



BEITRÄGE

ZUR

KENNTNISS DER CYSTINURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

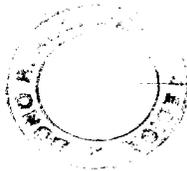
ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

BRUNO MESTER

AUS BREMEN

ASSISTENT AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT ZU FREIBURG I. BR.



STRASSBURG

VERLAG VON KARL J. TRÜBNER

1889.



BEITRÄGE
ZUR
KENNTNISS DER CYSTINURIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER
HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

BRUNO MESTER
AUS BREMEN

ASSISTENT AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT ZU FREIBURG I. BR.



STRASSBURG
VERLAG VON KARL J. TRÜBNER
1889.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Der Decan:

Prof. Dr. P. Kraske.

Der Referent:

Prof. Dr. E. Baumann.

Meiner lieben Mutter.



Im Anfang December 1887 wurde in die Freiburger chirurgische Klinik ein Fall von Cystinurie aufgenommen, den ich Gelegenheit hatte zu wiederholten Malen längere Zeit zu beobachten. Es sei mir auch an dieser Stelle noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Kraske für sein liebenswürdiges Entgegenkommen bei den im Folgenden mitgetheilten Versuchen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Aus der Krankengeschichte mag hier nur kurz erwähnt werden, dass der damals 39 Jahre alte Patient angiebt, zuerst im Jahre 1871 Beschwerden bei der Harnentleerung gespürt zu haben. Seit 3 Jahren sind dieselben zeitweilig besonders heftig aufgetreten; es stellten sich Symptome ein, die auf einen Blasenkatarrh und Steinbildung hindeuteten und den Kranken veranlassten, vorübergehend ärztliche Hülfe in Anspruch zu nehmen. Von Juli 1887 an wurde öfters der Abgang kleiner Concremente mit dem Harn bemerkt. Am 7. XII. 87 plötzlich eingetretene Urinretention führte den Patienten dazu, das Freiburger Hospital noch an demselben Tage aufzusuchen. Sein Allgemeinbefinden war im Uebrigen stets gut, wie denn auch Patient den Eindruck eines gut genährten, gesunden Mannes macht.

Am 7. XII. 87 wurde der Steinschnitt ausgeführt, wobei aus der Blase eine Anzahl kleinerer und grösserer Concremente entfernt wurde. Heilungsverlauf normal.

Die Diagnose Cystinurie mit Steinbildung stützte sich einerseits auf die Beschaffenheit der Concremente, deren Farbe wachsgelb, Oberfläche uneben, Consistenz ziemlich fest war, andererseits auf das Ergebniss der Harnuntersuchung. Der Urin, in normaler Menge gelassen, spec. Gew. 1016, etwas trübe, frisch entleert meist von neutraler oder leicht alkalischer, seltener schwach saurer Reaction, liess in seinem ziemlich reichlichen Sediment neben Epithelzellen, Eiterkörperchen, Bakterien eine grosse Masse jener charakteristischen in Ammoniak leicht löslichen sechsseitigen Tafeln der Cystinkristalle nachweisen und gab mit alkalischer Bleilösung gekocht nach kurzer Zeit einen beträchtlichen Niederschlag von Schwefelblei.

Als nächste Aufgabe für ein eingehendes Studium des vorliegenden Falles musste es nun erscheinen, durch quantitative Bestimmungen Kenntniss von der Grösse der täglichen Cystinausscheidung zu erhalten. Zu diesem Zwecke sind von verschiedenen Autoren eine ganze Reihe von Methoden vorgeschlagen und angewandt worden.

Toel¹⁾ bestimmte in den beiden bekannten Fällen von Cystinurie, die zwei Schwestern betrafen, das ausgefallene Cystin durch Wägen des Sediments, das im Harn gelöste, indem er hierfür die Gesamtmenge des nicht oxydirten Schwefels in Rechnung brachte.

Niemann und Tollens²⁾, nach ihnen Ebstein³⁾, versetzten den Harn mit Essigsäure und Salicylpulver, um die Erdphosphate in Lösung zu erhalten und der ammoniakalischen Gährung vorzubeugen. Wenn dann das Cystinsediment sich vollständig abgeschieden hatte, wurde der Harn filtrirt, das Sediment womöglich mit einem Male auf das Filter gebracht, mit kaltem Wasser ausgewaschen, in Ammoniak gelöst und aus der filtrirten Lösung nach Verjagen des Ammoniak das Cystin erhalten, eventuell durch Umkrystallisiren aus der alkoholisch-ammoniakalischen Lösung nochmals gereinigt und gewogen.

¹⁾ Liebig's Annalen, Bd. 96, S. 251.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, S. 232.

³⁾ Ibid., Bd. 23 u. 30.

Löbisch¹⁾ wandte in dem von ihm beobachteten Fall folgendes Verfahren an. Es wurden jeweils von dem Harn 500 chem. genommen, mit 20 chem. 20% Essigsäure versetzt an einen kühlen Ort gestellt, nach Ablauf von 24 Stunden filtrirt und das Sediment, das neben Cystin auch Harnsäure, harnsaure Salze und oxalsauren Kalk enthielt, auf dem Filter gesammelt, mit verdünnter Essigsäure und heissem Wasser gewaschen und mit dem Filter gewogen. Dieses gewogene Filter dann wieder auf den Trichter gebracht, mit verdünnter Salzsäure das Cystin gelöst, das Filter ausgewaschen, getrocknet und wieder gewogen. Die Differenz der Gewichte ergab dann den Gehalt an Cystin in der abgemessenen Harnmenge.

Külz²⁾ hat vorgeschlagen, das spezifische Drehungsvermögen zur quantitativen Bestimmung des Cystins zu verwenden. Nach Külz beträgt dieses $\alpha_D = -142^\circ$, nach Mauthner³⁾ in salzsaurer Lösung $\alpha_D = -205,86^\circ$, nach Baumann⁴⁾ $\alpha_D = -214^\circ$.

Stadthagen⁵⁾ ging bei seiner Analyse eines Cystinharns von der Eigenschaft des Cystins aus, beim Kochen mit fixen Alkalien Schwefel abzuspalten. Der Harn wurde darnach mit Alkali und Bleilösung längere Zeit gekocht, das gebildete Schwefelblei in einem Kolben mit vollständig schwefelfreiem metallischen Zink und Salzsäure zusammengebracht, der dann sich bildende Schwefelwasserstoff in eine Silberlösung geleitet, das Schwefelsilber durch Schmelzen mit Salpeter und Soda oxydirt und als Bariumsulphat gewogen.

Die Berechtigung, sämmtlichen auf diese Weise gewonnenen Schwefel als vom Cystin herrührend in Rechnung zu bringen, begründet Stadthagen durch den von ihm geführten⁶⁾ Nachweis, dass sich im normalen Harn keine Körper

¹⁾ Liebig's Annalen, Bd. 182, S. 231.

²⁾ Ber. der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XV, S. 1401.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. VII, S. 222.

⁴⁾ Ibid., Bd. VIII, S. 303.

⁵⁾ Virchow's Arch., Bd. 100, S. 419.

⁶⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. IX, S. 135.

in irgend nennenswerther Menge finden, die bei Anwendung des gleichen Verfahrens Schwefelblei liefern.

In jüngster Zeit hat Baumann¹⁾ gezeigt, dass wir im Benzoylchlorid ein empfindliches Reagens auf Cystin besitzen, durch welches selbst kleinste Mengen dieses Körpers mit Sicherheit nachgewiesen werden können. Man versetzt den Harn, der Cystin in Lösung erhält, mit Benzoylchlorid und ca. 10% Natronlauge im Verhältniss von 1 : 7, schüttelt so lange, bis der Geruch des Benzoylchlorids nicht mehr zu bemerken ist, unter sorgfältiger Erhaltung der Alkalescenz, filtrirt vom Niederschlag ab, fügt zum Filtrat Schwefelsäure hinzu bis zur stark sauren Reaction, wobei reichlich Benzoesäure ausfällt, und schüttelt mit dem gleichen Volumen von alkoholhaltigem Aether mehrmals aus. Der nach dem Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand, der ausser Benzoylcystin besonders noch Benzoesäure enthält, wird mit Natronlauge im Ueberschuss versetzt und in die Kälte gestellt, um die Natriumverbindung des Benzoylcystins auskrystallisiren zu lassen. Nach der Filtration wird der mit Natronlauge ausgewaschene Niederschlag von andern Verbindungen durch Auflösen in kaltem Wasser getrennt und aus der wässerigen Lösung durch Salzsäure das Benzoylcystin gewonnen, event. durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt und gewogen. 1 gr. Benzoylcystin entspricht = 0,535 gr. Cystin.

Da das Cystin zu den Körpern gehört, deren Gehalt an Schwefel im Harn in nichtoxydirter Form erscheint, so wäre als letzter Weg zur quantitativen Bestimmung des Cystins die Feststellung der Menge des nichtoxydirten (Voit) oder neutralen (Salkowski) Schwefels zu erwähnen. Es bedarf dazu der Bestimmung des gesammten Schwefels einerseits, der der Schwefelsäure andererseits; die Differenz beider Werthe als Schwefel berechnet ergibt dann die gesuchte Quantität nichtoxydirten Schwefels in der abgemessenen Harnportion. Von dieser ist dann noch die in jedem normalen Harn sich

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XII, S. 254, Bd. XIII, S. 564 sqsq., Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XXI, S. 2744.

findende Menge nichtoxydirten Schwefels in Abzug zu bringen, da vor der Hand kein Grund zu der Annahme vorliegt, dass bei der Cystinurie sämmtlicher nichtoxydirter Schwefel des Harns dem Cystin angehört. Schon Toel¹⁾ hat sich, wie Eingang erwähnt, eines ähnlichen Verfahrens bedient, allein die von ihm berechneten Cystinmengen mussten zu hoch ausfallen, weil von ihm der im normalen Harn vorkommende nichtoxydirte Schwefel ausser Acht gelassen war.

Auf welche Weise sollte man nun im vorliegenden Fall das Cystin quantitativ bestimmen? Bei Beurtheilung dieser Frage mussten von vornherein solche Methoden ausgeschlossen werden, welche, wie die von Niemann, einseitig auf das Sediment Rücksicht nehmen, in der Voraussetzung, dass ihm gegenüber die Menge des im Harn in Lösung vorhandenen Cystins erheblich an Bedeutung nachsteht. Schon die Angaben Toel's zeigen, dass die Quantität des gelösten Cystins wohl der Beachtung werth ist. Toel berechnete durch Bestimmung des nichtoxydirten Schwefels als tägliche Cystinmenge 1,3—1,5 gr. Wie oben begründet, ist diese Zahl zu hoch gegriffen, trotzdem übersteigen die ihr entsprechenden 0,34—0,39 gr. Schwefel erheblich das normalerweise im Harn zur Ausscheidung gelangende Quantum nichtoxydirten Schwefels.

Auch die Untersuchungen Niemann's bestätigen das, obschon er in diesem Punkte von einer exacten Bestimmung abgesehen hat. Derselbe wies das gelöste Cystin durch Kochen mit Alkali und Bleilösung nach und giebt als Mittelwerth, nur annähernd genau berechnet, 0,425 gr. Cystin täglich an; das ist in seinem Fall ebenso viel, als durch Wägung des Sediments gefunden wurde.

