisse Verwandtschaft, welche die Ansicht nahe legt, dass jenes die Muttersubstanz dieser Säure sei. Beiden ist das Vorhandensein von zwei gegenseitig gebundenen Schwefelatomen gemeinsam. $\text{CH}_3 > \text{C} < \text{COOH}$ $\text{COOH} > \text{C} < \text{NH}_2$, das Cystin, sollte bei der Oxydation leicht in das hypothetische Anhydrid der unterschwefligen Säure, $\text{S} - \text{S} \begin{array}{c} | \\ \text{O} - \text{O} \end{array}$, übergehen können, aus welchem erst durch weitergehende Oxydation normaler Weise Schwefelsäure entsteht.

Es gelang mir denn auch in der That, den Nachweis für eine solche Entstehung der unterschwefligen Säure zu liefern. Als geeignetes Oxydationsmittel erwies sich Wasserstoffsuperoxyd, das in der Art seiner

Wirkung ja vielfach Analogie mit den im Organismus wirksamen Oxydationskräften aufweist.

Ich lasse zunächst die Beschreibung der einzelnen Befunde und der Versuche folgen, welche zu der Aufsuchung und Auffindung des erwähnten Zusammenhangs führten.

I. Amorpher Schwefel als Ablagerung in einer Niere.

Vor einiger Zeit wurde mir von Herrn Prof. J. Israel eine aus einer Niere operativ entfernte Masse von eigenartiger, lehmähnlicher Beschaffenheit zugesandt. Die Untersuchung ergab, dass von der darin vorhandenen Trockensubstanz ca. 75 pCt. elementarer Schwefel waren. Derselbe wurde nach dem Umkrystallisiren durch Aussehen, physikalische und chemische Eigenschaften sowie durch Oxydation mittelst rauchender Salpetersäure zu Schwefelsäure und quantitative Bestimmung dieser Säure identifizirt.

Wie ist dieser Befund, für welchen ich in der Literatur kein Beispiel aufzufinden vermochte, zu erklären? Die Krankengeschichte giebt hierfür wenig Anhalt. Sie verzeichnet allerdings einige sehr auffällige Eigenschaften des Urins:

„Hellbraunroth, Nachts olivengrün bis dunkelbraun, riecht intensiv nach Schwefelwasserstoff, besonders Nachts. Neutral u. s. w.“

Ich möchte indessen der Angabe des Geruchs gegenüber einen gewissen Zweifel nicht unterdrücken, der sich auf die Erfahrungen in dem unten zu erwähnenden Falle gründet. Da der angebliche Schwefelwasserstoff nur durch den Geruch, nicht durch chemische Reaction constatirt war, so halte ich es für sehr möglich, dass derselbe im frisch gelassenen Harn überhaupt nicht vorhanden war, sondern sich erst beim Stehen des Harnes secundär bildete. Hierfür spricht auch, dass der betreffende Geruch „besonders Nachts“ auftrat, das heisst doch wohl, dass er von dem behandelnden Arzte erst Morgens, nach längerem Stehen des Urins, besonders deutlich wahrgenommen wurde.

Wäre das Auftreten von Schwefelwasserstoff wirklich die Begleit-Erscheinung der Schwefel-Ablagerung, so giebt es für deren Erklärung mehrere Möglichkeiten:

A. Zerlegung von Polysulfiden durch Säure. Diese ist wenig wahrscheinlich, da die Bildung von Polysulfiden ohne Analogon ist, da die selben ferner in Folge ihrer starken Aetzwirkung eine weitgehende Zerstörung der Gewebe hätten herbeiführen müssen, da sie schliesslich stark alkalisch reagiren und die zur Beobachtung gelangte genaue Neutralisirung des Urins dann ein wenig wahrscheinlicher Zufall wäre.

