

Weitere Beiträge zur Kenntniss der Cystinurie.

Von

L. v. Udránszky und E. Baumann.

(Der Redaction zugegangen am 18. October 1890.)

In einer früheren Mittheilung¹⁾ haben wir gezeigt, dass im Harn und in den Darmentleerungen eines an Cystinurie leidenden Patienten zwei von Brieger²⁾ entdeckte Ptomaine, das Pentamethyldiamin (Cadaverin) und das Tetramethyldiamin (Putrescin) auftraten. Beide Basen fanden sich im Harn des Patienten neben dem Cystin während längerer Zeit in erheblicher Menge, zeitweilig aber ging ihre Ausscheidung im Harn bis auf Spuren zurück. Als constante und fast unverändert fortbestehende Erscheinung erwies sich das Vorkommen der genannten Basen in den Darmentleerungen des Patienten. Da in den normalen Excreten von Menschen und Thieren trotz vieler darauf gerichteter Versuche, ebensowenig als in den Entleerungen von Personen, welche an den verschiedensten Erkrankungen litten³⁾, Diamine bisher nicht nachgewiesen werden konnten, wurde der Schluss nahe gelegt, dass die Cystinurie mit der Ausscheidung der Diamine in einem bestimmten, wenn auch vorläufig nicht erklärbaren, Zusammenhang stehe. Dieser Schluss wurde fast zur Gewissheit erhoben, als bald nach unserer ersten Mittheilung

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XIII, S. 562.

²⁾ L. Brieger, Untersuchungen über die Ptomaine, Berlin 1886.

³⁾ Mit Ausnahme der Cholerastühle, in welchen das Auftreten von Diaminen — obwohl noch nicht direct nachgewiesen — ausserordentlich wahrscheinlich ist; s. d. Zeitschr., Bd. 13, S. 588.

Brieger und Stadthagen in zwei weiteren Fällen von Cystinurie das Auftreten von Diaminen constatirten¹⁾.

Dass die Diamine Producte der Lebensthätigkeit specifischer Bacterien sind, hat Brieger gezeigt, die Bedingungen, unter welchen wir das Auftreten dieser Basen im Darm und im Harn unseres Cystinkranken beobachtet haben, lassen keinen Zweifel darüber bestehen, dass hier ihre Productionsstätte der Darminhalt ist, und dass ein grösserer oder kleinerer Theil der vom Darm aus zur Resorption gelangten Basen im Harn ausgeschieden wird.

Dagegen kann die Bildung des Cystins nicht in den Darm verlegt werden. Abgesehen davon, dass im Darminhalt weder Cystin noch cystinähnliche Körper nachgewiesen werden konnten, spricht gegen eine solche Annahme die durch frühere Beobachtungen festgestellte Thatsache, dass das Cystin oder das Cystein ein normales intermediäres Stoffwechselproduct darstellt. Dieses kann den unter gewöhnlichen Bedingungen seine weitere Umwandlung bewirkenden Processen im Organismen von Hunden dadurch entzogen werden, dass man diesen Thieren Halogensubstitutionsproducte des Benzols verabreicht, welche mit dem Cystin zu Mercaptursäuren vereinigt in einer Combination mit Glycuronsäure im Harn zur Ausscheidung gelangen. Man kann demnach diese Mercaptursäureproduction als eine künstliche Cystinurie bezeichnen, welche beim Hunde in erheblicher Menge stattfinden kann, beim Menschen²⁾ aber gar nicht oder nur in sehr geringem Grade hervorgerufen werden kann.

Es ist deshalb nicht wohl daran zu denken, dass der Zusammenhang der Diaminbildung mit der Cystinurie darin bestehe, dass die Bacterien, welche die Diamine produciren, auch das Cystin durch ihren Lebensprocess liefern. Für die Erklärung der Cystinausscheidung im Harn kommt es nach Goldmann's Versuchen, welcher gezeigt hat, dass das dem Organismus von aussen zugeführte Cystin bez. Cystein bis

¹⁾ Berlin. klin. Wochenschr., 1889, No. 16.