Um eine Vorstellung von der Löslichkeit des Cystins im Harn zu gewinnen, wurde folgender Versuch vorgenommen. Zu 400 chem. frischen normalen Harns von der Acidität 5 wurden 220 mgr. reines Cystin hinzugefügt. Dasselbe löste sich bei Zimmertemperatur nicht gleich, wohl aber nach

¹⁾ L. c.

kurzer Zeit auf dem Wasserbade. Dieser künstliche Cystinharn wurde dann mit 10 cbcm. 30% Essigsäure versetzt, an einen kühlen Ort gestellt, nach Ablauf von 48 Stunden wurde noch einmal 15 cbcm. Essigsäure zugegeben und dann am 4. Tage von dem ausgefallenen Sediment abfiltrirt. Der Rückstand auf dem Filter so lange ausgewaschen, bis in dem filtrirten Waschwasser mit Chlorbarium kein Niederschlag mehr eintrat, darauf das Sediment auf dem Filter mit verdünnter warmer Salzsäure übergossen, ausgewaschen, das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft, zur Oxydation des Schwefels mit 1 gr. Aetznatron und 1 gr. Salpeter im Silbertiegel versetzt und auf die bekannte Weise weiter behandelt. Die Menge des geglühten Bariumsulphat betrug 0,0175 gr. = 0,0024 gr. Schwefel. Die dem entsprechende Quantität Cystin wäre 9,02 mgr. Ein weiterer Zusatz von 20 cbcm. Essigsäure zu diesem Cystinharn hatte nicht mehr die Abscheidung eines Sediments zur Folge. Der Harn blieb klar, behielt das Cystin in Lösung, wie sich durch Kochen mit alkali. Bleilösung oder durch die Benzoylirung leicht nachweisen liess, und auch jetzt noch beim Schreiben dieses, über 1 $\frac{1}{4}$ Jahre später, ist hierin keine Veränderung eingetreten.

Die Löslichkeit des Cystins im Harn steht also ausser Zweifel; im vorliegenden Versuch waren, die aus dem Sediment berechneten 0,009 gr. Cystin in Abzug gebracht, 0,525 gr. Cystin pro Liter Harn in Lösung vorhanden. Fraglich bleibt dabei noch, ob das Cystin als solches oder als Cysteïn, das ihm nahe verwandte leicht lösliche Reductionsproduct, im Harn gelöst ist. Wenn das der Fall wäre — und auch bei dem angestellten Versuch hätte ja durch das Erwärmen des Harns auf dem Wasserbade eine derartige Zersetzung wohl eintreten können —, so müsste durch Oxydationsmittel Cystin zu bilden und, seine Unlöslichkeit vorausgesetzt, dasselbe als Sediment aus dem Harn abzuschcheiden sein. Ein in dieser Richtung angestellter Versuch, wobei zur Oxydation Wasserstoffsperoxyd zu dem künstlichen Cystinharn hinzugesetzt wurde, fiel negativ aus.

Genauere Zahlenangaben über die Löslichkeit des Cystins im Urin können vor der Hand nicht gemacht werden. Sie ist zudem innerhalb gewisser Grenzen verschieden, je nach der Beschaffenheit des betreffenden Harns, da sie abhängig ist nicht nur von der Menge, sondern auch von dem Salzgehalt und der Acidität desselben.

Doch ist nach dem Gesagten klar, dass bei einer quantitativen Bestimmung des Cystins vor Allem das im Harn gelöste Cystin Berücksichtigung verdient und dass, wenn es sich darum handelt, eine Vermehrung resp. Verminderung der Cystinausscheidung zu beurtheilen, die Schwankungen in der Quantität des Sediments allein darüber keine richtige Vorstellung zu geben vermögen. Um ein analoges Beispiel anzuführen, genügt es, auf die Verhältnisse der Harnsäureausscheidung hinzuweisen, wie ein Uralsediment sich bei starker Acidität findet, wenn auch die absolute Harnsäuremenge nur gering ist, während es, trotz hohem Gehalt des Urins an harnsauren Salzen, bei niedrigem Säuregrad fehlen kann. Zurückkehrend zur Besprechung der einzelnen Methoden der Cystinbestimmung muss zunächst die von Löbisch¹⁾ angegebene erwähnt werden. Löbisch hat, um einen Massstab für die Genauigkeit seines obenbeschriebenen Verfahrens zu besitzen, einen Controlversuch mit einem künstlichen Cystinharn angestellt. Es wurden 0,0681 gr. Cystin in 350 ccm. frischen normalen Harn in der Wärme gelöst, mit Essigsäure versetzt, filtrirt, das auf dem Filter verbleibende Sediment mit verdünnter Salzsäure behandelt, die Lösung auf dem Wasserbade mit chlorsaurem Kalium zusammengebracht, mit Chlorbarium gefällt, der Niederschlag ausgewaschen und gewogen. Es fanden sich dabei 0,126 gr. $\text{BaSO}_4 = 0,0658$ gr. Cystin = 96,6% des zu dem Versuch im Harn gelösten Cystins.

Die Methode wäre also berechtigt, auf grosse Genauigkeit Anspruch zu machen; immerhin schien es angebracht, bevor man eine grössere Anzahl quantitativer Cystinbestimmungen beginnen wollte, erst den Versuch von Löbisch

¹⁾ L. c.

noch zu wiederholen. Es konnte hierzu gleichzeitig der oben beschriebene künstliche Cystinharn dienen, welcher nach der Vorschrift von Löbisch mit Essigsäure versetzt und weiter behandelt wurde. Dass dabei zur Oxydation der im Sediment enthaltenen Schwefelverbindung statt chloresurem Kalium Aetzatron und Salpeter gewählt wurde, geschah deshalb, weil nach der Angabe Stadthagen's¹⁾ der Schwefel des Cystins schwer oxydabel ist und durch Chlor nur 30—40% desselben zu Schwefelsäure oxydirt werden können. Das Ergebniss des Versuches war nun freilich ganz anders als bei Löbisch, denn nicht 96,6%, sondern nur 4,1% des gelösten Cystins waren durch Zusatz von Essigsäure als Sediment abgeschieden worden. Der Cystinharn verhält sich also wesentlich anders als eine alkalische Cystinlösung, und es gelingt nicht auch nur annähernd vollständig durch Essigsäure das Cystin aus der Lösung auszufällen. Die Methode von Löbisch läuft demnach auf das Gleiche hinaus wie die von Niemann, auf eine Bestimmung des Sediments. Dazu kommt, dass sie umständlich ist, denn der Cystinharn filtrirt sehr langsam, um so mehr, wenn durch Essigsäurezusatz auch das wegen des begleitenden Blasenkatarrhs reichlich vorhandene Mucin abgeschieden wird.

Auch von der Cystinbestimmung mittelst des Polarimeters musste Abstand genommen werden. Denn mag immerhin die Menge des gelösten Cystins mehr Beachtung verdienen, als bisher geschehen ist, so ist dieselbe auf der andern Seite doch nicht so gross, dass im Vergleich zu ihr die unvermeidlichen Beobachtungsfehler belanglos wären. Ein Cystingehalt von 1‰ kann als hoch gelten. Unter Zugrundelegung der Kütz'schen Zahl $\alpha_D = -142^\circ$ würde ein Beobachtungsfehler von $0,01^\circ = 0,07$ gr. Cystin pro Liter entsprechen, im angenommenen Fall wären das 7% der überhaupt vorhandenen Cystinmenge.

Ebensowenig empfahl sich die von Stadthagen angewandte Methode zur Nachahmung. Stadthagen war bei

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 100. S. 427.



seinen Cystinbestimmungen von der Voraussetzung ausgegangen, dass das Cystin beim Kochen mit fixen Alkalien und Bleilösung seinen Schwefel vollständig abspalte und dass ferner im normalen menschlichen Harn keine andern Verbindungen sich fänden, die bei der gleichen Behandlung Schwefelblei liefern.

Die Untersuchungen von Baumann und Goldmann¹⁾ haben dem gegenüber zu einem andern Ergebniss geführt. Die Ausbeute des Cystinharns an Schwefelblei ist nicht nur abhängig von der Dauer des Kochens, sondern sie ist überhaupt nicht quantitativ; aus dem Cystinharn noch weniger als aus einer alkalischen Cystinlösung. Wie genau ausgeführte quantitative Versuche zeigten, tritt die Abscheidung des grössern Theils vom überhaupt abspaltbaren Cystinschwefel leicht ein, während fortgesetztes mehrstündiges Erhitzen nur sehr langsam eine Zunahme an Schwefelblei herbeiführt. Aus einer alkalischen Cystinlösung wurde auf diese Weise nach 9stündigem Kochen 70%, aus einem künstlichen Cystinharn nach 8 Stunden langem Erhitzen nur 30% der dem vorhandenen Cystin äquivalenten Menge Schwefelblei erhalten. Durch die Benzoylchloridmethode konnten die genannten Autoren ferner den Beweis liefern, dass auch im normalen Harn sich Cystin oder ein diesem sehr nahe verwandter Körper vorfindet, in einer Quantität, die zwar nicht bedeutend, aber doch der Beachtung werth ist. Im normalen Harn sind darnach ungefähr 0,01 gr. pro Liter Cystin oder einer cystinähnlichen Verbindung enthalten.

Schon der letzterwähnte Umstand, dass es durch Schütteln mit Benzoylchlorid gelingt, auch im normalen Harn Cystin zu ermitteln, spricht für die Empfindlichkeit dieser Methode und musste den Gedanken nahe legen, sich ihrer zur quantitativen Analyse des Cystinharns zu bedienen. Das Verfahren gestattet zudem den positiven Nachweis des im Harn gelösten Cystins und ermöglicht dessen Isolirung und Wägung unabhängig von den übrigen schwefelhaltigen Körpern des Harns.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XII, S. 254.

Dennoch ist die Methode zu einer exacten quantitativen Bestimmung vor der Hand nicht geeignet. Die Ausbeute an Benzoylcystin ist zwar sehr befriedigend — es wurden z. B. aus einer 1 gr. Cystin enthaltenden Lösung statt der berechneten 1,86 gr. 1,7 gr. Benzoylcystin gewonnen —, aber nicht quantitativ und in ihrer Ergiebigkeit wechselnd. Eine plausible Erklärung dafür lässt sich einstweilen nicht geben. Von wesentlichem Einfluss auf das Ergebniss hat sich bei der Darstellung des Benzoylcystins der Umstand erwiesen, ob es gleich von Anfang gelingt, die erforderlichen Mischungsverhältnisse zu treffen; ein erheblicher Ueberschuss an Benzoylchlorid ist dabei ebenso zu vermeiden, wie ein Mangel an Natronlauge, deren nothwendiges Quantum — mindestens das Siebenfache vom Benzoylchlorid — am besten auf einmal zugesetzt wird.

Die erwähnten Bedenken, welche sich gegen die Anwendung einer der vorstehend besprochenen Methoden der Cystinbestimmung für den gegenwärtigen Fall erheben, lassen es begreiflich erscheinen, dass Mangels eines bessern zu dem ältern Verfahren zurückgegriffen wurde, zu der Bestimmung des im Cystinharn enthaltenen nichtoxydirten Schwefels. Hierbei kommen ausser dem Cystin auch die normalerweise vorhandenen Mengen nichtoxydirten Schwefels in Betracht, und da wir nicht im Stande sind, die letztern vom Cystin zu trennen, ist aus analogen Bestimmungen in normalen Harnen ein Mittelwerth für sie zu berechnen und von der Gesamtmenge des im Cystinharn sich findenden nichtoxydirten Schwefels in Abzug zu bringen. Die individuellen Verhältnisse können dabei nicht berücksichtigt werden, es ist also auch bei dieser Methode nicht möglich, die täglich ausgeschiedenen Cystinmengen quantitativ zu ermitteln. Allein man ist doch im Stande, — und gerade darauf kam es bei den nachfolgend mitzutheilenden Untersuchungen besonders an — Aufschluss zu erhalten über die Schwankungen in der Cystinausscheidung, die erkannt werden an dem Verhältniss zwischen oxydirtem und nichtoxydirtem Schwefel einerseits und den absoluten Mengen nichtoxydirten Schwefels

andererseits. Ein weiterer Vortheil ist, dass durch diese Methode nicht das Cystin allein bestimmt wird, sondern auch ein Ueberblick gegeben wird über die bei der Cystinurie vorhandene Veränderung in der Schwefelausscheidung des Organismus überhaupt, wenigstens soweit sie den Harn betrifft.

