

## Chemische Untersuchung eines Falles von Cystinurie;

von Dr. W. F. Loebisch\*),

Assistent an der Lehrkanzel für angew. med. Chemie in Wien.

---

Im Monate März dieses Jahres ersuchte mich ein junger Arzt aus Amerika (Rhodes Island), der hier medicinischen Studien oblag, seinen Harn auf die Gegenwart abnormer Bestandtheile zu prüfen. Als ich nach Verlauf von 24 Stunden daran ging, das Sediment zu untersuchen, fand ich in dem *sauer* reagirenden Harne einen voluminösen Niederschlag, der unter dem Mikroscope beinahe ausschliesslich die sechseckigen, farblosen Tafeln des Cystins zeigte. Durch Kochen einer kleinen Probe des Sedimentes mit einer Lösung von Bleioxyd in Kalilauge und durch die Prüfung der Löslichkeitsverhältnisse des Niederschlages wurde das Vorhandensein von Cystin bestätigt. Der junge Arzt bot einen Fall von *Cystinurie* dar.

Die Seltenheit der Cystinurie, das Interesse, welches das Cystin als Product einer vielleicht anomalen intermediären Spaltung der Eiweisskörper darbietet, bewogen mich, den Collegen zu ersuchen, mir das Studium des cystinhaltigen Harns zu ermöglichen. Leider konnte meinem Wunsche nur für vierzehn Tage entsprochen werden, nach deren Ablauf die Abreise des Arztes nach Paris unaufschiebbar war.

---

\*) Als Separatabdruck aus den medicinischen Jahrbüchern vom Verfasser mitgetheilt.

---

Die Literatur der Cystinurie ist in den „Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels“ von Beneke \*) ausführlich reproducirt. In allen jenen Fällen, wo der Harn der an Cystinurie Leidenden untersucht wurde, zeigte sich eine Abnahme der Harnstoff- und Harnsäureausscheidung. Toel \*\*) fand in dem von ihm beschriebenen Falle bei einer täglichen Ausscheidung von 1,3 bis 1,5 Grm. Cystin, an Harnstoff 14 bis 19 Grm., an Harnsäure 0,09 bis 0,24 Grm. Sir Astley Cooper und Prout beschreiben einen Fall von Cystinurie, in welchem die Menge des Harnstoffs sehr gering war, Harnsäure wurde bei Zusatz einer Säure fast gar nicht ausgeschieden. Ähnliche Beobachtungen machten Stromeyer und Venables. Dr. Willis konnte in einem Falle von Cystinurie keine Harnsäure auffinden. In dem Falle von Cystinurie, welcher von Bartels \*\*\*) mitgetheilt wird, bestimmte Panum an acht aufeinanderfolgenden Tagen in dem entleerten Harn die Menge des Harnstoffs und die des Kochsalzes. Eine quantitative Bestimmung des Cystins wurde nicht ausgeführt. Im Mittel betrug die Menge des während dieser Zeit täglich entleerten Urins 1078 CC., die Menge des damit täglich ausgeschiedenen Harnstoffs 27,18 Grm. und des Kochsalzes 7,051 Grm.

Es erschien daher in dem vorliegenden Falle als nächste Aufgabe, den Harnstoff- und Harnsäuregehalt des Harns zu prüfen. Da für das Cystin als stickstoff- und schwefelhaltiger Körper keine andere Provenienz als die vom Eiweiß gedacht werden kann, durfte man übrigens annehmen, wenn nicht anderweitig Störungen im Stoffwechsel stattfinden, daß die

---

\*) Berlin, Hirschwald 1874.

\*\*) Diese Annalen 26, 247.

\*\*\*) Virchow's Archiv 26, 419.

Abnahme des Harnstoffs und der Harnsäure nur in jenem Grade auftreten werde, als sie dem in der Form des Cystins ausgeschiedenen Stickstoff entspricht. Andererseits wird der im Harn als Sulfat ausgeschiedene Schwefel, theils als Oxydationsproduct der Albuminate, theils von den mit der Nahrung eingeführten schwefelsauren Salzen herrührend, betrachtet, und es schien daher nicht ohne Interesse, auch die Menge des im Harn als Sulfat ausgeschiedenen Schwefels in einem Falle von Cystinausscheidung kennen zu lernen.

Es wurde daher während vierzehn Tage jedesmal die innerhalb 24 Stunden entleerte Harnmenge ohne Verlust gesammelt und in derselben der Gehalt an Harnstoff, Harnsäure, Cystin und Schwefelsäure bestimmt, u. z. der Harnstoff nach der Knop-Hüfner'schen Methode \*) aus je 6,62 CC. (nachdem durch eine gemessene Menge von Essigsäure das Cystin ausgefällt war), die Harnsäure nach Salkowski \*\*) in je 200 CC. Harn, die Schwefelsäure gewichtsanalytisch in je 100 CC. Harn.