²⁾ B. Mester, diese Zeitschr., Bd. XIV, S. 147.

zur Bildung von Schwefelsäure und einer leicht löslichen Sulfosäure oxydirt wird, vielmehr darauf an, die Ursache aufzufinden, durch welche das intermediär gebildete Cystin vor solcher Oxydation in den Geweben geschützt wird.

Die Vergesellschaftung von der Cystinurie und der Diaminproduction wäre nach diesen Ausführungen ohne Weiteres verständlich, wenn die Diamine dadurch zur Cystinurie führten, dass sie mit dem in den Geweben gebildeten Cystin eine Verbindung eingingen, welche jenes vor der Oxydation schützte, und etwa bei der Absonderung des Harns in den Nieren, das freie Cystin wieder abspalteten.

Man konnte erwarten, über diese Frage durch Stoffwechselfersuche an Thieren, welchen Diamine verabreicht wurden, einen Aufschluss zu erlangen. Wir haben diese Versuche an Hunden ausgeführt, weil im Hinblick auf die Mercaptursäurebildung bei diesen Thieren die Bedingungen auch für eine Cystinausscheidung günstig zu liegen schienen, andererseits weil für Hunde die Diamine, wie einige Vorversuche lehrten, so gut wie gar nicht giftig sind.

Fütterungsversuche mit Diaminen.

1. Aethylendiamin.

Wir begannen unsere Versuche mit dem einfachst zusammengesetzten Diamin, obschon das Auftreten dieser Base bei der Cystinurie nicht beobachtet wurde, weil a priori anzunehmen war, dass das Aethylendiamin in ähnlicher Weise auf den Organismus wirken würde, wie die ihm homologen Körper.

Ein Hund von 6 Kilo Gewicht erhielt mit dem Futter 1,5 gr. salzsaures Aethylendiamin. Der an den folgenden Tagen entleerte Harn wurde mit Benzoylchlorid und Natronlauge auf das Diamin in der früher ausführlich geschilderten Weise geprüft¹⁾. Das Resultat war ein negatives.

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 564.

Nach Darreichung von 3,6 gr. lieferte der in den folgenden 24 Stunden gesammelte Harn 0,413 gr. Dibenzoyläthylendiamin, welches, durch Umkrystallisiren aus Eisessig gereinigt, bei 243° schmolz. Beim Kochen des Harns mit Natronlauge und einem Tropfen Bleiacetat trat wie im normalen Harn nur eine geringe Dunkelfärbung ein, ohne dass es zur Abscheidung einer merklichen Menge von Schwefelblei kam.

Der Harn des zweiten Tages nach Darreichung des Diamins enthielt keine nachweisbaren Mengen desselben mehr. In den Fäces wurde keine Spur der Base gefunden.

2. Tetramethylendiamin (Putrescin).

Nach Eingabe von 0,5 gr. salzsaurem Tetramethylendiamin enthielt der Harn keine nachweisbaren Mengen der Base. Nach Verfütterung von 3 gr. des gleichen Salzes lieferte der Harn vom folgenden Tage 0,056 gr. Dibenzoyltetramethylendiamin vom Schmelzpunkt 175° .

Eine Störung des Wohlbefindens trat auch in diesem Falle nicht ein. Der Harn zeigte beim Kochen mit Natronlauge und Bleioxyd dasselbe Verhalten wie nach Eingabe des Äthylendiamins. In den Fäces war Tetramethylendiamin nicht nachzuweisen.

3. Pentamethylendiamin (Cadaverin).

Nach Verfütterung von 0,5 gr. des salzsauren Salzes dieser Base, welche nach Ladenburg's Methode gewonnen wurde, war letztere im Harn und in den Darmentleerungen nicht nachzuweisen.

Als 4 gr. desselben Salzes demselben Hunde von 6 Kilo Gewicht eingegeben wurden, lieferte der Harn des folgenden Tages eine geringe Menge einer Benzoylverbindung, welche durch Umkrystallisiren aus Eisessig gereinigt wurde. Diese Substanz erwies sich aber nicht als Dibenzoylpentamethylendiamin, welches bei $130-131^{\circ}$ schmilzt; ihr Schmelzpunkt lag vielmehr bei 285° . Sie unterschied sich von der Penta-

methylendiaminverbindung ausserdem durch ihre wesentlich geringere Löslichkeit in kaltem Weingeist.