Die Bestimmungen selbst wurden auf die bekannte Weise ausgeführt. Im Einzelnen sei noch bemerkt: für den Gesamtschwefel wurden jeweils 25 ccm. Harn mit 3 gr. Salpeter und 3 gr. Aetznatron im Silbertiegel eingedampft. Die angegebenen Gewichtsmengen erwiesen sich, wie Controlversuche zeigten, als vollkommen ausreichend für die Oxydation des Schwefels. Besondere Sorgfalt wurde darauf verwandt, dass aus der Schmelze vor dem Zusatz von Chlorbarium die Salpetersäure gänzlich vertrieben war. Vom schwefelsauren Baryt wurde nur nach längerem Erhitzen auf dem Wasserbad, nie vor Ablauf von 24 Stunden abfiltrirt. Ausser auf das Cystin haben die früheren Untersucher ihr Augenmerk auch noch auf andere Harnbestandtheile gerichtet, vornehmlich auf die Harnsäure und den Harnstoff, und in manchen Fällen eine verminderte Ausscheidung des einen oder beider Körper beobachtet. Ihren Angaben stehen jedoch eine ebenso grosse Anzahl von Befunden gegenüber, die eine derartige Verminderung in der Harnsäure- resp. Harnstoffproduction nicht zu constatiren vermochten. Wie dem auch sei, es geht daraus hervor, dass von einem ursächlichen Zusammenhang dieser Anomalien mit der Cystinurie nicht die Rede sein kann. Eine Wiederholung derartiger Untersuchungen durfte mithin im vorliegenden Falle unterbleiben.

Das als Sediment ausgefallene Cystin wurde täglich, nachdem die Hauptmasse des Urins abgossen war, im Spitzglas gesammelt und seine Menge nach dem Augenmass taxirt, in Fällen, wo es besonders reichlich war, gewogen. Es betrug in maximo 0,1 gr. Auf Genauigkeit macht ein solches Verfahren natürlich nicht Anspruch. Dazu hätte es der Filtration des gesammten Harns bedurft und von dieser musste abgesehen werden, weil ausser zu den quantitativen Bestimmungen der Urin auch noch anderweitig verarbeitet wurde.

Nach der beschriebenen Methode ausgeführte Bestimmungen im Harn des Cystinpatienten an drei Tagen hatten folgendes Ergebniss:

	Gesamtschwefel in 50 ccm.		Gesamtschwefelsäure in 50 ccm.		Procente des nichtoxyd. vom Gesammt- Schwefel.
	als BaSO ₄ .	als Schwefel.	als BaSO ₄ .	als Schwefel.	
			A	B	
			(0,1425)		
I.	0,264 gr.	0,03626 gr.	0,133 gr. + 0,0095 gr.	0,01957 gr.	46,0
			(0,150)		
II.	0,288 »	0,03955 »	0,130 gr. + 0,020 gr.	0,0206 »	47,9
			(0,120)		
III.	0,206 »	0,02829 »	0,1045 gr. + 0,0155 gr.	0,0165 »	41,7

Es zeigt sich also im Cystinharn, entsprechend der Ausscheidung eines Körpers, der den Schwefel in nichtoxydirter Form enthält, der nichtoxydirte Schwefel beträchtlich vermehrt. Seine Menge betrug, ausgedrückt in Procenten vom Gesamtschwefel als Mittelwerth aus diesen 3 Bestimmungen, 45,2%, während sie im normalen Harn nach den bisherigen Untersuchungen nur ca. 15% ausmacht. Was die Production der Aetherschwefelsäuren anlangt, so war eine bemerkenswerthe Veränderung, insbesondere eine Vermehrung derselben nicht vorhanden. Ihr Verhältniss zu der präformirten Schwefelsäure war ähnlich dem im normalen¹⁾ Harn $\frac{B}{A} = \frac{1}{10}$, doch muss hierbei darauf hingewiesen werden, dass dem Quotienten $\frac{B}{A}$ in diesem Fall nicht die gleiche Bedeutung wie sonst zukommt, da bei der Cystinurie die Art der Ausscheidung der schwefelhaltigen Verbindungen im Harn bedeutend von der Norm abweicht, vor Allem die Menge der Schwefelsäure beträchtlich vermindert ist. Doch konnte davon abgesehen werden, Tag für Tag die Aetherschwefelsäuren quantitativ

¹⁾ v. d. Velden, Virchow's Archiv, Bd. 70, S. 343.

zu bestimmen, und es genügen, dies nur von Zeit zu Zeit zu thun. Um dies gleich an dieser Stelle zu bemerken, fanden sich auch in der Folge die gepaarten Schwefelsäuren dann immer in normaler Menge vor.

Die erwähnten drei Cystinbestimmungen wurden vorgenommen, während der Patient die gewöhnliche gemischte, an Kohlehydraten ziemlich reiche Kost erhielt. Wie jede Schwefelbestimmung des Harns muss ja auch das Cystin aus der Zersetzung der in unserer Nahrung vorhandenen Eiweisskörper entstehen, abgesehen von den Fällen, wo etwa auch Senf genossen oder der Schwefel als Medikament in anorganischer Verbindung aufgenommen wurde. Bei dieser Abhängigkeit des Cystins von der Nahrung ist es von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass die Art der Ernährung auf den Grad der Cystinurie von Einfluss ist, dass insbesondere die einzelnen Eiweisskörper sich bei der Cystinbildung verschieden verhalten.

In der Literatur finden sich eine Reihe von Angaben, welche auf eine derartige Einwirkung der Nahrung bei der Cystinausscheidung hinweisen. So sah Pletzer¹⁾ in den Fällen von Toel²⁾ nach dem Genuss von Leguminosen, Kohl, Fischen, Austern etc. eine Steigerung der Cystinausfuhr eintreten, Ebstein³⁾ in einem seiner Fälle eine Vermehrung des Cystinsediments beinahe um das Dreifache nach Verabreichung eines Linsengerichts sich einstellen. Auch Löbisch⁴⁾ liess seinen Patienten, um ein möglichst reichliches Sediment zu erhalten, sich ausschliesslich von Vegetabilien nähren und Cantani⁵⁾ legt bei der Therapie der Cystinurie ein Hauptgewicht auf die absolute Fleischdiät. Im Widerspruch hiermit steht Bartels⁶⁾, der einen solchen Einfluss der Zusammensetzung der Nahrung nicht constatiren konnte.

¹⁾ Archiv f. Heilkunde, 1858, Bd. III, S. 164.

²⁾ L. c.

³⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, S. 594 sqq.

⁴⁾ Liebig's Annal., Bd. 182, S. 231.

⁵⁾ Path. u. Ther. der Stoffwechselkrankh., deutsch von Hahn, Bd. III, S. 17

⁶⁾ Virchow's Archiv, Bd. 26, S. 419.

Die genannten und ähnliche Beobachtungen sind immer nur gelegentlich gemacht worden; sie sind überdies zum Theil nicht einwandfrei, weil in einseitiger Weise allein das Cystin-sediment berücksichtigt wurde. Es konnte somit angebracht erscheinen, eine grössere Reihe derartiger Versuche über die Abhängigkeit der Cystinausscheidung von der Art der Ernährung vorzunehmen. Dabei war besonders darauf zu achten, dass eine bestimmte Zusammensetzung der Diät über mehrere Tage beibehalten wurde, um alle die Fehlerquellen vermeiden zu können, die mit der Verallgemeinerung einer einmaligen Beobachtung verbunden sind. Im vorliegenden Fall sollte mit einer Milchdiät begonnen werden. Vom 9. Jan. bis 16. Jan. 1888 erhielt der Patient als ausschliessliches Nahrungsmittel Milch in beliebiger Menge. Quantitative Bestimmungen wurden ausgeführt am 12., 14. und 16. Jan. und fielen folgendermassen aus:

Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge des S. gr.	als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.				
IV.	12. I. 88	1730	1016	0,1848	0,02538	0,880	0,0937	0,01287	0,445	0,435	49,3	Sehr gering
V.	14. I. 88	1550	1013	0,1756	0,02411	0,750	0,0890	0,01222	0,380	0,370	49,2	do.
VI.	16. I. 88	1700	1012	0,1806	0,0248	0,840	0,0978	0,01343	0,455	0,385	45,8	Mässig.

Verglichen mit den Resultaten der Bestimmungen im Harn unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen fand sich auch an den Tagen, wo quantitative Analysen nicht vorgenommen wurden, im Allgemeinen eine Abnahme des Cystin-sedimentes, das nur am letzten Beobachtungstage wieder reichlicher auftrat, in dem Verhalten des nichtoxydirten Schwefels aber keine bemerkenswerthe Veränderung, eher noch eine Vermehrung als eine Verminderung.

Ausgehend von dem Gedanken, es handle sich bei der Cystinurie vorwiegend um eine mangelhafte Oxydation eines intermediären Stoffwechselproductes, wurde dem Patienten sodann wieder die gemischte Hospitalkost verabreicht und gleich-

zeitig dabei durch Bäder, Douchen, Frottiren und Massage für die Anregung des Stoffwechsels gesorgt. Grössere körperliche Anstrengungen vornehmen zu lassen, die demselben Zweck in einfacherer Weise gedient haben würden, erschien mit Rücksicht auf die vor einigen Wochen gemachte Operation nicht rathsam.

Datum.	Harnmenge cbem.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Abs. Menge d. nicht- oxyd. Schwef. gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als Ba SO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als Ba SO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge als S. gr.				
VII.	19. I.	1860	1011	0,1848	0,02538	0,945	0,105	0,01442	0,535	0,410	43,2	Gering.
VIII.	20. I.	1750	1010	0,1828	0,0251	0,880	0,107	0,01469	0,515	0,365	41,4	Gering.

Es war also die absolute Menge des nichtoxydirten Schwefels ungefähr auf der gleichen Höhe geblieben, wie an den Tagen, wo die Milchdiät eingehalten wurde; im Vergleich zu der reichlicheren Eiweisszufuhr und der ihr entsprechenden Zunahme des Gesamtschwefels stellt das immerhin ein geringes Sinken der Cystinausscheidung vor. Allein ohne irgend welche Bedeutung, denn ein Verhältniss von 41 % fand sich auch bei der Bestimmung III unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen und bei körperlicher Ruhe des Patienten. Aeusserer Umstände halber musste die ununterbrochene Fortsetzung dieser Versuche für kurze Zeit unterbleiben. Als ich dieselben wieder aufnahm, wurde erst zur Controle eine Bestimmung im Harn bei gemischter Nahrung gemacht (IX) und dann vom 5. II. 88 bis 12. II. 88 dem Patienten vorzugsweise Fleischdiät verordnet:

Datum.	Harnmenge cbem.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als Ba SO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als Ba SO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.				
IX.	4. II. 88	1310	1020	0,2676	0,03675	0,960	0,1391	0,0191	0,500	0,460	48	Mässig.
X.	6. II. 88	1520	1020	0,2584	0,03554	1,080	0,1447	0,01987	0,605	0,475	44	Viel.
XI.	8. II. 88	1760	1020	0,2652	0,03642	1,280	0,1517	0,02083	0,730	0,550	42,8	Schr. viel.
XII.	10. II. 88	1330	1018	0,3082	0,04233	1,125	0,1723	0,02323	0,620	0,505	44	Viel.

Als Resultat zeigt sich bei der Fleischdiät eine erhebliche Zunahme des gesammten Schwefels, des oxydirten sowohl als nichtoxydirten, die als ein Ausdruck des gesteigerten Eiweisszerfalls anzusehen ist. Das Verhältniss zwischen den in oxydirter und nichtoxydierter Form ausgeschiedenen Schwefelverbindungen weist freilich eine Abnahme bis zu 5% gegenüber dem bei gemischter Nahrung beobachteten auf, die absoluten Werthe des nichtoxydirten Schwefels dagegen übersteigen 0,5 gr., von einer Verminderung der Cystinurie war also auch diesmal, ganz abgesehen von der Quantität des sedimentirten Cystins, nichts zu bemerken.

Der Fleischnahrung folgte am 13. II. die vegetabilische Diät, während welcher dem Patienten vorzugsweise Brot, Speck und Bohnen verabfolgt wurde. Sie dauerte bis zum 18. II. 88.

Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.				
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.				
XIII.	14. II. 88	1400	1020	0,2944	0,04043	1,130	0,1467	0,02015	0,565	0,0565	50,2	Wenig.
XIV.	16. II. 88	1625	1015	0,1786	0,02453	0,795	0,0912	0,01252	0,405	0,0390	48,9	Sehr wenig.
XV.	18. II. 88	1420	1019	0,2440	0,03351	0,950	0,1275	0,01751	0,500	0,450	47,7	Wenig.

Was am ersten an diesen Zahlen auffällt, wenn man dieselben mit den vorhergehenden vergleicht, ist die bedeutende Abnahme der Schwefelsäure, welche, stellt man die Bestimmungen XI und XIV einander gegenüber, bis zu 0,325 gr. S. = 45% beträgt. Es stimmt das überein mit den Ergebnissen, zu welchen u. A. Clare¹⁾, Bunge²⁾ bei Versuchen am Menschen, Kunkel³⁾ bei Analysen des Harns von Pflanzen- und Fleischfressern gelangten. Ich erwähne

¹⁾ Experimenta de excretionibus acidi sulfurici per urinam. Dorpat 1854.

²⁾ Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chemie, S. 311.

³⁾ Pflüger's Archiv, Bd. XIV, S. 344.

hier die Resultate der Untersuchungsreihe von Clare besonders, weil sie sich noch in einer andern Weise für den vorliegenden Fall verwerthen lassen. Es zeigt nämlich die absolute Menge des nichtoxydirten Schwefels innerhalb der Tage der vegetabilischen Diät eine bemerkenswerthe Schwankung, am ersten Tage eine Zunahme, die sogar die bei der Fleischnahrung gefundenen Werthe noch übersteigt, am dritten Tage dagegen ein erhebliches Sinken. Man mag diese vermehrte Production von nichtoxydirtem Schwefel der vegetabilischen Diät zuschreiben, wofür ja eine Reihe früherer Beobachtungen (Pletzer, Ebstein) sprechen, sieht man aber die Zahlen der Clare'schen Versuchsreihe an, so liegt die Vermuthung näher, ähnlich wie in jenem Fall, so auch hier an eine Nachwirkung der früheren Kost zu denken, die in die erste Zeit der veränderten Diät hineinreichte, und ihre Ursache vielleicht in Störungen der Verdauung und Resorption zu suchen. Clare fand an sich selbst die Schwefelsäureausscheidung an 10 auf einander folgenden Tagen

bei Fleischdiät:

1. Tag	2,094 gr.
2. »	5,130 »
3. »	3,868 »

bei gewöhnlicher Kost:

4. Tag	3,592 gr.
5. »	2,262 »

bei Pflanzenkost:

6. Tag	2,262 gr.
7. »	1,394 »
8. »	1,022 »

bei gewöhnlicher Kost:

9. Tag	1,979 gr.
10. »	2,859 »

Das Cystinsediment war zur Zeit der vegetabilischen Nahrung nur am ersten Tage in reichlicher, die übrigen Tage in geringer Menge vorhanden.

Vom 18. II. bis 21. II. 88 bekam der Cystinpatient wieder die gewöhnliche gemischte Kost zu essen. Währenddem aus-

geführte Bestimmungen lieferten folgendes Resultat, das von den früheren in keiner Weise abweicht:

Datum.	Harmenge ebem	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge als S. gr.				
XVI	20. II.	1960	1013	0,1992	0,02736	1,070	0,110	0,01515	0,590	0,480	44,8	Wenig.
XVII.	22. II.	1660	1015	0,2126	0,02963	0,980	0,1175	0,01613	0,535	0,445	44,7	Wenig.

Es schlossen sich an einige Versuche, die Wirkung des Alkohols auf die Cystinausscheidung zu beobachten. Die Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf den thierischen Stoffwechsel sind zwar im Einzelnen in manchen Ergebnissen einander widersprechend; doch lässt sich ihr Resultat dahin zusammenfassen, dass durch den Alkohol eine Verminderung des Stoffwechsels herbeigeführt wird, die als die Folge einer Hemmung in den Oxydationsvorgängen zu betrachten ist, insofern als der Alkohol den in den Geweben vorhandenen Sauerstoff zu seiner eigenen Verbrennung in Anspruch nimmt. Nach der Methode von Nencki und Sieber¹⁾, die physiologische Oxydation nach der Eingabe von Benzol an dem im Harn ausgeschiedenen Phenol zu messen, haben Simanowsky und Schoumoff²⁾ unter der Einwirkung des Alkohols eine Abnahme der Phenylschwefelsäure um 50—75% constatiren können bei Versuchen am Hund, Kaninchen und Menschen. Es liess sich also auch für den vorliegenden Fall von vornherein erwarten, dass in Folge der Eingabe von Alkohol die Menge des nichtoxydirten Schwefels sich auf Kosten der Schwefelsäure vermehrt zeigen würde. Die zu dem Zweck verordnete Diät war folgende: am 22. II. gewöhnliche gemischte Kost, $\frac{1}{4}$ Liter Landwein, 4mal 15,0 gr. Cognac 46% Alkohol enthaltend = 27,6 gr. Alkoh. absol.; vom 23. II. bis 27. II. dieselbe Nahrung, $\frac{1}{4}$ Liter Landwein, und 7mal 15,0 gr.

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 31, S. 319.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 33, S. 251.

Cognac (46%) = 48,3 gr. Alkohol absolutus. Der Patient befand sich vollkommen wohl dabei. Das Resultat fiel folgendermassen aus:

	Datum.	Harmmenge chem.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.
				als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge als S. gr.			
XVIII.	23. II.	1530	1017	0,1942	0,02667	0,820	0,1044	0,01433	0,445	0,375	46,4	Wenig.
XIX.	24. II.	1760	1015	0,1910	0,02623	0,925	0,101	0,01387	0,490	0,435	47,1	Etwas mehr.
XX.	25. II.	1920	1018	0,2234	0,03068	1,180	0,124	0,01703	0,655	0,525	44,5	Sehr viel.
XXI.	27. II.	1860	1017	0,2080	0,02856	1,065	0,1186	0,01629	0,605	0,460	43	Viel.

Die Vermuthung, nach Verabreichung des Alkohols die Cystinurie verstärkt zu sehen, fand sich demnach nicht bestätigt. Die absolute Menge des nichtoxydirten Schwefels war an den beiden ersten Tagen geringer als an den folgenden, entsprechend der überhaupt verminderten Quantität des Gesamtschwefels. Das Verhältniss zwischen oxydirtem und nichtoxydirtem Schwefel dagegen erschien so gut wie unverändert, an den letzten Tagen des Alkoholgenusses sogar zu Ungunsten des nichtoxydirten Schwefels verschoben.

Für die Frage der Cystinurie war es nicht ohne Interesse, zu erfahren, welchen Einfluss die Eingabe von Schwefel in Substanz haben würde, ob es möglich wäre, die ohnehin schon auf Kosten der Schwefelsäure vermehrte Ausscheidung von nichtoxydirtem Schwefel durch eine directe Zufuhr von Schwefel noch weiter zu steigern.

In der Medizin erfreute sich namentlich in früherer Zeit der Schwefel einer grossen Beliebtheit. Man verwandte ihn äusserlich theils in Form von Bädern, theils in Salbenform gegen allerlei Hautkrankheiten, besonders solche, die durch pflanzliche oder thierische Parasiten hervorgerufen werden. Innerlich wurde er bei chronischen Katarrhen des Respirations- und Verdauungstractus, zumal aber als Laxans gegeben, in welcher Eigenschaft er auch jetzt noch einen Bestandtheil des Pulvis Liquiritiae compositus bildet.

Wie nun diese Wirkungen des Schwefels zu deuten sind, das entzieht sich bis heute noch einer durchweg befriedigenden Erklärung. Für den Effect scheint es ziemlich gleichgültig zu sein, ob man den Schwefel in Substanz, als Schwefelalkali oder als Schwefelwasserstoff anwendet, und es hat die Ansicht viel für sich, dass in allen drei Fällen Schwefelalkali nach Art eines Aetzmittels zur Geltung gelangt. Auch mit der Wirkung des Schwefels im Darmkanal verhält es sich ähnlich auf Grund der Untersuchungen, die A. Krause¹⁾, Etzinger, E. Voit, besonders aber Regensburger²⁾ angestellt haben. Darnach passirt der in Substanz verabreichte Schwefel den Magen und zum bei Weitem grössten Theil auch den Darm unverändert, während ein kleinerer Theil als Schwefelalkali resorbirt und im Harn in oxydirter sowohl als nichtoxydirter Form ausgeschieden wird. Wie Regensburger durch Experimente wahrscheinlich gemacht hat, erfolgt diese Bildung des Schwefelalkalis durch den alkalischen Darmsaft nicht direct aus dem Schwefel, sondern aus dem Schwefelwasserstoff, der bei Berührung des Schwefels mit den faulenden Eiweisskörpern im Darm entsteht.

Selbst in grossen Dosen genommen ist die innerliche Darreichung des Schwefels vollkommen ungefährlich. Für den vorliegenden Fall wurde als Präparat Lac sulfuris gewählt mit Mel aa 30 gr. täglich. Der Patient erhielt dabei seine gewöhnliche gemischte Kost und $\frac{1}{4}$ Liter Wein. Er befand sich während des Gebrauchs von Schwefel vollkommen wohl, hatte nicht über Kolikschmerzen zu klagen und hatte zwei- bis dreimal täglich breiige Stuhlentleerungen. Diarrhoe war nicht vorhanden.

Es spricht also auch diese Beobachtung für die Anschauung, dass die Stärke der abführenden Wirkung des Schwefels bis zu einem gewissen Grad von der Dosis unabhängig ist und nicht auf der rein mechanischen Reizung der Darmschleimhaut durch den unverändert abgehenden

¹⁾ De transitu sulfuris in urinam. D. J. Dorpati 1853.

²⁾ Zeitschr. f. Biologie, Bd. XII, S. 479.

Schwefel beruht, sondern auf der Menge des gebildeten Schwefelalkalis.

Das Ergebniss des Versuches findet sich auf nachstehender Tabelle mitgetheilt. Es entwickelte der Harn beim Kochen mit Säure Schwefelwasserstoff, gab beim Destilliren mit Salzsäure im Destillat nach Zusatz von Bromwasser einen nicht unerheblichen Niederschlag mit Chlorbarium, enthielt also unterschwefligsaures Salz.

Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.	
			als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.				
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.				
XXII.	4. III.	1390	1021	0,4046	0,0556	1,545	0,3646	0,05008	1,390	0,155	9,8	Mässig.
XXIII.	5. III.	1950	1013	0,2616	0,0359	1,400	0,2000	0,02746	1,070	0,330	23,5	do.
XXIV.	6. III.	1470	1019	0,3840	0,0527	1,550	0,3085	0,04241	1,245	0,305	19,6	do.
XXV.	7. III.	1520	1019	0,5000	0,0687	2,085	0,3969	0,05451	1,655	0,430	20,6	Etwas mehr.

Zum Vergleich stelle ich daneben das Resultat eines analogen Versuches, der am normalen Menschen, bei einem Patienten angestellt wurde, welcher sich wegen geringfügiger Kniegelenksschmerzen einige Tage in der chirurgischen Klinik aufhielt. Es wurde bei diesem Individuum vorerst an drei auf einander folgenden Tagen der normale Harn und dann an zwei Tagen der Harn nach täglich 30 gr. Lac sulfuris (wie oben) untersucht. Auch bei diesem Patienten trat keine Diarrhoe auf. Im Harn liess sich gleichfalls unterschweflige Säure nachweisen.

Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Proc. des nicht- oxyd. vom Ges.-S.
			als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.		
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.		
11. III.	—	1025	0,3280	0,0450	—	0,2811	0,0386	—	—	14,3
12. III.	1000	1022	0,3074	0,0422	0,845	0,2512	0,0345	0,690	0,155	18,3
13. III.	1050	1020	0,2708	0,0372	0,780	0,2293	0,0315	0,660	0,120	15,3
15. III.	1930	1011	0,2990	0,04106	1,580	0,2410	0,03310	1,275	0,305	19,4
17. III.	1650	1015	0,5250	0,07167	2,365	0,4662	0,06402	2,115	0,250	11,2

Vom 14./III. bis
17./III. Lac sulf.