Eine quantitative Bestimmung des Cystins im Harn wurde bisher nur von Toel (a. a. O.) in der Weise ausgeführt, daß er in einer bestimmten Menge Harn den Schwefelsäuregehalt bestimmte, dann eine gleiche Harnmenge eindampfte und den Rückstand mit kohlensaurem Natron und Salpeter verbrannte. In der geschmolzenen Masse wurde die Schwefelsäure bestimmt und der nun resultirende Mehrgehalt derselben auf Cystin berechnet. In ähnlicher Weise habe ich aber vor einigen Jahren die Menge von Sertoli's schwefelhaltigem Körper im Harn bestimmt \*\*\*), und da die Identität desselben

---

\*) Journal für praktische Chemie N. F. 3, 1.

\*\*) Zeitschrift für analytische Chemie 11, 234.

\*\*\*) Sitzungsbericht der k. Academie der Wissenschaften 1871. Märzheft.

mit Cystin bis jetzt noch nicht festgestellt ist, habe ich es vorgezogen, durch directe Fällung des letzteren dasselbe quantitativ zu bestimmen.

Es wurden 500 CC. Harn mit 20 CC. 20 procentiger Essigsäure versetzt und an einen kühlen Ort gestellt. Nach Ablauf von vierundzwanzig Stunden hatte sich ein Sediment abgeschieden, welches zum größten Theile aus Cystinkrystallen, zum geringeren Theil und zwar in den unteren Schichten aus Harnsäure, oxalsaurem Kalk und in einigen Fällen aus harnsaurem Natron bestand. Das Sediment wurde mit Anwendung einer Saugvorrichtung auf ein aschefreies Filter gebracht, mit verdünnter Essigsäure (bei Gegenwart von harnsaurem Natron im Sedimente auch mit heissem Wasser) gewaschen, dann getrocknet und gewogen. Das gewogene Filter wurde auf den Trichter gebracht, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure das Cystin gelöst, wieder getrocknet und gewogen. Die Differenz aus beiden Wägungen wurde als Cystin in Rechnung gebracht.

Der mit Essigsäure versetzte cystinhaltige Harn blieb 8 bis 10 Tage lang unzersetzt und man fand das Cystin in demselben in hexagonalen Tafeln und in schön ausgebildeten sechsseitigen Prismen abgeschieden. Bei einem Versuche, das Cystin im Harne mittelst sauren kohlen-sauren Ammons zu fällen, ging dasselbe nach einigen Tagen wieder in Lösung und konnte im Sedimente, welches aus harnsaurem Ammon und Krystallen von Ammonium-Magnesiumphosphat bestand, nicht wieder aufgefunden werden.

Um mich über den Werth des eben beschriebenen Verfahrens zur Bestimmung des Cystins zu orientiren, hatte ich, bevor ich dasselbe auf die Bestimmung im Harne anwendete, folgenden Versuch ausgeführt. Es wurde in 350 CC. frischen, sauer reagirenden Harns eines gesunden Individuums 0,0681

Grm. reines Cystin gebracht. Dasselbe blieb trotz mehrmaligem Umrühren am Boden liegen und löste sich erst, nachdem der Harn auf 65° C. erwärmt war. Das Cystin blieb nun über die Nacht, bei anhaltender saurer Reaction des Harns in Lösung und schied sich erst auf Zusatz von Essigsäure anfänglich in Form kleiner, im Harne suspendirter Flöckchen, später als Bodensatz in Begleitung von Harnsäure aus. Das cystinhaltige Sediment wurde auf ein aschefreies Filter gebracht, dann mit verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung auf dem Wasserbade mit chloresurem Kali behandelt, nach vollständiger Zersetzung des letzteren und Vertreibung des überschüssigen Chlors wurde mit Baryumchlorid gefällt, der Niederschlag vollständig ausgewaschen und gewogen. Das Gewicht desselben betrug 0,1266 Grm.; dieses entspricht 0,0658 Grm. Cystin, es wurden also von dem im Harn gelösten Cystin durch die Essigsäurefällung 96,6 pC. erhalten.

Der cystinhaltige Harn war nach der Entleerung vollkommen klar, zeigte eine gelbe Färbung zwischen 3 und 4 von Vogel's Farbentabelle, ohne irgend welchen eigenthümlichen Geruch und reagirte stets sauer, mit Ausnahme eines Tages, während der viertägigen Periode, in welcher das Versuchsindividuum ausschliesslich vegetabilische Nahrung genossen hatte. Das Cystin schied sich erst 10 bis 12 Stunden nach der Entleerung des Harns in Form feiner, lockerer Körnchen an der Wand und am Boden des Gefäßes aus und bot viel Aehnlichkeit mit jenem Sedimente dar, welches große Mengen von oxalsurem Kalk in saurem Harne bilden.