Um das auffällige Ergebniss dieses Versuches weiter zu prüfen, wurde demselben Hunde eine Quantität von 10 gr. der Base, in Form des essigsäuren Salzes, welches zum Syrup verdunstet war, in Gelatinecapseln eingegeben. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden wurden 340 ccm. Harn entleert, aus welchen 0,722 gr. Benzoylverbindung gewonnen, welche die Eigenschaften des Dibenzoylpentamethylendiamins zeigte und bei $128-129^\circ$ schmolz. Beim Lösen der Benzoylverbindung in kaltem Weingeist blieb eine kleine Menge einer höher schmelzenden Substanz zurück, welche aber für eine weitere Untersuchung nicht ausreichte. 3 Stunden nach der Eingabe erbrach der Hund eine geringe Menge schleimiger Massen, welche nur noch Spuren von Pentamethylendiamin enthielt. Fast gleichzeitig folgten rasch nach einander 2 diarrhöische Entleerungen, von welchen die letzte zur Prüfung auf Diamin gesammelt wurde. Aus ihr wurden nach dem früher beschriebenen Verfahren¹⁾ 0,165 gr. Dibenzoylpentamethylendiamin vom Schmelzpunkt 130° gewonnen.

Der Harn des folgenden Tages (560 ccm.) lieferte gleichfalls eine Abscheidung von Benzoyldiamin, dessen Gewicht 0,265 gr. betrug. Diese erwies sich aber als identisch mit der früher beobachteten Benzoylverbindung vom Schmelzpunkt 285° . Aus dem Harn vom 3. Tag wurden noch 0,046 gr. derselben Substanz gewonnen. Die später erfolgenden Entleerungen waren frei von Diaminen.

Die Analyse der hoch schmelzenden Benzoylverbindung ergab, dass eine mit dem Dibenzoylpentamethylendiamin isomere Substanz vorlag:

	I.	II.	Berechnet für $C_5H_{16}(NHCOC_6H_5)_2$:
C	74,14	—	73,60
H	6,99	—	7,09
N	—	9,04	9,03

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 584.

Es konnte demnach scheinen, als ob im Organismus ein Theil des Pentamethylendiamins in eine isomere Base verwandelt worden sei. Ein solcher Vorgang wäre an sich auffällig und ohne Analogie. Es schien daher zunächst geboten, das von uns verwendete Pentamethylendiamin einer genaueren Prüfung zu unterziehen. Diese führte zu der Erkenntniss, dass das von uns benützte Pentamethylendiamin, wenn auch in geringer Menge, eine isomere Base schon enthielt, deren Benzoylverbindung mit dem bei 285° schmelzenden aus dem Harn gewonnenen Körper identisch ist.

Man konnte zunächst daran denken, dass die Entstehung dieser isomeren Base auf eine Beimengung von Propylenbromid zu dem Trimethylenbromid, aus welchem das Diamin gewonnen wurde, zurückzuführen sei. Wir haben deshalb zu einer neuen Darstellung der Base sorgfältig gereinigtes Trimethylenbromid (Siedep. $164-165^{\circ}$) benützt. Das daraus gebildete Trimethyleneyanid wurde durch wiederholte Distillation wieder gereinigt, und nur der zwischen $274-275^{\circ}$ siedende Antheil des Präparates zur Reduction verwendet. Da die Siedepunkte des Propylenbromids ($141,5^{\circ}$) und des Trimethylenbromids ($164,5-165,5^{\circ}$), ferner des Propyleneyanids ($252-254^{\circ}$) und des Trimethyleneyanids (274°) hinreichend weit aus einander liegen, war anzunehmen, dass das gereinigte Trimethyleneyanid keine isomere Verbindung beigemischt enthielt. Von diesem wurden 20 gr. nach Ladenburg's Methode mit Natrium in absolutem Alkohol auf dem Wasserbade reducirt. Nach Entfernung des Weingeistes und des Ammoniaks wurde die gebildete Base mit überhitztem Wasserdampf abdestillirt. Etwa der zwölfte Theil der so erhaltenen wässerigen Lösung der Base wurde benzoylirt. Das Product der Benzoylirung wurde in heissem Weingeist gelöst und mit viel Wasser gefällt. Man erhielt so 1,441 gr. farbloser Krystalle der Benzoylverbindung. Diese fing bei 127° an zu schmelzen, war bei 130° verflüssigt, die zerschmolzene Substanz war aber nicht klar, sondern leicht getrübt, woraus schon auf eine Beimengung zu schliessen war. In kaltem Weingeist löste sie sich zum grösseren Theil