Für die Beurtheilung der durch die Eingabe von Schwefel bedingten Veränderung der Schwefelausscheidung im Urin hat natürlich das Verhältniss zwischen nichtoxydirtem und oxydirtem Schwefel nicht die gleiche Bedeutung wie unter normalen Bedingungen, da es durch die Aufnahme von Schwefel in ganz ungleichmässiger Weise beeinflusst wird. Es kommen deshalb hier nur die absoluten Mengen der Schwefelsäure und des nichtoxydirten Schwefels in Betracht. Darnach beträgt, verglichen mit der Schwefelausscheidung am 13. III. 88, bei jenem normalen Individuum die Zunahme: am ersten Tage Schwefelsäure 0,61 gr. S, nichtoxydirter Schwefel 0,18 gr. S, am zweiten Tage 1,45 gr. S resp. 0,13 gr. S.

Ganz anders verhält sich die Sache bei dem Cystinpatienten.

Hier lassen sich als Mittelzahlen aus den bei gemischter Nahrung gefundenen Werthen für die Schwefelausscheidung hinstellen: täglich Gesamtschwefel 1,0 gr. S, davon in Form von Schwefelsäure 0,54 gr. S. Legt man diese Zahlen auch den letzten Analysen zu Grunde, um zu sehen, in welcher Weise durch die Zufuhr von Schwefel die Schwefelabscheidung im Harn sich geändert hat, so kommt man zu folgendem Ergebniss. Es hat zugenommen:

	der Gesamtschwefel:	die Schwefelsäure:
am 1. Tag . . .	0,54 gr. S.	0,85 gr. S.
am 2. » . . .	0,40 » »	0,53 » »
am 3. » . . .	0,55 » »	0,70 » »
am 4. » . . .	1,08 » »	1,11 » »

Dies Resultat erscheint auf den ersten Blick paradox, denn die Zunahme der Schwefelsäure ist hier stets grösser als die des gesammten Schwefels, während es umgekehrt der Fall hätte sein müssen. Dieser Widerspruch löst sich aber auf einfache Art auf, wenn man die Abnahme der Mengen des nichtoxydirten Schwefels berücksichtigt und annimmt, dass unter der Einwirkung des Schwefels die Bedingungen für die Cystinbildung, überhaupt die Verhältnisse der Schwefelabfuhr im Harn sich verändert und mehr denen des normalen Menschen genähert haben. Die Steigerung der Pro-

duction von oxydirtem und nichtoxydirtem Schwefel in Folge der Eingabe von Lac sulfuris findet sich also nur in den für die Zunahme der Gesamtschwefelbildung angegebenen Zahlen ausgedrückt; die für die Vermehrung der Schwefelsäure gefundenen Werthe zeigen, wie ein Theil des bei dem Patienten sonst als Cystin im Harn erscheinenden Schwefels jetzt in oxydirter Form ausgeschieden wurde, — auf einem andern Wege ein Beweis dafür, dass das Cystin auf Kosten der Schwefelsäure gebildet wird.

Nach einer längern Pause, während welcher er sich in seiner Heimath befand, stellte sich der Patient in der chirurgischen Klinik wieder vor, und gab an, dass er in der Zwischenzeit hin und wieder kleine Concremente mit dem Urin entleert habe. — Bei einer an dem frisch gelassenen Harn, der leicht alkalisch reagirte, vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung war es nicht möglich, Cystinkrystalle zu finden; eine Wiederholung derselben einige Stunden später, sowie Kochen des Harns mit Natronlauge und Bleiacetat lieferte indessen den gleichen Befund wie ehemals. Auch der begleitende Blasencatarrh war noch vorhanden.

Die in derselben Weise wieder ausgeführte Analyse des Harns ergab bei gemischter Kost:

	Datum	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.
				als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge als S. gr.			
XXVI.	27. VI.	1450	1019	0,2378	0,0326	0,945	0,1310	0,0178	0,520	0,425	44,8	Gering.
XXVII.	28. VI.	1620	1017	0,2570	0,0353	1,145	0,1441	0,0198	0,645	0,500	44,0	Mässig.

Zur Ergänzung der früheren Versuche erhielt der Patient am 28. VI. und 29. VI. eine möglichst eiweissarme, an Kohlehydraten reiche Nahrung. Dieselbe bestand aus Kaffee mit Weissbrot, Weissbrot mit Honig, Suppe mit Nudeln, Speck, Mehlspeise, Weissbrot, $\frac{1}{4}$ Liter Wein.

Datum.	Harnmenge ccm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges. Schw.	Sediment.
			als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge S. gr.	als BaSO ₄ gr.	als S. gr.	Abs. Menge als S. gr.			
XVIII. 29. VI.	1710	1018	0,2288	0,03142	1,075	0,1361	0,01869	0,635	0,440	40,5	Mässig.
XXIX. 30. VI.	1760	1014	0,1830	0,02513	0,885	0,0895	0,01229	0,430	0,455	51,0	do.

Auch hier zeigte sich die Wirkung der veränderten Kost erst am zweiten Tage deutlich an der verminderten Schwefelsäureproduction. Auf letzterer beruht auch allein die Zunahme in den Procenten des nichtoxydirten vom gesammten Schwefel von 40% auf 51%, welche bei oberflächlicher Betrachtung eine Steigerung der Cystinurie vortäuschen könnte, denn die absolute Menge des nichtoxydirten Schwefels blieb so gut wie unverändert.

Einerseits des Blasenkatarrhs wegen, der bei dem Patienten sich in der letzten Zeit wieder verschlimmert hatte, andererseits aber auch, weil durch die Entdeckung der Ptomaine im Harn⁴⁾ inzwischen die Aufmerksamkeit ganz besonders auf die Fäulnissvorgänge im Darm gelenkt wurde, schloss sich hieran ein Versuch mit der Verabreichung von Salol. Der Patient erhielt wieder die gewöhnliche gemischte Kost, nahm vom 3. VII. bis 6. VII. am ersten Tage 3 gr. und dann täglich 6 gr. Salol. Es wurde notirt:

4. VII. 88. Der Harn hat einen eigenthümlichen bouillonartigen Geruch und eine grünliche Färbung. Die mikroskopische Untersuchung des mässig starken Sediments ergiebt: spärliche platte Blasenepithelien, zahlreiche Eiterkörperchen, z. Th. vereinzelt, z. Th. in grösserer Anzahl zusammenliegend, Cystinkrystalle, zahlreiche Bakterien.

5. VII. 88. Der Harn ist dunkler gefärbt, im Uebrigen mikroskopisch der gleiche Befund wie am vorigen Tage.

⁴⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XXI, S. 2744 u. 2938; Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, S. 562.

6. VII. 88. Der Harn dunkelt beim Stehen stark nach, setzt ein reichliches Cystinsediment ab. Mikroskopisch finden sich ausser Blasenepithelien und Leukocyten auch hyaline Cylinder vor. Es wird das Salol auf ärztlichen Wunsch nicht weiter gegeben. Bei Ausführung der quantitativen Schwefelsäurebestimmung wurde die Erfahrung gemacht, dass die Spaltung der Aetherschwefelsäuren sehr schwer vor sich ging und es mehrstündigen Kochens bedurfte, bis diese vollständig beendet war. Die Menge der präformirten Schwefelsäure nahm unter dem Gebrauch von Salol ab und war am dritten Tage fast völlig verschwunden.

	Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Sediment.
				als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.			
				gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.			
XXX.	2. VII.	1630	1015	0,1594	0,02189	0,715	0,0846	0,01162	0,380	0,335	46,7	Mässig.
XXXI.	4. VII.	1840	1016	0,1904	0,02615	0,960	0,1085	0,01490	0,550	0,410	43,0	do.
XXXII.	5. VII.	2020	1013	0,2070	0,02843	1,140	0,1076	0,01477	0,590	0,550	48,3	do.
XXXIII.	6. VII.	1930	1020	0,2220	0,03049	1,175	0,1187	0,01630	0,630	0,545	46,5	Sehr reichl.

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich, ist das Verhältniss zwischen nichtoxydirtem und oxydirtem Schwefel ziemlich unverändert geblieben. Ein günstiger Einfluss des Salols auf die Cystinurie lässt sich demnach, soweit die mitgetheilten Bestimmungen überhaupt zu einem abschliessenden Urtheil berechtigen, nicht constatiren.

Ueberblickt man noch einmal im Zusammenhang die vorstehend mitgetheilten Zahlen und sieht dabei ab von den Resultaten, welche nach Eingabe von Arzneimitteln, Schwefel und Salol, erhalten wurde, so lässt sich als Ergebniss meiner Untersuchungen Folgendes hinstellen. Ungeachtet der verschiedenartigsten Zusammensetzung der Nahrung weist im Allgemeinen bei dem Cystinpatienten das procentische Verhältniss des nichtoxydirten zum gesammten Schwefel nur geringe Veränderungen auf und entfernt sich an den einzelnen Tagen nur wenig von der aus 26 Bestimmungen sich

ergebenden Durchschnittszahl von 45,7%. Ein Einfluss der Nahrung auf die Cystinurie lässt sich freilich nicht verkennen, insbesondere ist die Ausscheidung des nichtoxydirten Schwefels bei der Pflanzenkost verhältnissmässig grösser als bei der ausschliesslichen Fleischnahrung, — allein dieser Einfluss findet bei Weitem nicht in dem Sinne statt, dass gewisse Nahrungsmittel im Stande wären, die Cystinausscheidung erheblich zu verändern. Die Wirkung der verschiedenen Diät äussert sich vielmehr ähnlich wie beim normalen Individuum: absolute Zunahme des Schwefels in beiderlei Form in Folge der Fleischnahrung, absolute Abnahme desselben, entsprechend der unvollständigen Ausnutzung der Nahrung im Darm, bei der vegetabilischen Diät.

Als einzige Ausnahme von dem Gesagten liesse sich das bei der Kohlehydratkost gefundene Resultat, Bestimmungen XXVIII und XXIX, anführen, wo während derselben das oft erwähnte Verhältniss zwischen den beiden Arten der schwefelhaltigen Verbindungen im Harn von 40,5% auf 51% gestiegen war. Immerhin möchte es bedenklich erscheinen, dieses Ergebniss in einseitiger Weise zu verwerthen, denn es wurde hauptsächlich durch die Abnahme der Schwefelsäure veranlasst. Zudem zeigte sich Aehnliches auch unter andern Umständen, z. B. finden sich der Zahl 51% nahekommende Werthe bei der Milchdiät, Bestimmungen IV, V, wie auch bei der Fleischnahrung, Bestimmung IX.

Die früher erwähnten Beobachtungen anderer Autoren über den Einfluss der Nahrung auf die Cystinurie können demnach durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Die Ursache hierfür wird wesentlich in der von mir angewandten Methode der Cystinbestimmung zu suchen sein, die weniger auf das Cystinsediment, sondern, wie oben näher begründet, in erster Linie auf die Menge des im Harn gelösten Cystins Gewicht legte. Zu welchen irrigen Vorstellungen man gelangen kann, wenn man den Grad der Cystinurie nur nach der Masse des Sediments beurtheilen wollte, lehrt ein Blick auf die obigen Tabellen. Es ist daraus ersichtlich, wie die Menge des Sediments oft erheblichen

Schwankungen unterworfen war; ja, es gab Tage, wo sich bei der mikroskopischen Untersuchung nur ganz vereinzelt Krystalle im Sediment nachweisen liessen. Allein nun einzig auf Grund dieses Befundes die Cystinausscheidung als vermindert oder so gut wie erloschen ansehen zu wollen, würde, wie aus dem Ergebniss der Bestimmung des nichtoxydirten Schwefels erhellt, ein Fehler gewesen sein, der leicht zu ganz falschen Anschauungen vom Wesen der Cystinurie hätte führen können.

Wieviel betrug nun im vorliegenden Fall die Menge des im Harn gelösten Cystins?

