

## **Familiäre Cystindiathese.**

Von

**Emil Abderhalden.**

---

(Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 15. Mai 1903.)

Herr Prof. Kaufmann in Basel, dessen freundliches Entgegenkommen mir die in folgender Mitteilung niedergelegten Untersuchungen ermöglichte, fand bei der Sektion eines 21 $\frac{1}{2}$  Monate alten, unter den Erscheinungen einer allmählichen Inanition verstorbenen Knaben die inneren Organe zum Teil in grobsichtbarer Weise von zahllosen weißen Punkten durchsetzt, zum Teil nur mikroskopisch dicht von Massen infiltriert (so die Leber), welche sich unter dem Mikroskope als Haufen teils rundlicher, teils eckiger Tafeln erwiesen. Herr Prof. Kaufmann demonstrierte mir den seltenen Fall, über welchen er an anderer Stelle genauer berichten wird, als eine seines Wissens einzig dastehende Form von Cystindiathese, da, soviel ihm bekannt, eine solche Infiltration der inneren Organe mit Cystin noch nirgends beobachtet resp. nirgends beschrieben wurde. Er übergab mir, da ich zur Zeit mit Untersuchungen über Cystin beschäftigt war, ein Stück der Milz zur genauen chemischen Analyse. Die Infiltration war in diesem Organe eine so massenhafte, daß dasselbe auf dem Schnitt auf das dichteste von trüb-weißen Massen durchsetzt erschien, und bot daher Aussicht auf eine genügend reiche Ausbeute zur sicheren Feststellung des wahrscheinlich gemachten Cystins.

Die Krystalle ließen sich aus dem Gewebe leicht mit Ammoniak ausziehen und schieden sich beim Verdunsten des Lösungsmittels in schönen, sechsseitigen Tafeln ab. Beim

Kochen mit Alkalilauge trat bei Gegenwart von Bleiacetat Schwarzfärbung ein. Es handelte sich also in der Tat sehr wahrscheinlich um Cystin. Sicher nachgewiesen wurde dasselbe auf folgende Weise:

Die aus einem Stück Milz durch Kochen mit Ammoniak isolierte Substanz wurde nach wiederholtem Umkrystallisieren in Ammoniak gelöst und nach Zusatz von 2 ccm Normalnatronlauge mit 2 g  $\beta$ -Naphthalinsulfochlorid in ätherischer Lösung geschüttelt. Nach je 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden wurden dreimal je 2 ccm Normalnatronlauge zugegeben. Nach erfolgter Abtrennung der ätherischen Schicht wurde die Lösung filtriert, und hierauf mit Salzsäure übersättigt. Es fiel ein dickflockiger Niederschlag aus. Derselbe löste sich in Wasser und kaltem absoluten Alkohol schwer, leicht dagegen in heißem absoluten Alkohol. Aus letzterem krystallisierte die Verbindung in flachen, zum Teil verbogenen Nadeln aus. Die Krystalle erinnern zum Teil an das  $\beta$ -Naphthalinsulfoserin.<sup>1)</sup> Die bei 100° getrocknete Verbindung zersetzte sich bei 215° (unkorr.) zu einem braunen Öl.

Die Schwefelbestimmung gab folgendes Resultat:

0,1102 g Substanz gaben 0,1652 g BaSO<sub>4</sub> = 0,0224 g S. = 20,32 %

Berechnet für  $\beta$ -Naphthalinsulfocystin: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>S<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 20,64 % S.<sup>2)</sup>

Es handelt sich somit im vorliegenden Falle tatsächlich um Cystinausscheidungen in die Gewebe. Interessant ist, daß

1) Cfr. Emil Fischer u. Peter Bergell: Über die  $\beta$ -Naphthalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., Jahrg. 35, No. 17, 1902, S. 3784.

2) Zum Vergleich wurde in ganz analoger Weise  $\beta$ -Naphthalinsulfocystin aus reinem Cystin (gewonnen aus Edestin) dargestellt. Die Eigenschaften stimmten mit der obengenannten Verbindung vollkommen überein.

0,1102 g Substanz gaben 0,2043 g CO<sub>2</sub> und 0,0380 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>S<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 50,32 % C und 3,87 % H.

Gefunden 50,56 % C und 3,86 % H.

0,2118 g Substanz gaben 0,3146 g BaSO<sub>4</sub> = 0,0432 g S = 20,39 %

Berechnet 20,64 %

Schmelzpunkt 214° (unkorr.).

Die auf dieselbe Weise dargestellte  $\beta$ -Naphthalinsulfoverbindung von aus einem Cystinstein isoliertem Cystin schmolz konstant erst bei 226—230° (unkorr.). Weitere Untersuchungen müssen darüber aufklären, ob dem verschiedenen Schmelzpunkte verschiedene Cystine zu Grunde liegen.



in derselben Familie schon zwei Kinder unter ganz denselben Erscheinungen gestorben sind. Das eine, ein Mädchen, erreichte ein Alter von  $9\frac{1}{2}$  Monaten, das andere, ein Knabe, starb 17 Monate alt.

Zwei Kinder, beides Knaben, leben noch. Beide leiden, wie die Untersuchung des Urins ergab, an derselben Stoffwechselanomalie, wie die verstorbenen Geschwister.