auf, durch Concentration dieser Lösung wurde noch etwas von der schwerer löslichen Substanz erhalten. Nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Weingeist, wobei sie in dünnen durchsichtigen Prismen abgeschieden wurden, zeigten die Krystalle den Schmelzpunkt 278° , der bei weiterer Reinigung sich bis auf 284° erhob. Krystallform und Löslichkeit stimmten durchaus mit der aus dem Harn dargestellten Benzoylverbindung überein, so dass an der Identität beider nicht zu zweifeln war. Aus den obigen 1,441 gr. des Productes der Benzoylirung wurden im Ganzen 0,121 gr. der hoch schmelzenden Benzoylirung gewonnen, woraus eine Beimengung von ca. 8 Procent einer isomeren Base zu dem Pentamethyldiamin sich ergibt.

Die bei dem oben geschilderten Fütterungsversuche gewonnenen Resultate finden nunmehr dahin ihre Erklärung, dass beim Hunde das dem Stoffwechsel zugeführte Pentamethyldiamin leichter als die beigemengte isomere Base zerstört wird, so dass ersteres nur nach sehr grossen Gaben in den Harn übertritt, und eine relative Anhäufung der isomeren Verbindung im Harn bewirkt wird.

Wir sehen hier ab von einer weiteren Erörterung der Beziehungen der isomeren Base zum Pentamethyldiamin, die an anderer Stelle weiter verfolgt werden sollen, weil sie für die hier behandelten Fragen nicht in Betracht kommen.

Der Harn der Hunde, welche Pentamethyldiamin erhalten haben, lieferte beim Kochen mit Natronlauge und Bleioxyd in keinem Falle eine gegen die Norm vermehrte Abscheidung von Schwefelblei. Die Base bewirkte somit so wenig als die früher verfütterten Diamine eine Ausscheidung von Cystin.

Wenn das für den Stoffwechsel des Hundes festgestellte Resultat auch für den Menschen Giltigkeit hat, so bestünde ein directer Zusammenhang der Cystinausscheidung mit dem Auftreten der Diamine im Organismus nicht. Die Ursache der Cystinurie wäre in diesem Falle also nicht die Bildung der Diamine; beide Vorgänge müssten dann in einer entfernten indirecten Beziehung zu einander stehen, wenn nicht

gar ihr Zusammentreffen, wie wir zuerst anzunehmen geneigt waren, als ein zufälliges anzusehen ist. Dieser letztere Schluss würde indessen im Hinblick auf das bis jetzt vorliegende Beobachtungsmaterial zum mindesten verfrüht sein. Man müsste zuvor jedenfalls eingehende Versuche über die Einwirkung der Diamine auf den Stoffwechsel beim Menschen, und zwar möglichst unter ähnlichen Bedingungen, wie diese bei der natürlichen Bildung der Diamine im Darm bestehen, anstellen.

Die Möglichkeit, dass ein dritter noch unbekannter Stoff, welcher die Diaminbildung begleite, die Ursache der Cystinurie sei, wird erst dann in's Auge zu fassen sein, wenn die zuerst angeregte Frage eine bestimmte Entscheidung gefunden hat. Diese suchten wir zunächst auf einem anderen, und zwar directen, Wege herbeizuführen, über welchen im 2. Theile dieser Mittheilung berichtet wird.