Nicht nur bei der Cystinurie, sondern auch unter normalen Bedingungen erscheint ein Theil des Schwefels im Harn in nichtoxydirter Form. Es müssen daher bei der quantitativen Bestimmung des Cystins nach der gewählten Methode von den für den nichtoxydirten Schwefel berechneten Werthen noch die Mengen der im normalen Harn sich findenden und nicht als Schwefelsäure ausgeschiedenen Schwefelverbindungen abgezogen werden. — Diesbezügliche Untersuchungen beim gesunden Menschen sind, abgesehen von älteren, nach dem heutigen Standpunkt nicht mehr einwandfreien Beobachtungen, angestellt von Salkowski¹⁾, Lépine und Flavard²⁾ und Stadthagen³⁾. Nach den genannten Autoren beträgt im normalen Harn die Menge des nichtoxydirten Schwefels 13—16,8% vom Gesamtschwefel.

Die diesen Angaben zu Grunde liegende Anzahl Analysen ist nicht gerade gross. Es schien mir daher angebracht, um für die Beurtheilung der normalen Verhältnisse eine möglichst breite Grundlage zu besitzen, selbst noch eine Reihe derartiger Bestimmungen vorzunehmen, deren Resultat ich im Folgenden mittheile. — Das Material hierzu lieferten, mit Ausnahme der beiden zuerst angeführten Fälle, mir Patienten beiderlei Geschlechts, die localer Affectionen wegen behandelt wurden, im Uebrigen jedoch gut genährt und gesund waren. Nach

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 58, S. 501.

²⁾ Revue de Médecine, 1881, S. 27 sqq.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 100, S. 424.

Erfahrungen bei Thierversuchen¹⁾ zu schliessen, ist auch beim normalen Menschen die Ausscheidung der nichtoxydirten Schwefelverbindungen abhängig von der Zusammensetzung der Nahrung, bei der animalischen Diät grösser als bei der vegetabilischen Kost. Diese Unterschiede sind jedoch nicht bedeutend; da es sich zudem bei diesen Untersuchungen ausschliesslich um die Kenntniss der alltäglichen Verhältnisse handelte, wurden sie durchweg ausgeführt im Harn von Personen, welche die gewöhnliche gemischte Kost erhielten.

Der erste und zweite Fall betreffen die beiden Brüder des Patienten, deren Harn in keiner Beziehung Abweichungen von der Norm bot.

	Spec. Gew.	Gesamtschwefel in 50 cbcm.		Gesamtschwefelsäure in 50 cbcm.		Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw.	Procente des nichtoxyd. vom Ges.-Schw. i. Durchschnitt.
		als BaSO ₄	als S.	als BaSO ₄	als S.		
Jos. M. .	1003	0,061	0,00838	0,0510	0,0070	16,4	16,4
Joh. M. .	1015	0,2135	0,0293	0,1834	0,0252	14,1	14,1
D. I. . .	1025	0,3280	—	0,2811	—	14,3	—
II . . .	1022	0,3074	0,04217	0,2512	0,0345	18,3	16,0
III . . .	1020	0,2708	0,0372	0,2293	0,0315	15,3	—
B I. . .	1018	0,2644	0,03631	0,2098	0,02881	20,6	—
II . . .	1018	0,2430	0,03337	0,1917	0,02633	21,1	20,8
W. I. . .	1013	0,1476	0,02027	0,1133	0,01556	23,2	23,2
Frau St. I.	1016	0,2574	0,03535	0,2258	0,03101	12,3	12,3
Frau K. I.	1015	0,5220	0,0717	0,4440	0,06098	14,9	14,9
Frau R. .	1015	0,3308	0,04543	0,2760	0,0379	16,6	16,6
K. I. . .	1013	0,1488	0,02043	0,1032	0,01417	30,6	28,4
II . . .	1013	0,1612	0,02213	0,1154	0,01585	28,2	162,7 : 9 = 18,1%
III . . .	1012	0,1790	0,02458	0,1260	0,01730	29,6	
IV . . .	1010	0,1514	0,02076	0,1080	0,01483	28,6	
V . . .	1013	0,1644	0,02258	0,1201	0,01649	26,9	
VI . . .	1015	0,2160	0,0296	0,1552	0,02131	28,1	
VII . . .	1009	0,1070	0,01469	0,0780	0,01071	27,1	

¹⁾ cf. Kunkel, Pflüger's Archiv, Bd. XIV, S. 344; Voit und Bischoff, Gesetze der Ernährung des Fleischfresser; Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 58, S. 460; Goldmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 260.

Wie aus diesen Zahlen hervorgeht, sind die Schwankungen in der Ausscheidung des nichtoxydirten Schwefels innerhalb der physiologischen Breiten erheblicher, als man auf Grund der bisher bekannt gewordenen Untersuchungen anzunehmen berechtigt war. Auffallend erscheint in dieser Beziehung besonders der Harn des Patienten K., aus welchem Grunde auch in diesem Falle eine grössere Reihe Analysen ausgeführt wurde. Dem Patienten war ein Lipom in der Schultergegend extirpiert und ihm darauf ein Jodoformverband angelegt worden.

Im Harn liess sich deutlich Jod nachweisen, es war also nicht unmöglich, dass man es hier als Ursache der vermehrten Schwefelabscheidung mit einer noch unbekanntem Einwirkung des Jodoform zu thun hatte. Um dies zu entscheiden, wurde im Verband das Jodoform durch Borsalbe ersetzt und darnach der Harn noch dreimal untersucht, zuletzt 12 Tage später, das Ergebniss aber nicht gegen früher verändert gefunden.

Der Harn gab ferner mit Natronlauge und Bleiacetat gekocht eine stärkere Schwefelbleireaction, als sie gewöhnlich beobachtet wird. Durch Cystin, unterschweflige Säure oder vermehrte Rhodanverbindungen war dieselbe nicht hervorgerufen. Eiweiss und Zucker nicht vorhanden. Mag somit der Harn dieses Patienten einestheils in der genannten Beziehung auch eine Abweichung von dem, was alltäglich vorkommt, bieten, so liegt doch auch andertheils bislang kein Grund vor, ihn deshalb als pathologisch hinzustellen.

Aus meinen Schwefelbestimmungen an neun verschiedenen Individuen ergibt sich als Durchschnittszahl für den nichtoxydirten Schwefel 18,1% vom Gesamtschwefel. Berücksichtige ich ferner noch die Angaben von Salkowski, Lépine und Stadthagen¹⁾, so fällt die Zahl noch etwas niedriger aus und beträgt 17,2%.

Diese 17,2% würden beim Cystinharn abzuziehen sein von den oben berechneten 45,7%, und es wurden dann darnach durchschnittlich 28,5% vom Gesamtschwefel in Form

¹⁾ l. c.

von Cystin ausgeschieden. Es fanden sich nun im Cystinharn durchschnittlich 0,975 gr. S pro die, auf das Cystin kommen dabei nach dem Gesagten 0,278 gr. S, folglich waren täglich im Harn im Durchschnitt 1,0 gr. Cystin enthalten. Dass diese Methode der Berechnung des Cystins nur annähernde Werthe giebt und deshalb so lange ungenau, wie jede andere bisher bekannte, sein wird, bis es gelingt, das Cystin als solches quantitativ zu bestimmen, ist schon oben ausgeführt worden. Möglicherweise waren bei dem Cystinpatienten die Mengen des auch normaler Weise nicht oxydirten Schwefels beträchtlicher, als sie hierfür in Rechnung gesetzt sind; es würde dann in demselben Masse die Cystinausscheidung kleiner anzusehen sein.

Was die Schwefelsäure angeht, so pflegt diese bei der Cystinurie vermindert zu sein, wie Niemann¹⁾, Ebstein²⁾, Stadthagen³⁾ nachgewiesen und Baumann und Goldmann⁴⁾ experimentell begründet haben. Auch in diesem Fall liess sich eine Abnahme der Schwefelsäureausscheidung gegenüber den normalen Verhältnissen deutlich constatiren. Beim normalen Individuum finden sich im Harn täglich 2,0—2,5 gr. Schwefelsäure berechnet als Anhydrid⁵⁾, beim Cystinpatienten dagegen betrug die absolute Menge des als Säure ausgeschiedenen Schwefels im Mittel = 0,53 gr. S oder 1,33 gr. SO₃. Dieselbe würde, wenn die als Durchschnitt berechneten 0,27 gr. Cystinschwefel wie unter normalen Verhältnissen weiter oxydirt worden wären, auf 2,0 gr. SO₃ steigen.

Einer besondern Erwähnung bedarf noch das Ergebniss der Eingabe von Schwefel in Substanz bei dem Cystinpatienten. Unter dem Einfluss desselben liess sich nicht nur nicht eine Zunahme, sondern im Gegentheil eine Verminderung in der Ausfuhr des nichtoxydirten Schwefels und eine Vermehrung der Schwefelsäure bemerken, die nur zum Theil die directe

¹⁾ L. c.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, S. 138.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 100, S. 435.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 260.

⁵⁾ cf. Vierordt, Daten u. Tabellen, S. 170.

Folge des Gebrauchs vom Schwefel, zum andern durch eine Abnahme der Cystinurie bedingt war. Durch diese Beobachtung wurde die Aufmerksamkeit gemäss der allbekannten Anwendung des Schwefels als Laxans auf den Darm gelenkt und der Gedanke nahe gelegt, überhaupt die Bedingungen für die Cystinbildung in letzter Linie im Darm zu suchen. An eine specifische Wirkung des Schwefels war dabei weniger zu glauben, als an gewisse antibakterielle Eigenschaften desselben, die dabei zur Geltung kommen würden —, eine Auffassung, welche durch die erfolgreiche Application des Schwefels bei parasitären Hautkrankheiten, bei der Diphtherie etc. eine Stütze gewinnt. Immerhin war dies nur eine Vermuthung, für die der Beweis nach keiner Richtung hin erbracht war. Die Berechtigung zu einer solchen Annahme ist erst gegeben worden in Folge der Entdeckung von Ptomainen im Harn und in den Fäces desselben Patienten durch Baumann und v. Udránszky¹⁾. Seitdem ist die Lehre von der Cystinurie in ein ganz neues Stadium getreten.

Hinsichtlich der Aetiologie der Cystinurie war man bisher geneigt, einer angeborenen Familiendisposition eine nicht unwesentliche Bedeutung zuzuschreiben, auch wohl eine directe Vererbbarkeit des Leidens anzunehmen. In Deutschland ist in dieser Beziehung namentlich der Fall von Toel²⁾ bekannt geworden, der im Jahre 1855 Cystin im Harn zweier Schwestern fand und auch bei der Mutter dieser nach dem Kochen des Urins mit alkalischer Bleilösung eine bemerkenswerthe Schwefelreaction nachweisen konnte. Schon vor Toel und auch nach ihm haben auch andere Autoren das Vorkommen der Cystinurie mit und ohne Steinbildung bei Geschwistern beobachtet, so Marcet³⁾, Lenoir⁴⁾, Civiale⁵⁾,

¹⁾ Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XXI, S. 2744 u. 2938; Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, S. 562.

²⁾ L. c.

³⁾ Versuch einer chem. Geschichte der Steinkrankheiten. Bremen 1818, S. 69.

⁴⁾ Civiale, med. Behandlung des Steins, deutsch v. Hollstein. Berlin 1840, S. 452.

⁵⁾ Ibid., S. 446.

Harnier¹⁾, Ebstein²⁾). Im vorliegenden Fall war bei den zwei Brüdern des Patienten kein Cystin vorhanden.

Lässt sich demnach eine Familiendisposition für eine Anzahl Fälle nicht in Abrede stellen, so ist dagegen die Heredität der Cystinurie sehr in Frage gestellt, seitdem bei dem einzigen in dieser Richtung verwerthbaren Beispiel von Toel, Ebstein³⁾ durch die Untersuchung des Harns die Anwesenheit von Cystin ausgeschlossen hat.