Die Isolierung des Cystins erfolgte als  $\beta$ -Naphthalinsulf Verbindung, und zwar auf folgendem Wege. Der gesamte Tagesharn wurde filtriert, der auf dem Filter verbleibende Rückstand mit Ammoniak ausgewaschen, und das Waschwasser mit dem Filtrate vereinigt. 500 ccm Harn wurden nun entweder direkt, oder besser nach vorherigem Einengen im Vacuum bei  $40^{\circ}$  C. mit 4 ccm Normalnatronlauge versetzt, und hierauf 6—8 Stunden mit einer ätherischen Lösung von 4 g  $\beta$ -Naphthalinsulfochlorid geschüttelt. In Intervallen von  $1\frac{1}{2}$  Stunden wurden je 3 ccm Normalnatronlauge zugegeben. Nach Abtrennung der ätherischen Schicht wurde die wässrige Lösung mit Salzsäure übersättigt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und nach Entfärbung mit Tierkohle wiederholt aus heißem Alkohol umkrystallisiert.

Zur Prüfung der Exaktheit der Methode wurde folgender Versuch ausgeführt. 500 ccm Harn wurden mit 0,10 g Cystin versetzt. Erhalten wurden 0,2 g  $\beta$ -Naphthalinsulfocystin = 0,07 g Cystin. Normaler Harn gibt mit  $\beta$ -Naphthalinsulfochlorid entweder gar keine Fällung oder nur eine leichte Trübung.

Aus 500 ccm des Harnes des 14 Monate alten Knaben Ernst wurden 0,30 g  $\beta$ -Naphthalinsulfocystin isoliert = 0,11 g Cystin. Der gelblich-grüne Harn reagierte sauer und besaß ein ziemlich bedeutendes Sediment.

0,1080 g Substanz gaben 0,1599 g  $\text{BaSO}_4$  = 0,0219 g S = 20,28 % S.

Der Harn des zweiten Knaben Alfred ( $5\frac{1}{2}$  Jahre alt) reagierte gleichfalls sauer und setzte ein voluminöses Sediment ab. Isoliert wurden aus 500 ccm Harn 0,56 g  $\beta$ -Naphthalinsulfocystin = 0,22 g Cystin.

0,1061 g Substanz gaben 0,1579 g  $\text{BaSO}_4$  = 0,0217 g S = 20,45 % S.

Es war nun von hohem Interesse, den Urin der Eltern

einer Untersuchung auf Cystin zu unterwerfen. Das Resultat war folgendes:

Aus 500 ccm Harn des Vaters der Kinder (34 Jahre alt) wurden isoliert 0,12 g  $\beta$ -Naphtalinsulfocystin = 0,046 g Cystin. Schmelzpunkt 214° (unkorr.). Der Urin reagierte sauer und zeigte kein Sediment.

Der Urin der Mutter der Kinder ergab ein negatives Resultat, dagegen ergab derselbe mit Alkalilauge und Bleiacetat gekocht Schwarzfärbung. Durch welche schwefelhaltige Verbindung dieselbe bedingt war, konnte nicht ermittelt werden.

Ein positives Resultat ergab hingegen der Urin des Großvaters (männliche Linie). Alter 64 Jahre. Aus 500 ccm Urin wurden isoliert 0,18 g  $\beta$ -Naphtalinsulfochlorid = 0,07 g Cystin.<sup>1)</sup> Schmelzpunkt 215° (unkorr.).

Der Urin der Großmutter (männliche Linie) enthielt kein Cystin.

Leider verhinderten äußere Umstände eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Cystinmenge. Aus den gleichen Gründen konnte vorläufig die Untersuchung nicht auf weitere Glieder der Familie ausgedehnt werden.

Außer auf Cystin wurde auch in allen Fällen auf Diamine<sup>2)</sup> geprüft. Das Resultat war durchaus negativ.

Der vorliegende Sektionsbefund macht es sehr wahrscheinlich, daß das Cystin jenseits des Darmes sich bildet. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um eine ganz spezifische Anomalie des Eiweißabbaus. Für diese Annahme spricht auch der folgende Versuch.

Einem Stück Milz wurde mit Ammoniak alles freie Cystin entzogen, und dasselbe hierauf mit rauchender Salzsäure (vom spez. Gewicht 1,19) 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht.

1) E. Goldmann und E. Baumann. Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Diese Zeitschr., Bd. XII, 1888, S. 254 geben an, daß der normale Harn ca. 0,01 g Cystin (oder einen cystinähnlichen Körper) enthalte.

2) L. v. Udránszky u. E. Baumann. Über das Vorkommen von Diaminen, sogen. Ptomainen bei Cystinurie. Diese Zeitschrift, Bd. XIII, 1889, S. 562.



Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit konz. Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, und hierauf 12 Stunden stehen gelassen. Der nach dem Filtrieren verbleibende Rückstand wurde in 10%igem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Eisessig gefällt. Es schieden sich sechsseitige Tafeln aus, welche mit Bleiacetat und Alkalilauge gekocht Schwarzfärbung gaben.

Von hohem Interesse ist die Tatsache der progressiven Vererbung dieser Stoffwechselanomalie. In der männlichen Linie der Familie findet sich wiederholt Lungenschwindsucht. Der Vater der Kinder leidet selbst an einer Lungenaffektion und an Verdauungsbeschwerden. Der Großvater leidet seit vielen Jahren an chronischen Verdauungsbeschwerden und an Rheumatismus. In der weiblichen Ascendenz findet sich ebenfalls wiederholt Lungenschwindsucht. Blutsverwandtschaft ist nicht vorhanden.

Die nur durch äußere Umstände abgebrochene Arbeit soll fortgesetzt werden.