Bevor wir zur Schilderung dieser Versuche übergehen, möchten wir zu dem Verhalten der Diamine im Organismus noch bemerken, dass die Salze dieser Basen für Hunde nicht wohl als Gifte anzusehen sind. Der Umstand, dass nach Eingabe von 10 gr. Pentamethyldiamin in Form des essigsauren Salzes einmaliges Erbrechen und schnell vorübergehende Diarrhoe eintrat, kann nicht als eine spezifische Wirkung jener Substanz betrachtet werden; diese Erscheinungen sind vielmehr nur durch die grosse Menge des eingeführten Salzes bedingt worden und wurden auch durch grössere Gaben von Ammoniumacetat bei demselben Thier hervorgerufen.

Brieger (l. c.) hat Tetra- und Pentamethyldiamin als wenig giftige Basen bezeichnet, und Behring¹⁾, welcher an Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen mit der zuletzt genannten Base Versuche anstellte, fand, dass dieselbe in grösseren Dosen als tödtliches Gift wirkt. Hunde sind demnach wesentlich weniger empfindlich gegen Diamine, als die Thiere, mit welchen Behring experimentirt hat.

¹⁾ Deutsch. Med. Wochenschr., 1888, No. 24.

2. Ueber den Einfluss von Darmausspülungen auf die Ausscheidung der Diamine und des Cystins.

Wenn die Diaminbildung und die Cystinurie von einander untrennbare Erscheinungen sind, so muss, wenn es gelingt, eine von beiden zum Verschwinden zu bringen, auch die andere aufhören. Da die Diamine durch die Thätigkeit von Bacterien im Darm entstehen, so ist a priori die Möglichkeit gegeben, ihre Production zu beeinflussen. Der Ausführung des Versuches steht aber wesentlich das Bedenken entgegen, dass stark antibacteriell wirkende Mittel nicht leicht in genügend grossen Dosen zur Anwendung gelangen können, beziehungsweise dass ganz unschädliche Stoffe, durch welche eine weitgehende Desinfection des Darmrohres bewirkt werden könnte, zur Zeit nicht bekannt sind.

Einige Versuche in dieser Richtung sind bei unseren Cystinpatienten von B. Mester¹⁾ angestellt worden, welcher durch Eingabe von Salol und von Schwefel auf die Fäulnisprocesse im Darm einzuwirken suchte. Die Darreichung von Salol in Dosen von 6 gr. pro Tag beeinflusste indessen die Cystinausscheidung gar nicht, und qualitative Versuche zeigten uns damals, dass auch die Diaminproduction nicht merklich geändert worden war.

Bei Einführung grösserer Mengen von Schwefel (30 gr. an 4 auf einander folgenden Tagen) fand Mester, dass am 4. Tage nach der Schwefeldarreichung die absolute Menge des nicht oxydirten Schwefels im Harn und damit auch die Cystinausscheidung auf mehr als die Hälfte zurückging. Dieses Ergebniss konnte indessen leider nicht weiter verfolgt werden, weil an den folgenden Tagen trotz weiterer Schwefelzufuhr die Cystinausscheidung sich wieder auf den früheren Stand erhob. Auch hier wurde durch qualitative Versuche festgestellt, dass nach Beendigung der Schwefelgaben eine merkbare Verminderung der Diaminbildung nicht eingetreten war.

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XIV, S. 132 und 129.

Als wir im Anfange dieses Jahres durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. Kraske, welchem wir hierfür unseren verbindlichsten Dank aussprechen, wiederum einige Beobachtungen an dem Cystinpatienten, welcher im Uebrigen seit seiner letzten Aufnahme in der chirurgischen Klinik sich dauernd wohl befunden hat und nicht nur willig, sondern mit dankenswerthestem Interesse auf unsere Intentionen einging, anstellen konnten, versuchten wir in einer anderen Weise, als es Mester gethan hatte, auf die Fäulnisprocesse im Darm desselben einzuwirken.

Die Gegenwart erheblicher Mengen der leicht löslichen und resorptionsfähigen Diamine in den Darmentleerungen wies darauf hin, dass der Ort ihrer Bildung in den unteren Abschnitten des Darmrohres zu suchen sei, und diese Erwägung legte es nahe, zu versuchen, ob der Process der Diaminbildung durch Ausspülungen des Dickdarms mit grossen Mengen von Wasser herabgedrückt oder aufgehoben werden könne.