Man hat das Cystin, ausser im Harn und in der Blase, in den Nieren und auch in der Leber (Scherer) gefunden. Ueber die Art und Weise, wie es im Organismus zur Bildung des Cystins kommen kann, bieten sich der theoretischen Spekulation eine Reihe von Möglichkeiten dar. Als schwefel- und stickstoffhaltiges Stoffwechselproduct muss das Cystin durch die Zersetzung des Eiweiss entstanden sein. Es kann sich nun bei der Cystinurie handeln um das Auftreten eines neuen chemischen Körpers, der, ohne die übrigen Producte des Stoffwechsels zu beeinflussen, durch einen gesteigerten Zerfall von Eiweiss entsteht und bei dem, abweichend von analogen Zuständen, z. B. Inanition, kachektischen Krankheiten, anstatt als Schwefelsäure der Schwefel des Eiweiss in Form von Cystin zur Ausscheidung durch den Harn gelangt. Allein nach Allem, was bisher über den Verlauf der Cystinurie bekannt geworden ist, pflegt sie als solche, wofern sie nicht mit andern Affectionen complicirt war, keine Störungen des Allgemeinbefindens hervorzurufen. Sie wird überhaupt nicht, es sei denn rein zufällig, eher diagnosticirt, als bis es zur Steinbildung und ihren Folgezuständen gekommen ist. Frühere Beobachter freilich glaubten, da unter den bekannt gewordenen Fällen sich nur wenige Patienten über 50 Jahre alt befanden, daraus folgern zu dürfen, dass die Cystinurie die Lebensdauer abkürze. Diese Bedenken sind aber durch H. Thompson glücklicherweise zerstreut, der sogar bei einem 81jährigen Manne einen Cystinstein entfernte.

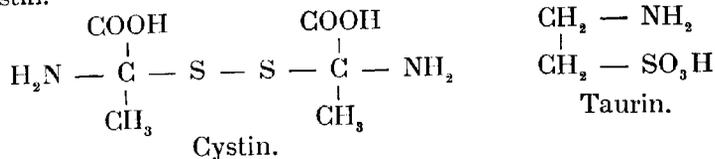
¹⁾ Neubauer u. Vogel, Harnanalyse.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, S. 139.

³⁾ Natur u. Behandlung der Harnsteine, S. 170.

Ferner könnte das Cystin auftreten als Stellvertreter eines andern schwefelhaltigen Stoffwechselproductes. Als solche kennen wir das Rhodankalium im Speichel, das Taurin in der Galle, die Schwefelverbindungen im Harn. Die sich im Speichel findenden Rhodanmengen sind zu klein, als dass sie hierfür in Erwägung zu ziehen wären. Auf das Taurin hat besonders Marowsky¹⁾ die Aufmerksamkeit gelenkt, der bei einem wahrscheinlich an Lebercirrhose leidenden Patienten chronische totale Acholie und Cystinurie diagnosticirte und annahm, das Cystin sei hierbei vicariirend für das Taurin eingetreten. Niemann²⁾ hat gegen diese Vermuthung den Einwand erhoben, dass die Cystinurie in diesem Falle intermittirend, die Acholie dagegen dauernd vorhanden gewesen sei. Jedoch mit Unrecht, denn Marowsky macht selbst darauf aufmerksam, dass trotz dem Verschwinden des Cystins im Sediment dasselbe im Harn noch hätte gelöst sein können. Gegen die Hypothese von Marowsky sind aber andere Gründe geltend zu machen. Einmal steht sein Fall in der Literatur bislang ganz vereinzelt da, sodann kann dabei von einer Acholie, wenn es überhaupt eine solche giebt, gar keine Rede sein. Die helle Farbe der Fäces spricht nur für eine mangelhafte Fettresorption, die strohgelbe Farbe des Urins bei seinem Patienten, also die Anwesenheit von Urobilin, beweist direct, dass noch Galle producirt wurde. Es mag sich also höchstens um eine Verminderung der Gallenbereitung, entsprechend dem Schwund des Lebergewebes, gehandelt haben.

Auch vom theoretischen Standpunkte aus erheben sich, wenn man die Constitutionsformeln beider Körper vergleicht, Bedenken gegen einen solchen Uebergang des Taurins in das Cystin.



¹⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. IV, S. 449.

²⁾ L. c.

Es müsste also in dem Falle eine Wanderung des Schwefels von dem einen an das andere Kohlenstoffatom erfolgen, ein Vorgang, für den sich nicht leicht eine Analogie finden lassen dürfte.

Es bleibt also nur noch übrig, dass das Cystin an Stelle eines Theils der schwefelhaltigen Verbindungen im Harn auftritt. Auf die Verminderung der Sulphate bei der Cystinurie hat zuerst Niemann aufmerksam gemacht und einen gewissen Zusammenhang zwischen der Cystin- und Schwefelsäureausscheidung constatirt, derart, dass beide in ihrem Steigen und Fallen parallel verliefen. Da in dem Niemann'schen Fall gleichzeitig auch die Harnsäuremengen sehr gering waren, glaubte Niemann diesen Verlust durch die Annahme erklären zu können, es sei der grössere Theil der Harnsäure durch den Zusammentritt mit Schwefelwasserstoff zur Bildung des Cystins verwandt worden. Niemann konnte sich bei Aufstellung dieser Hypothese auf eine grössere Anzahl früherer Beobachter, wie Astley-Cooper, Strohmeyer, Beale, Panum etc., stützen, die ebenfalls eine Abnahme der Harnsäureproduction fanden, und nach Niemann hat sich vor Allem Cantani¹⁾ auf Grund der Analyse eines Cystinharns durch Primavera seiner Anschauung angeschlossen.

Allein die Beurtheilung der Harnsäureabscheidung hat ihre Schwierigkeiten; auch im normalen Urin ist dieselbe grossen Schwankungen unterworfen, zudem haben neuere Autoren, wie Löbisch, Ebstein, Stadthagen, bei ihren mit grosser Sorgfalt ausgeführten Analysen von Cystinharnen eine derartige Verminderung der Harnsäure nicht nachweisen können.

Anders ist es mit der Schwefelsäureausfuhr. In dieser Beziehung haben die Angaben Niemann's mehrfache Bestätigung gefunden und sind experimentell durch die Untersuchungen von Baumann und Preusse²⁾ und Goldmann³⁾

¹⁾ l. c.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V, S. 309; Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XII, S. 806.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 260.

begründet worden. In anderm Sinne freilich, insofern sie gezeigt haben, dass wir das Cystin nicht als einen unter Mitwirkung der Harnsäure gebildeten Körper, sondern als ein intermediäres Product des Stoffwechsels zu betrachten haben, das normaler Weise weiterer Oxydation unterliegt, unter gewissen Bedingungen jedoch, bei Hunden nach Fütterung mit Chlor-, Brom- oder Jodbenzol¹⁾, im menschlichen Körper bei jenen Stoffwechselveränderungen, als deren Symptom wir die Cystinurie kennen, daran gehindert wird und in erheblicherer Menge als Cystin oder substituirtes Cystin — Mercaptursäuren — im Harn erscheint. Diese Oxydation des intermediären Stoffwechselproductes geht auch beim normalen Individuum nicht vollständig vor sich. Der grösste Theil tritt im Harn als Schwefelsäure auf, ein kleinerer als nichtoxydirter Schwefel, theils als Bestandtheil jener noch unbekanntten schwefelhaltigen Substanzen, die sich neben Rhodanverbindungen²⁾, Taurin und Taurocarbaminsäure³⁾ vorfinden, theils gar nicht oder nur wenig verändert als Cystin oder diesem nahe verwandter Körper. — In Hinblick auf die Versuche Goldmann's⁴⁾, der durch Fütterung mit Cystein⁵⁾, dem leicht löslichen Reductionsproducte des Cystins, auch die Bildung des nichtoxydirten Schwefels im normalen Harn des Hundes aus dem Cystin (Cystein) constatiren konnte, mag an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, dass bei der Cystinurie möglicherweise auch die normal vorhandenen Verbindungen des Schwefels in nichtoxydirter Form eine Veränderung erleiden und nicht nur auf Kosten der Schwefelsäure allein die Cystinausscheidung statthat. Entscheiden lässt sich diese rein vom theoretischen Standpunkte aus aufgeworfene Frage nur, wenn es möglich sein wird, das Cystin unabhängig von andern Schwefelverbindungen quantitativ zu bestimmen.

¹⁾ Schmitz, Jodphenylmercaptursäure, I.-D., Freiburg.

²⁾ Gscheidlen, Pflüger's Archiv, Bd. XIV, S. 401.

³⁾ Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 58, S. 460.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. IX, S. 260.

⁵⁾ Baumann, Cystin und Cystein. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. VIII, S. 299.

Das Vorkommen kleiner Mengen Cystin oder eines cystin-ähnlichen Körpers im normalen Harn, die Angaben in der Literatur über die Veränderungen in den Cystinausscheidungen liessen es als wahrscheinlich erscheinen, auch der Zusammensetzung unserer täglichen Nahrung einen Einfluss auf die Cystinurie zuzuschreiben. Meine diesbezüglichen Untersuchungen bei dem Cystinpatienten, von welchen ich bei dieser Arbeit ausgegangen bin, haben zu einem negativen Resultat geführt und in diesem Punkte die Cystinurie als einen selbstständigen Process erkennen lassen.

Die Vorgänge, welche den Uebertritt des Cystins in den Harn veranlassen, sind unserm Verständniss einen bedeutenden Schritt näher gerückt worden durch die Auffindung der Diamine in Harn und Fäces in jüngster Zeit durch Baumann und Udránszky¹⁾, bald darauf bestätigt in zwei Fällen von Cystinurie durch Brieger und Stadthagen²⁾. Da diese Diamine, Cadaverin und Putrescin, nach den Untersuchungen Brieger's³⁾ nur bei bestimmten Fäulnissprocessen durch specifische Bakterien entstehen, so wäre man jetzt berechtigt, die Cystinurie als Folge einer Infection des Darms, ähnlich dem Abdominaltyphoid, der Dysenterie, der Mykosis intestinalis, insbesondere der Cholera hinzustellen, wo Brieger gleichfalls in den Culturen des Cholera-bacillus die Diamine nachgewiesen hatte. Sicherlich nimmt dann die Cystinurie den genannten Darmmykosen gegenüber eine Sonderstellung ein. Ihrem Verlauf nach müsste man sie als eine ausgeprägt chronische Infection bezeichnen, lässt sich doch bei einer ganzen Reihe von Patienten, wenn man die Literatur durchgeht, die begründete Vermuthung aufstellen, dass sie schon Jahrzehnte lang, oft schon seit der frühesten Kindheit ihr Leiden besitzen, auf das sie überhaupt erst durch die Steinbeschwerden aufmerksam geworden sind. — Auch war es bisher noch in keinem Falle möglich, den Beginn der Krankheit oder Symptome, die darauf hinweisen könnten,

¹⁾ L. c.

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, Jahrg. 1889, No. 16.

³⁾ Ueber Ptomaine. 3 Hefte. Berlin, Hirschwald.

mit Sicherheit anzugeben. Ebstein¹⁾ hat zwar einen Fall mitgetheilt, wo bei einer an Polyarthritiſ rheumatica leidenden Kranken vorübergehend neben Eiweiss Cystin im Harn durch die mikroskopische Untersuchung gefunden wurde, bemerkt dabei aber ausdrücklich, dass die Möglichkeit, es habe schon vorher Cystinurie bestanden, nicht auszuschliessen sei. Einzig in der Krankengeschichte, welche Bartels²⁾ bekannt gegeben hat, wird erwähnt, dass der betreffende Patient von einer Cholérine befallen worden sei und einige Tage später unter Schmerzen ein linsengrosses Cystinconcrement mit dem Urin entleert habe. Was unsern Patienten anbelangt, so giebt derselbe an, in seiner Kindheit Typhus und Wechselfieber durchgemacht zu haben.