B. Reduction von Sulfaten u. s. w. Diese Reduction bis zu Schwefel und Schwefelwasserstoff wird bekanntlich durch Schwefelbakterien, z. B. das *Spirillum desulfuricans* Beijerinck's in Wasser bewirkt. Auch die Einwirkung von bestimmten Bakterien des Harnes auf den „neutralen Schwefel“ unter Bildung von Schwefelwasserstoff ist bekannt.¹¹ Das mikroskopische Bild des in unserem Falle vorliegenden Harnes,

„Leukocyten und vereinzelte rothe Blutkörper“ bot aber für die Annahme einer bakteriellen Invasion keinen Anhalt.

Für das Auftreten von Schwefel ohne Schwefelwasserstoff, aber in Begleitung einer anderen Schwefel-haltigen und eventuell leicht in Schwefelwasserstoff übergehenden Substanz bietet die einfachste Erklärung die Annahme einer Zerlegung von Hyposulfiten. Diese scheinen sich allerdings im normalen Menschenharn sehr selten zu finden; die Angaben Heffter's¹², welcher sie regelmässig in geringen Mengen gefunden hatte, aber eine indirekte Bestimmungsmethode benutzte, sind von Salkowski¹³ und Presch¹⁴ bestritten worden. So gilt bisher nur ein von Strümpell¹⁵ beobachteter Fall als sicher. Bei Hunden treten Hyposulfite häufiger auf, Hand in Hand mit anderen Producten unvollkommenen Oxydation von Schwefelkörpern, wie Cystin. Auf Grund meiner weiteren Untersuchungen bin ich nun zu der Ueberzeugung gelangt, dass auch beim Menschen normaler Weise unterschweflige Säure als intermediäres Stoffwechsel-Product, wahrscheinlich aus Cystin, entsteht, und ich neige daher zu der Ansicht, dass die Schwefel-Ablagerung in unserem Falle durch Zersetzung von Hyposulfiten entstanden ist. Leider war es mir nicht möglich, durch eigene Untersuchungen des Urins Beweismaterial für diese Ansicht zu sammeln, da der Patient wenige Tage nach der Operation einer Pneumonie erlegen war.

II. Schwefelhaltige Körper im Cystin-Harn.

Der Urin, an welchem die folgenden Beobachtungen angestellt wurden, hat wegen des Interesses, das der Fall in mehrfacher Beziehung bietet, schon verschiedenen Forschern zur Untersuchung gedient.¹⁶ Es handelt sich um einen Fall von sehr ausgesprochener Cystinurie, welche bei mehreren Mitgliedern derselben Familie ebenfalls, wenn auch in schwächerem Maasse, auftritt. Ein nahezu reiner Cystin-Stein von erheblicher Grösse ist vor Jahren durch Geheimrath Julius Wolff operativ entfernt und von Prof. Posner untersucht worden. Der Urin weist fast ununterbrochen so erhebliche Mengen von Cystin auf, dass dasselbe mit Leichtigkeit daraus isolirt werden kann. Cohn stellte die Abwesenheit von Diaminen fest, so dass die Cystinurie in diesem Falle als Constitutions-Anomalie, nicht als Folge bakterieller Infection betrachtet werden muss.

A. Riechstoff. Zunächst fiel mir in diesem Urin, wenn ich ihn in frischem Zustande erhielt, ein eigenartiger Geruch auf, der an den sogen. ammoniakalischen Geruch gefaulten Harnes erinnerte, aber unzweifelhaft etwas Specifiches, Stechendes, zugleich auch an Indol Erinnerndes besass. Ich habe solchen Urin nach Ansäuern mit Schwefelsäure, um flüchtige basische Bestandtheile zu binden, mit Wasserdampf destillirt und den specifichen Geruch im Destillat wiedergefunden. Dieses wurde mit Aether ausgeschüttelt, in welchen wiederum der Geruch übergeht, und von dem sorgfältig durch Chlorcalcium getrockneten Aether-Extract wurde das Lösungsmittel abdestillirt. Hierdurch wurde der Riechstoff in Form nahezu farbloser nadelförmiger Kryställchen erhalten, welche einen anscheinend starken

Schwefelgehalt besitzen. Nähtere Untersuchung ist mir bisher nicht möglich gewesen, da der Urin von der auswärts wohnenden Patientin nur ausnahmsweise frisch zu erhalten war, beim Stehen aber der specifische Geruch bald entschwand und dem von Schwefelwasserstoff Platz machte.