Vor Beginn der Ausspülungen wurden an einer Reihe von Tagen die Cystinausscheidung im Harn und die Diamine in den Darmentleerungen bestimmt. Es hatte sich gezeigt, dass zu jener Zeit — zum Unterschiede gegen früher — die Diamine im Harn in so geringer Menge auftraten, dass diese Ausscheidung unberücksichtigt bleiben konnte.

Während der Ausspülungstage ging ein mehr oder weniger erheblicher Theil, $\frac{1}{3}$ bis $\frac{3}{4}$, der Darmentleerungen verloren, was bei der Beurtheilung der quantitativen Bestimmungen von Wichtigkeit ist.

Mester hat in seiner Arbeit über Cystinurie durch Bestimmung des Gesamtschwefels und der Schwefelsäure den nicht oxydirten Schwefel ermittelt, und daraus die Menge des im Harn gelösten Cystins ermittelt. Es ist für unseren Fall von Cystinurie charakteristisch, dass das Cystin zum weitaus grössten Theil im Harn gelöst bleibt, während in dem beim Stehen des Harns gebildeten Sediment die Ab-

scheidung des Cystins immer gering und oft eine minimale war. Mester hatte sich durch einige Versuche überzeugt, dass das von Loebisch¹⁾ angegebene Verfahren, das im Harn gelöste Cystin durch Stehenlassen des mit Essigsäure angesäuerten Harns (auf 500 ccm. Harn 20 ccm. 20procentiger Essigsäure), zur Bestimmung des Cystins sich nicht verwenden lasse. Neuerdings sprach Löebisch²⁾ sich dahin aus, dass vielleicht ein besseres Resultat durch Anwendung einer geringeren Menge von Essigsäure, weil ein Ueberschuss desselben Cystin wieder löse, oder durch Einleiten von Kohlensäure in den Harn sich erzielen lasse. Wir erhielten weder beim Zusatz von geringeren Mengen Essigsäure, noch beim Einleiten von Kohlensäure in den Harn eine reichlichere Cystinabscheidung, als durch Eiskühlung des neutralisirten Harns allein. In allen Fällen wurden aber auf diesem Wege nur minimale Mengen von Cystin zur Krystallisation gebracht, während auf anderem Wege sich feststellen liess, dass der so behandelte Harn im Liter immer noch 0,3 bis 0,4 gr. Cystin enthielt.

Es giebt bis jetzt nur eine Methode, durch welche man das im Harn gelöste Cystin wenigstens zu einem erheblichen Theile in Substanz gewinnen kann, das ist das auf der Bildung von Benzoylcystin beruhende früher beschriebene Verfahren³⁾. Aus einer wässerigen alkalischen Lösung des Cystins kann man letzteres nahezu quantitativ in Form der Benzoylverbindung wieder gewinnen⁴⁾. Viel weniger vollständig gelingt diese Art der Abscheidung aus dem Harn, wie der unten beschriebene Controlversuch zeigt, bei welchem zugleich das gegen früher etwas veränderte Verfahren ersichtlich ist.

1 Liter normalen Harns (spec. Gew. 1,014 und schwach saure Reaction), in welchem 0,476 gr. Cystin durch gelindes

¹⁾ Lieb. Ann., Bd. 182, S. 231.

²⁾ Internat. Centralbl., Harn- u. Sexual-Org. von Zuelzer, I, S. 456.

³⁾ Diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 564.

⁴⁾ Goldmann und Baumann, ebend., Bd. XII, S. 256.