Die Cystinurie ist eine seltene Krankheit, mag sie auch häufiger sein, als sie zur Kenntniss des Arztes kommt. Wenn man sie als Folge einer Infection ansehen will, wird man sich fragen, ob man den Grund dafür in der geringen Verbreitung des Krankheitserregers oder in der bei der grösseren Mehrzahl der Menschen fehlenden individuellen Disposition suchen soll. Wahrscheinlicher ist das Letztere, besonders in Hinblick auf das mehrmals beobachtete Vorkommen der Cystinurie bei Geschwistern. — Stellt man die im Uebrigen noch gänzlich unbekanntem Stoffwechselveränderungen, welche zur Cystinurie prädisponiren, in den Vordergrund, so wäre die Abwesenheit der Diamine in den normalen Fäces weniger dadurch zu erklären, dass die betreffenden Bakterien nicht in den Darm des normalen Menschen gelangen, als dass ihnen dort für gewöhnlich die erforderlichen Lebensbedingungen fehlen.

Inwieweit diese Anschauungen richtig sind, werden die Untersuchungen der nächsten Zeit entscheiden können. Von massgebender Bedeutung wird vor Allem das Ergebniss der im hiesigen Laboratorium bereits begonnenen Versuche, die Cystinurie experimentell zu übertragen, sein. — Auch das Verhältniss zwischen Cystin und Diaminen bedarf noch im

¹⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 23, S. 138.

²⁾ Virchow's Archiv, Bd. 26, S. 419.

Einzelnen der Aufklärung. Stadthagen und Brieger¹⁾ haben die Meinung ausgesprochen, die Diamine als Basen und das Cystin als Säure träten in eine leicht lösliche Verbindung mit einander ein, aus der dann beim Uebergang in das saure Harnwasser das unlösliche Cystin ausgeschieden würde. Ganz abgesehen davon, dass das Cystin im Harn löslich ist, braucht jedenfalls eine derartige Paarung beider Körper nicht nothwendig vorhanden zu sein, denn im vorliegenden Fall wurde Cystin auch zu einer Zeit gefunden, wo die Diamine im Harn nur in Spuren sich zeigten²⁾.

Auch für die Behandlung der Cystinurie ist durch die Entdeckung der Diamine ein neuer Weg gewiesen worden. Bislang konnte von einer rationellen Therapie der Krankheit kaum die Rede sein, da sie sich im Wesentlichen darauf beschränkte, den begleitenden Katarrh der Harnwege zu bessern, durch Verabreichung von Alkalien die Steinbildung zu verhindern oder operativ die Cystinsteine zu entfernen, — durchweg also symptomatisch verfuhr, aus Mangel an Mitteln, der Krankheitsursache selbst beizukommen. Unter diesen Umständen erschien die Möglichkeit, die Cystinurie zu heilen, fraglich. Ebstein³⁾ hatte zwar bei einem seiner Fälle im Verlauf einer wegen Lues vorgenommenen Inunctionskur ein fast völliges Aufhören der Cystinurie beobachtet, berichtet aber später⁴⁾, dass diese Besserung nur vorübergehend angehalten hat. Cantani⁵⁾ empfiehlt animalische Diät, Verbot von Mehl- und Milchspeisen, Obst und Süßigkeiten, rät reichlichen Genuss von Wasser, Alkalien, Terpentinöl an und stützt sich dabei auf das günstige Resultat, das durch diese Behandlung innerhalb 10 Tagen bei seinem Cystinpatienten erzielt wurde. Soweit dieses eine Besserung der durch die Cystinurie secundär herbeigeführten Beschwerden betrifft, soll es nicht bezweifelt werden; dass dadurch aber ein Verschwinden

¹⁾ Berl. klin. Wochenschrift, Jahrg. 1889, No. 16.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, S. 579.

³⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. 30, S. 594.

⁴⁾ Natur und Behandlung der Harnsteine, S. 278.

⁵⁾ L. c.

der Cystinausscheidung erreicht wurde, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil Cantani bei Beurtheilung dieser Frage einzig und allein sein Augenmerk auf das Sediment gerichtet hat. Nach dem oben Gesagten kann von einer Heilung der Cystinurie nur dann gesprochen werden, wenn bei der Untersuchung des Harns nicht nur im Sediment das Cystin vollständig fehlt, sondern auch im Uebrigen der Schwefelgehalt des Harns keinerlei Abweichungen mehr von der Norm bietet.

Von einem neuen Gesichtspunkte aus suchte Herr Prof. Baumann die Cystinurie bei Gelegenheit dieses Falles der Therapie zugänglich zu machen. Das Auftreten der Mercaptursäuren beim Hunde nach Fütterung von Brombenzol legte den Gedanken nahe, auch beim Cystinpatienten durch die Eingabe dieser Substanz ähnliche Verhältnisse zu schaffen, also das schwer lösliche Cystin in jene leicht löslichen Verbindungen überzuführen, die als substituirte Cystine anzusehen sind. Es würde dann, vorausgesetzt, dass das Brombenzol längere Zeit ohne Nachtheil vertragen wird, möglich sein, die durch die Abscheidung des Cystins hervorgerufenen Beschwerden zu verhüten. Doch fiel der zu diesem Zweck unternommene Versuch, wobei dem Patienten während 3 Tagen 4,0 gr. Brombenzol pro die verabreicht wurden, negativ aus.

Im Anschluss hieran wurden von mir analoge Experimente am normalen Individuum angestellt, um die Frage zu entscheiden, ob überhaupt und in welchem Masse beim Menschen eine Mercaptursäurebildung stattfindet.

W., ein kräftiger Mann, erhielt gleich nach dem Mittagessen eine einmalige Gabe von 4,0 gr. Brombenzol, welche, ohne Beschwerden zu machen, vertragen wurde. Der Harn vom folgenden Tage, spec. Gew. 1017, Reaction alkalisch, wurde eingedampft, mit Alkohol extrahirt, der Alkohol verjagt, der Rückstand mit dem dreifachen Volumen Natronlauge und 10 cbcm. Fehling'scher Lösung versetzt und 4 Stunden lang auf dem Wasserbad gekocht. Das verlangte Kupfersalz des Bromphenylmercaptan, eine flockige gelbliche Fällung, hatte

sich nur in sehr geringer Menge gebildet¹⁾. — Eine Drehungsbestimmung mit demselben Harn ausgeführt ergab ca. $-\frac{1}{2}^{\circ}$ in 2 dm. langer Röhre. — Die gleichen Untersuchungen am nächsten Tage fielen negativ aus. In Einklang hiermit steht das Resultat der Schwefelbestimmungen:

Datum	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwefel abs. Menge gr.	Procente des nicht- oxyd. vom Ges.-Sch.
			als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.		
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.		
4. VI. 88	1750	1017	0,1860	0,02511	0,880	0,1411	0,01938	0,680	0,200	24,1
5. VI. 88	850	1023	0,3350	0,0460	0,785	0,2412	0,03312	0,565	0,220	28,0

An einem zweiten Individuum, B., wurde der Versuch mit 6,0 gr. Brombenzol wiederholt. 40 cbcm. Harn vom folgenden Tag mit 10 cbcm. Bleiacetat versetzt und zu einer polarimetrischen Bestimmung verwandt, lieferte das gleiche Ergebniss wie das erste Mal: ca. $-\frac{1}{2}^{\circ}$. Ebenso ergab die Probe auf die Anwesenheit von Mercaptursäuren auch in diesem Fall kein nennenswerthes Resultat. Die gleichzeitig angestellten quantitativen Bestimmungen des oxydirten und nichtoxydirten Schwefels fielen wie folgt aus:

Datum.	Harnmenge cbcm.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel			Gesamtschwefelsäure			Nicht- oxyd. Schwef. abs. Menge gr.	Proc. des nicht- oxyd. vom Ges.-S.	
			als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge S.	als BaSO ₄	als S.	Abs. Menge als S.			
			gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.			
0. VI.	1600	1018	0,2430	0,03337	1,070	0,1917	0,02633	0,840	0,230	21,1	
1. VI.	2250	1016	0,2010	0,0276	1,245	0,160	0,02197	0,990	0,255	20,4	Nach 6 gr. Brombenzol.

Es dürfte daraus zu schliessen sein, dass im menschlichen Organismus nicht in derselben Weise wie beim Hunde die Bedingungen für die Bildung der Mercaptursäuren gegeben sind. Besonders auffallen freilich muss dieser Ausgang des Versuches bei dem Cystinpatienten, da doch gerade bei ihm

¹⁾ Baumann, Ueber die Bildung der Mercaptursäuren im Organismus etc. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VIII, S. 194.

durch die Anwesenheit des Cystins die Gelegenheit zur Entstehung der Mercaptursäuren ausnehmend günstig erschien. Eine Erklärung dieses Befundes lässt sich zur Zeit nicht geben, immerhin mag daran erinnert werden, dass im Hundeharn die Mercaptursäuren nicht als solche vorhanden sind, sondern durch Spaltung aus noch unbekanntem Verbindungen erhalten werden, dass sie ferner dem Cystin nahe verwandt, doch Substitutionsproducte des Cysteins, nicht des Cystins vorstellen. Trotz ihrer nahen Beziehungen zu einander sind also die zum Auftreten der Mercaptursäuren beim Hunde einerseits, des Cystins beim Menschen andererseits führenden Verhältnisse nicht bei beiden gleich.

Ein neues Interesse gewinnt die bislang so erfolglose Therapie der Cystinurie durch das Vorkommen der Diamine. Es würde in Zukunft, wenn wirklich diesem Befund eine solche Bedeutung zuzuschreiben ist, wie es den Anschein hat, als erste Indication für die Behandlung nunmehr die Entfernung jener Fäulnisproducte aus dem Darmrohr aufzustellen sein. Besonders kommen dabei in Betracht Mittel, welche desinficirend wirken, antibakterielle Eigenschaften besitzen. Doch hat es trotz der grossen Anzahl derartiger Körper, welche der Arzneischatz besitzt, nicht unerhebliche Schwierigkeiten, den Darm ohne Nachtheil für das Individuum zu desinficiren. Im vorliegenden Fall bot sich Gelegenheit, den Erfolg von zwei hierher gehörigen Mitteln zu beobachten, von Schwefel und Salol. Unter der Anwendung des Schwefels war eine bemerkenswerthe Abnahme der Cystinurie, die besonders am ersten Tage auffallend war, sichtbar, während das Salol auf die Cystinausscheidung keinen Einfluss hatte.

Die Verabreichung von Schwefel bei der Cystinurie dürfte sich also zur Wiederholung empfehlen. Dabei wird es angebracht sein, auch gleichzeitig an der Hand quantitativer Bestimmungen die Ausscheidung der Aetherschweifelsäuren einerseits, der Diamine andererseits zu verfolgen.

Von andern Medikamenten wird man in erster Linie an den Kalomel denken. Allein die Dosen, welche man beim Erwachsenen braucht, um nicht nur abführend, sondern auch

antiseptisch zu wirken, müssen ziemlich hoch, dürften also nicht ganz gefahrlos sein. Unter den aromatischen Körpern wären das Thymol und das Terpentinöl zu versuchen, letzteres mit Vorsicht, da es in grösseren Dosen leicht Nephritis hervorrufen kann.

Der Anwendung von Klysmata mit desinficirenden Substanzen steht im Allgemeinen der Umstand im Wege, dass sie nur im Dickdarm zur Wirkung gelangen, während die Diaminbildung nach Baumann und v. Udránszky schon im Dünndarm beginnt. Erfolgreicher mag schon die Entero-lyse mit Gerbsäure sein, welche Cantani¹⁾ bei der Cholera ausgeführt und lebhaft befürwortet hat.

Vielleicht bietet sich demnächst Gelegenheit, das eine oder andere der erwähnten Mittel zu erproben. Einer eingreifenden Behandlung sich zu unterziehen dürfte freilich der Cystinpatient um so mehr abgeneigt sein, als sein subjectives Befinden gut ist und ihm sein Leiden zur Zeit keine Beschwerden macht.

Zum Schluss möchte ich mir erlauben, Herrn Professor Dr. Baumann, für die mannigfache Anregung und freundliche Unterstützung, die mir bei meiner Arbeit zu Theil wurde, meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Freiburg i. B., Juli 1889.

¹⁾ Choleraabehandlung. Therap. Monatshefte, II. Jahrg., S. 271.

Strassburg, Buchdruckerei H. L. Kayser.

1311