In der Hoffnung, dass die fragliche Substanz ein regelmässiger Begleiter des Cystins sein könne, habe ich dann Wochen lang den Harn eines Hundes, dem täglich kleine Mengen Phosphor gegeben wurden, in der angegebenen Weise verarbeitet, dabei aber den Riechkörper auch nur spurenweise erhalten können; er unterliegt offenbar im Urin äusserst leicht weiteren Umwandlungen.¹⁾

B. Unterschweflige Säure. Nachdem ich durch den unter I behandelten Befund zu der Ansicht gekommen war, dass unterschweflige Säure bei dem Abbau der schwefelhaltigen Substanzen als Zwischenproduct entstehe, gelegentlich, bei verminderter Oxydationsvermögen des Organismus, aber als solche oder in Form ihrer directen Zersetzung-Producte zur Ausscheidung gelange, bot sich mir der Cystin-Harn als willkommenes Prüfungs-object.

Die Untersuchung wurde nach Salkowski's Methode vorgenommen. Ca. 200 ccm Harn wurden nach Zusatz von Salzsäure der Destillation unterworfen. Hierbei trat im oberen Theil des Käthlers der charakteristische bläulich-weisse Schwefelbelag auf. Das Destillat wurde in zwei gleiche Theile getheilt, beide wurden mit Schwefelsäure, der eine ausserdem mit reinem Zink versetzt, und in die damit beschickten Kölbchen wurde Bleipapier eingeführt. Bei dem nur mit Schwefelsäure versetzten Theile färbte sich das Papier selbst innerhalb einer halben Stunde nur ganz wenig und erst beim Erwärmen der Flüssigkeit etwas intensiver, während bei dem auch mit Zink versetzten, also unter dem Einflusse nascirenden Wasserstoffs stehenden, alsbald eine intensivere Färbung des Papiers eintrat.

Der Nachweis der unterschwefligen Säure war sonach in allen Punkten erbracht.

III. Bildung von unterschwefliger Säure durch Oxydation von Cystin.

Das als Ausgangsmaterial dienende Cystin wurde aus dem erwähnten Cystin-Stein durch Auflösen in Ammoniak, Fällen mit Essigsäure, wiederholtes Umfällen und schliessliche Krystallisation aus Ammoniak dargestellt.

Als Oxydationsmittel wurde zunächst ammoniakalische Silberlösung versucht, als deren Einwirkungs-Product in Beilstein's Handbuch (4. Aufl. Bd. 1, S. 895) nur Brenztraubensäure erwähnt ist. In dem Reactions-Product war unterschweflige Säure nicht nachzuweisen.

Es kam dann Wasserstoffsuperoxyd zur Anwendung, und zwar das reine concentrirte Präparat, welches die Firma E. Merck neuerdings als

¹⁾ Auch das isolirte Product ändert sich im Laufe der Zeit unter Zerfall der Krystallchen und Verschwinden des eigenartigen Geruches, selbst im verschlossenen Gefäss.

100pCt. Wasserstoffsuperoxyd in den Handel bringt. Die ammoniakalische Lösung des Cystins wurde mit einem Ueberschusse dieses Oxydationsmittels versetzt und unter häufigem Schütteln so lange bei Zimmertemperatur (ca. 25°) stehen gelassen, bis auch beim Schütteln keine erhebliche Gasentwicklung mehr wahrzunehmen war. Dann wurde auf dem Wasserbade bis zur Syrups-Consistenz eingedampft.

Wurde von dem so erhaltenen Reactions-Product ein wenig in Wasser gelöst, mit Salzsäure versetzt und der Destillation unterworfen, so traten sowohl der Schwefelbelag im Kühler, als die Schwefelwasserstoff-Entwickelung im Destillat durch nascirenden Wasserstoff in sehr intensiver Weise auf. Es gelang sogar, den Belag durch Lösen in heissem Chloroform und langsame Verdunstung des Lösungsmittels in mikroskopischen Krystallen von dem bekannten Habitus des Schwefels zu erhalten.