Erwärmen gelöst waren, wurde nach dem Erkalten mit 10 cbcm. Benzoylchlorid, und 120 cbcm. Natronlauge (von 10 Proc.) bis zur Beendigung der Reaction geschüttelt. Die von den Benzoylverbindungen der Kohlehydrate abfiltrirte Lösung wurde mit 10 cbcm. Schwefelsäure von 25 Procent versetzt und 3mal mit dem gleichen Volum Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand, welcher das Benzoylcystin neben viel Benzoessäure enthielt, wurde mit Natronlauge von 12 Procent neutralisirt, die Lösung der Natriumsalze wurde mit dem doppelten Volum Natronlauge von gleicher Concentration versetzt und auf 0° abgekühlt. Nach 2 Stunden wurde der aus glänzenden Blättchen bestehende Niederschlag des in Natronlauge fast unlöslichen Natriumsalzes des Benzoylcystins abfiltrirt, mit wenig kalter Natronlauge einmal gewaschen, in 600 cbcm. Wasser gelöst und mit Salzsäure stark angesäuert. Das in Form einer Gallerte abgeschiedene Benzoylcystin wird abfiltrirt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen.

In dieser Weise wurden aus 0,476 gr. Cystin, welche in einem Liter Harn aufgelöst waren, 0,337 gr., d. i. 40 Procent der theoretischen Ausbeute an Benzoylcystin erhalten. Eine Reihe von Bestimmungen des Cystins nach dem gleichen Verfahren zeigte indessen, dass der beträchtliche Fehler dieser Methode, unter sorgfältiger Beobachtung der angegebenen Verhältnisse, bei verschiedenen Bestimmungen ziemlich gleich bleibt, so dass es zulässig ist, dieselbe zu vergleichenden Bestimmungen des Cystins zu benützen. Der Umstand, dass gegen alle indirecten Ermittlungen des Cystins Einwände doch möglich sind, und die Erwägung, dass eine erhebliche Abnahme des Cystins im Harn auch durch diese unvollkommene Gewinnung desselben angezeigt werden musste, sprach weiter für die Verwerthung derselben für unseren Zweck. Dabei haben wir nicht unterlassen, das Endergebniss unserer Beobachtungen durch die Ermittlung der Ausscheidung des nicht oxydirten Schwefels durch die von Mester benützte indirecte Methode der Cystinbestimmung zu controliren.

Die Diamine wurden aus den Fäces nach dem früher beschriebenen Verfahren¹⁾ dargestellt und in Form ihrer Benzoylverbindungen gewogen. Letztere bestanden, wie früher (l. c.), zum weitaus grössten Theile aus Benzoyl-Tetramethylen-diamin.

Die Ausführung der Darmausspülungen hatte Herr Dr. E. Goldmann, Assistenzarzt der chirurgischen Klinik, die Freundlichkeit, auszuführen, wofür wir ihm zu bestem Danke verpflichtet sind.

Die Resultate der ausgeführten Bestimmungen, welche über 10 Tage sich erstrecken, sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

	Harn- menge.	Benzoyl- cystin.	Benzoyl- diamine.	Bemerkungen.
1. Tag	1450	0,668 gr.	1,405 gr.	
2. »	1900	0,601 »	2,535 »	
3. »	1500	0,629 »	2,856 »	
4. »	1650	0,572 »	2,367 »	
5. »	1750	0,501 »	1,904 »	
6. »	—	—	— ²⁾	3 Ausspülungen mit je 1½ Litern Wasser.
7. »	850	0,282 »	0,958 » ³⁾	Ebenso.
8. »	1490	0,780 »	0,725 » ³⁾	3 Ausspülungen mit je 3 Litern Wasser in der Knieellenbogenlage.
9. »	1700	0,685 »	1,057 » ³⁾	Ebenso.
10. »	1920	0,587 »	2,325 »	

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XIII, S. 584.

²⁾ An diesem Tage wurden die Bestimmungen nicht ausgeführt, weil der grössere Theil vom Harn und Koth verloren ging.

³⁾ An diesen Tagen ging etwa die Hälfte der Darmentleerungen durch die Ausspülungen verloren.

Die Ausscheidung des Cystins und der Diamine blieb also von den Darmausspülungen so gut wie ganz unbeeinflusst. Die Ermittlung des oxydirten und nicht oxydirten Schwefels am 10. Tage bestätigte das Resultat der Cystinbestimmungen:

Harn- menge cbem.	Spec. Gew.	Gesamtschwefel.			Gesamtschwefelsäure.			Nicht oxyd. Schwefel absol. Menge gr.	Procente des nicht oxyd. vom Gesamt- schwefel.
		In 50 cbem. Harn		Absol. Menge	In 50 cbem. Harn		Absol. Menge		
		als BaSO ₄ gr.	als S gr.	gr.	als BaSO ₄ gr.	als S gr.	gr.		
1920	1,014	0,184	0,0253	0,971	0,107	0,0147	0,564	0,407	42

Diese Werthe fallen fast ganz zusammen mit den von Mester¹⁾ bei seinen Bestimmungen des oxydirten und nicht oxydirten Schwefels im Cystinharn erhaltenen Zahlen.