Um mich zu überzeugen, ob nicht irgend einer der unorganischen Bestandtheile des Harns auffallend vermindert ist, bestimmte ich am ersten Versuchstage nebst den obengenannten Bestandtheilen des Harns auch die Menge der Phosphate und der Chloride. Die 24 stündige Harnmenge ergab 3,01 Grm. Phosphorsäure und 11,08 Grm. Chlornatrium.

Es folgt nun die tabellarische Zusammenstellung der während vierzehn Tagen abgeschiedenen Mengen an Harnstoff, Harnsäure, Cystin und Schwefelsäure, wie sich dieselben aus den einzelnen analytischen Ergebnissen berechnen. Da Dr. Pletzer \*), der behandelnde Arzt des von Toel chemisch untersuchten Falles, nach dem Genuß von Kohl und Hülsenfrüchten eine Vermehrung der Cystinausscheidung beobachtete; wollte ich die Angabe desselben prüfen. Der junge Arzt lebte vom 7. bis zum 10. Versuchstage, also vier Tage lang ausschließlich von Pflanzennahrung, hauptsächlich von Hülsenfrüchten, doch er klagte am 4. Tage des Versuches über Magendrücken und Mattigkeit und der diefsbezügliche Versuch wurde unterbrochen. Es können daher die an den Versuchstagen 7 bis 10 resultirenden Zahlen nur für den Einfluß der Nahrung auf die Menge des ausgeschiedenen Cystins hinweisen, nicht aber für die *mittlere Zahl* der im Verlaufe der Cystinurie ausgeschiedenen Harnbestandtheile verwerthet werden, welche daher nur jenen 10 Tagen entnommen ist, an denen das Versuchsindividuum gemischte Nahrung genossen.

	24 stünd. Harn- menge	Sp. G.	Harn- stoff	Harn- säure **)	Cystin	Schwe- fel- säure	Sediment
1	1320 CC.	1,022	32,32	0,2692	0,2529	2,3034	Harnsäure, Cystin und oxals. Kalk
2	1680 „	1,017	32,19	0,3309	0,2499	2,9148	„
3	1485 „	1,024	35,61	0,3155	0,2851	2,7056	„

\*) Archiv des Vereins für gemeinschaftliche Arbeiten 3, 164, 1857.

\*\*) Ich führe hier noch die zwei Mengen der Harnsäure an, wie sie in 200 CC. des cystinhaltigen Harnes einerseits durch Fällung mit Salzsäure, andererseits mit ammoniakalischer Silberlösung erhalten wurden. Am 10. Versuchstage erhielt ich durch die Fällung mit

	24 stünd. Harn- menge	Sp. G.	Harn- stoff	Harn- säure	Cystin	Schwe- fel- säure	Sediment
4	1110 CC.	1,029	28,36	0,4939	0,4035	2,1978	Harnsäure und Cystin
5	1200 "	1,025	32,84	0,6324	0,5270	2,3076	"
6	910 "	1,027	28,02	1,0947	0,5485	1,9601	"
7	1000 "	1,024	23,58	0,9310	0,5216	1,7500	Harnsäure, Cystin und oxals. Kalk
8	900 "	1,025	20,74	0,4018	0,4090	1,4695	Harnsäure, Cystin, oxalsaurer Kalk und harnsaurer Natron
9	1200 "	1,020	19,50	0,4722	0,4800	1,9164	"
10	1140 "	1,024	25,02	0,1350	0,5880	2,1557	"
11	1210 "	1,026	30,16	0,4936	0,5391	2,4401	Harnsäure und Cystin
12	1350 "	1,022	35,60	0,6331	0,4281	2,5596	"
13	1350 "	1,024	42,56	0,4711	0,3812	2,5839	"
14	1350 "	1,022	35,16	0,7114	0,3152	2,4178	"

Salzsäure keine Harnsäure. Der am Boden des Gefäßes vorhandene Niederschlag zeigte sich unter dem Mikroscope, aus stäbchenförmigen Vibrionen bestehend, ganze Rassen bildend. Ich glaube das Fehlen der Harnsäure in diesem Falle mit der Gegenwart der Vibrionen im Harn in ursächlichen Zusammenhang bringen zu dürfen.

#### Harnsäure in 200 CC. :

	mit Salzsäure	mit ammoniakalischer Silberlösung
1.	0,0260	0,0148
2.	0,0266	0,0128
3.	0,0150	0,0275
4.	0,0850	0,0040
5.	0,1054	0,0000
6.	0,2164	0,0242
7.	0,1591	0,0271

Als Mittelzahlen für die Resultate der Versuchstage 1 bis 6 und 11 bis 14 ergeben sich demnach : Für Harnstoff 33,28, für Harnsäure 0,5445, für Cystin 0,3930, für Schwefelsäure 2,4390, für die Harnmenge 1296 CC.