Es ist noch zu erwähnen, dass beim Ansäuern des Oxydations-Productes sich in geringer Intensität der specifische Geruch des unter II erwähnten Riechkörpers bemerkbar machte.

Vorsichtshalber wurde noch geprüft, ob nicht etwa Cystin für sich bei Destillation mit Salzsäure die Salkowski'schen Reactionen ergebe. Es stellte sich in der That heraus, dass das Destillat mit Zink und Schwefelsäure deutliche Schwefelwasserstoff-Entwickelung ergiebt. Dagegen blieb jede Spur von Belag im Kühler aus.

Schlussfolgerungen.

Wenn es gestattet ist, aus einzelnen Befunden auf den allgemeinen Gang des Stoffwechsels zu schliessen, und Uebergänge, die unter dem Einflusse gelinder Oxydationsmittel stattfinden, auch im Organismus anzunehmen, so dürfen wir wohl den Satz aussprechen: Unter den Zwischenproducten beim oxydativen Abbau der Eiweisskörper tritt nicht nur Cystin, sondern als nächstes Oxydations-Produkt desselben auch unterschweflige Säure regelmässig auf. Unter den normalen Verhältnissen des menschlichen Stoffwechsels werden beide weiter oxydiert, ehe sie den Körper verlassen, bei herabgesetztem Oxydations-Vermögen kann bald das eine, bald das andere dieser intermediären Producte, können auch beide neben einander den Körper unverändert verlassen oder zum Auftreten von Zersetzung-Producten, wie Schwefel, Anlass geben. Es liegt demnach bei Cystinurie oder Hyposulfiturie eine Herabsetzung des Oxydations-Vermögens gegenüber den Schwefelverbindungen vor, wie beim Diabetiker gegenüber den Kohlehydraten.

Diese Parallele zwischen Traubenzucker und Cystin wird um so weniger gewagt erscheinen, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass Cystin aus manchen Eiweiss-artigen Substanzen, wie Mörner¹⁷ gezeigt hat, ebenso normal durch Hydrolyse erhalten werden kann, wie Traubenzucker aus den complicirten Kohlehydraten.

Wahrscheinlich bei dem Uebergange von Cystin zu unterschwefliger Säure entsteht als sehr labiles Nebenproduct der flüchtige Riechstoff, dessen Natur ich bei günstiger Gelegenheit noch aufzuklären hoffe.

Literatur.

1. Baumann: Pflüger's Archiv Bd. 12 u. 13.
2. Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4. Aufl. S. 454.
3. Salkowski: Dieses Arch. Bd. 58, S. 460.
4. Reale u. Boeri: Maly's Jahresbericht f. Tierchemie 1894.
5. L. Spiegel: Ber. d. Deutsch. Pharmaceut. Gesellschaft Bd. 9, S. 318, u. Bd. 11, S. 307.
6. Kober: Correspondenzblatt d. Allg. Mecklenburg. Aerzte-Vereins Nr. 212.
7. Baumann u. Preusse: D. Chem. Ges. Ber. 12, S. 806; Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 309.
8. Jaffé: D. Chem. Ges. Ber. Bd. 12, S. 1092.
9. v. Udránszky u. Baumann: Zeitschr. physiol. Chem. 13, S. 562, u. 15, S. 77.
10. Cohn: Verhdign. d. Berl. medicin. Ges. 1899, II, S. 188.
11. Fr. Müller: Berl. klin. Wochenschr. 1887. — Salkowski: Ebenda 1888.
12. Heffter: Pflüger's Arch. Bd. 38, S. 476.
13. Salkowski: Ebenda Bd. 39, S. 209.
14. Presch: Dieses Arch. Bd. 119, S. 148.
15. Strümpell: Arch. f. Heilkunde Bd. 17, S. 93.
16. Cohn: a. a. O. — Kober: a. a. O. — Marung: Ueber das Verhalten des Jod zum Harn. Inaug.-Diss. Rostock 1900. S. 27.
17. Mörner: Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 28, S. 594.
18. Goldmann: Ebenda Bd. 9, S. 260.