Es ist bemerkenswerth, dass durch die Darmausspülungen auch die normale Darmfäulniss, soweit die Bestimmung der Aetherschwefelsäureausscheidung einen quantitativen Ausdruck liefert, nicht vermindert wurde, ja dass sogar die Menge der Indoxylschwefelsäure nach den Ausspülungen im Harn merklich stärker war als vor derselben, was durch colorimetrische Vergleichung der Jaffe'schen Indicanreaction mit Proben des Harns der zu vergleichenden Tage ermittelt wurde.

50 gr. Harn (vom 10. Tag) lieferten 0,0965 gr. BaSO₄ aus den Sulfaten und 0,0105 gr. BaSO₄ aus den Aetherschwefelsäuren. Daraus berechnet sich das Verhältniss²⁾ $\frac{A}{B} = 9,2$. Bei einer Bestimmung an einem den Aus-

¹⁾ L. c.

²⁾ Ueber die Bedeutung des Verhältnisses $\frac{A}{B}$ bei Cystinurie gilt das früher hierüber Gesagte. Diese Zeitschrift, Bd. XIII. S. 589, und B. Mester, ebend., Bd. XIV, S. 120.

spülungen vorhergehenden Tage wurde der Werth $\frac{A}{B} = 14$ ermittelt. Daraus geht hervor, dass die oft wiederholten Wassereingiessungen in den Darm eine ähnliche Wirkung wie die Laxantien auf die Fäulnisprocesse im Darm ausüben ¹⁾.

Mester ²⁾ hat aus den von ihm in grosser Zahl ausgeführten Bestimmungen des in verschiedener Form gebundenen Schwefels im Cystinharn berechnet, dass letzteres in der Tagesmenge gegen 1,0 gr. Cystin gelöst enthalte. Zu einem nahezu gleichen Ergebniss führen unsere Versuche, das Cystin in Form seiner Benzoylverbindung abzuscheiden, wofern man die bei dem Controlversuche erhaltene Ausbeute von 40 Procent als massgebend gelten lässt. Letztere betrug im Mittel von 8 Tagen 0,628 gr. Benzoylcystin = 0,3365 gr. Cystin. Nimmt man in Uebereinstimmung mit dem Controlversuch an, dass die gefundene Menge 40 Procent des wirklich vorhandenen Cystins darstellt, so berechnet sich der mittlere Gehalt des Harns von 24 Stunden an Cystin zu 0,841, welcher dem von Mester auf anderem Wege ermittelten Werthe ziemlich nahe kommt.

Die im Vorstehenden beschriebenen Versuche sind im Wesentlichen eine Ergänzung und weitere Ausführung unserer ersten Mittheilung geblieben, während die zur Aufklärung des Zusammenhanges der Cystinurie mit der Diaminbildung unternommenen Beobachtungen eine entscheidende Beantwortung dieser Frage nicht geliefert haben. Es zeigte sich vielmehr, dass schon bei der Verfolgung der nächstliegenden, Consequenzen unserer früheren Beobachtungen erhebliche Schwierigkeiten zu überwinden sind. Die Möglichkeit, die Eingangs angeregten Fragen über die Cystinurie auf dem

¹⁾ Vergl. Morax. Diese Zeitschr., Bd. X, S. 318.

²⁾ L. c.

eingeschlagenen Wege zu entscheiden, ist aber deshalb, weil die ersten Versuche nicht zum Ziele geführt haben, keineswegs in Zweifel zu ziehen, wenn auch die weitere Verfolgung jener Beziehungen, für welche unsere Versuche als Vorarbeiten dienen können, noch viel Zeit und Geduld in Anspruch nehmen mag.