Die mittleren Zahlen, welche für den Harnstoff und die Harnsäure in diesem Falle von Cystinurie erhalten wurden, welcher eine große Aehnlichkeit mit dem von Bartel's beschriebenen Falle (a. a. O.) darbietet, zeigen deutlich, daß die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Zersetzungsproducte der Eiweißkörper durch die Bildung des Cystins nicht beeinträchtigt ist. Das Cystin ist einer jener Bestandtheile des Harns, welche nur ein Atom Stickstoff im Molecule enthalten, und es läßt sich leicht berechnen, wie viel Cystin täglich ausgeschieden werden müßte, um den Harnstoff um eine gegebene Menge zu vermindern. Daß die Cystinausscheidung als solche auch die Harnsäurebildung nicht beeinträchtigt, ergibt sich ebenfalls aus den obigen Zahlen. (Die Gegenwart von Kreatinin im Harne wurde qualitativ nachgewiesen.)

Es beträgt die mittlere Stickstoffmenge in den drei quantitativ bestimmten Bestandtheilen des Harns, nämlich in

33,28 Grm. Harnstoff : 15,536 Grm. Stickstoff,  
 0,5445 Grm. Harnsäure : 0,182 Grm. Stickstoff,  
 0,3930 Grm. Cystin : 0,045 Grm. Stickstoff.

---

*Harnsäure in 200 CC. :*

	mit Salzsäure	mit ammoniakalischer Silberlösung
8.	0,0456	0,0437
9.	0,0688	0,0099
10.	0,0000	0,0180
11.	0,0730	0,0086
12.	0,0768	0,0170
13.	0,0468	0,0230
14.	0,0980	0,0074.



Es lassen sich demnach die in der Literatur verzeichneten Abnahmen der Harnstoff- und Harnsäureausscheidung bei der Cystinurie auf jene Störungen zurückführen, welchen der Organismus neben der für uns wahrnehmbaren Cystinurie unterworfen ist.

Ueber die Gesundheitsverhältnisse des vierundzwanzigjährigen Arztes von 67 Kilogr. Körpergewicht kann ich nach dessen Mittheilungen hier anführen, daß derselbe sich stets wohl befand, nur seit dem Aufenthalte in Wien klagt er über Verdauungsbeschwerden, die er von der veränderten Lebensweise, Aufenthalt während des ganzen Tages im Hörsale und Kost im Gasthause, herzuleiten geneigt ist. Ob in der Familie desselben schon Fälle von Cystinurie zur Beobachtung kamen, konnte bis jetzt noch nicht eruiert werden. In Rücksicht auf den von Marowsky \*) veröffentlichten Fall, in welchem hochgradige Acholie vorhanden war, erkundigte ich mich nach der Färbung der Fäces. dieselbe bot aber nichts Abnormes dar. Ich untersuchte den Harn in zwei Fällen auf die Gegenwart von Gallensäuren und erhielt aus 300 CC. derselben, welche nach Hoppe-Seyler mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällt wurden, sehr deutlich die Pettenkofer'sche Reaction auf Gallensäuren.

Zum Schlufs will ich noch einige Reactionen anführen, die sich mir im Verlaufe der obigen Untersuchung ergaben und durch welche die dielsbezüglichen Angaben von J. Dewar und Gamgee \*\*) bestätigt werden. Giebt man reines Cystin mit Zink und Salzsäure in ein Kölbchen, so entwickelt

---

\*) Deutsches Archiv für klinische Medicin 4, 449.

\*\*) Pharm. Journ. Transact. 1870, 385; Jahresber. für Chemie u. s. w. f. 1870, 814.

sich nach wenigen Secunden reichlich Schwefelwasserstoff. Doch wird diese Reaction kaum allein verwerthet werden können, um die Gegenwart von Cystin im Harn nachzuweisen, eben so wenig wie die Bildung von Schwefelblei beim Kochen des Harns mit Bleioxydkali allein die Gegenwart von Cystin beweist.

Eine ammoniakalische Lösung von reinem Cystin zeigt bei Zusatz von ammoniakalischer Silberlösung in der Kälte keine Veränderung, fügt man dieser Lösung Salpetersäure im Ueberschufs bei, zeigt sich ein blafsgelber Niederschlag, dessen Untersuchung ich in einer späteren Arbeit auszuführen gedenke, in welcher ich nach Maßgabe des mir zu Gebote stehenden kostbaren Materials das Studium des Cystins fortsetzen will.

Wien, Mai 1876, Laboratorium für angewandte medicinische Chemie des Prof. Dr. E. Ludwig.