

Weiterer Beitrag zur Kenntnis des im Harn und in Harnsteinen vorkommenden Cystins¹⁾.

Von

Emil Abderhalden.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle.)
(Der Redaktion zugegangen am 6. Dezember 1918.)

Bekanntlich ist die Cystinurie in ihrem Wesen sehr verschieden beurteilt worden. Es bestand zunächst die Möglichkeit, daß die Cystinausscheider diese Aminosäure im Darmkanal bilden und dann jenseits des Darms nicht verwerten können. Solange man die Vorstellung hatte, daß die Eiweißkörper im Magen-Darmkanal im wesentlichen nur bis zu Peptonen abgebaut werden, und die Bildung von Aminosäuren Bakterien zugeschrieben wurde, war eine solche Auffassung der Ursache der Cystinurie verständlich. Sie wurde noch durch die Beobachtung gestützt, daß in vielen Fällen von Cystinurie im Harn Diamine auftreten. Die Feststellung, daß die Eiweißkörper normalerweise vor ihrer Aufnahme in weitgehender Weise durch die Fermente des Magen-Darmkanals zerlegt werden und im wesentlichen wohl nur Aminosäuren zur Aufnahme gelangen, hat der erwähnten Auffassung der Ursache der Cystinurie den Boden entzogen. Immer mehr drang die Anschauung durch, daß der Stoffwechsel des Cystinausscheiders im allgemeinen ganz normal verläuft. Gestört ist nur der Abbau des Cystins. Ob die Störung die Gesamtheit des im Zellstoffwechsel entstehenden Cystins betrifft, ist

¹⁾ Vergl. Emil Abderhalden: Beitrag zur Kenntnis des in Harnsteinen vorkommenden Cystins. Diese Zeitschr., Bd. 51, S. 391, 1907.

fraglich. Es wäre von größter Bedeutung, die Galle eines Cystinausscheiders auf den Gehalt an Taurocholsäure zu untersuchen, um festzustellen, ob die Taurinkomponente gebildet werden kann. Es würde dann mit größter Wahrscheinlichkeit der Beweis geführt sein, falls die Leber des Cystinausscheiders Taurin bildet, daß wenigstens die Leberzellen Cystin umwandeln können. Weitere Beobachtungen haben dann ergeben, daß die Cystinurie nicht unbedingt mit der Ausscheidung von Diaminen verknüpft zu sein braucht. Ferner wurde beobachtet, daß neben Cystin auch andere Aminosäuren zur Ausscheidung gelangen können. Wir haben es offenbar mit einer mehr oder weniger spezialisierten Störung im Abbau von Aminosäuren zu tun. Es gibt ohne Zweifel reine Cystinausscheider und daneben solche, die neben Cystin auch andere Aminosäuren zur Ausscheidung bringen. Ferner gibt es sicherlich auch Personen, die kein Cystin ausscheiden, jedoch andere Aminosäuren, wie z. B. Tyrosin¹⁾.

Eine neue Beleuchtung erhielt das ganze Problem durch die Annahme von Neuberg, wonach das im Harn zur Ausscheidung gelangende Cystin und speziell das in Steinen enthaltene eine andere Struktur haben sollte, als die am Aufbau der Eiweißstoffe beteiligte Aminosäure. Bekanntlich ist sie durch weitere Beobachtungen nicht gestützt worden. Die Wichtigkeit des ganzen Problems erfordert, daß jeder Fall von Cystinausscheidern und von Cystinsteinen eingehend untersucht und die Art des vorhandenen Cystins genau festgestellt wird.

Ich hatte Gelegenheit, aus dem Nachlaß der Sammlung des Pharmakologen Erich Harnack vier Cystinsteine von verschiedener Herkunft zu untersuchen. Ferner konnte ich den Harn eines Cystinausscheiders dank der Freundlichkeit des Herrn Kollegen Winternitz untersuchen. Der betreffende Fall ist in der Inaugural-Dissertation von Alois Lorenz (Halle a. S., 1916) beschrieben worden. Der Harn des Patienten zeigte nach kurzem Stehen ein Sediment, in dem die charakteristischen Cystinkristalle feststellbar waren. Neben dem

¹⁾ Die Literatur vergl. in Abderhalden l. c.

Cystin wurden Tyrosin und Leucin festgestellt. Interessanterweise folgten Tagen, an denen außer Cystin keine anderen Aminosäuren im Harn anzutreffen waren, Tage mit schwankendem Tyrosingehalt. Leucin wurde nur zweimal in sehr geringer Menge beobachtet. Leider verhinderten die Zeitumstände eine genaue Untersuchung des Falles. Es wäre natürlich von größtem Interesse gewesen, festzustellen, ob das Erscheinen anderer Aminosäuren als Cystin etwas mit der Zusammensetzung der Nahrung zu tun hatte.

Bei dem Cystinausscheider sind die Nägel und die Haare auf den Gehalt an Cystin untersucht worden. Die Hydrolyse dieser Eiweißkörper erfolgte in der üblichen Weise mit der dreifachen Menge konzentrierter Salzsäure. Die Lösung wurde dann mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und mit Tierkohle gekocht. Das nur sehr schwach hellgelb gefärbte Filtrat wurde nunmehr unter Kühlung mit Eiswasser mit Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Es erfolgte bald Ausscheidung von Cystin. Sie wurde durch Zusetzen von Eisessig vervollständigt. Das so erhaltene Rohcystin wurde in der üblichen Weise durch Lösen in 10%igem Ammoniak und Ausfällen mit Eisessig gereinigt. Mit der gefundenen Menge verglichen wir die aus Nägeln resp. Haaren einer Person, die kein Cystin im Harn aufwies, erhaltene. Diese Untersuchung war vorgenommen worden, um einen Einblick in die Verwendung des Cystins im Organismus des Cystinausscheiders zu erhalten. Ein Unterschied im Cystingehalt der erwähnten Keratinarten war nicht vorhanden.

Aus dem Harn ist das Cystin in der üblichen Weise durch Zusatz von Eisessig abgeschieden worden. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in 10%igem Ammoniak und Ausfällen mit Eisessig. Es konnten im ganzen 2 g vollständig reines Cystin erhalten werden. Das in Normal-Salzsäure gelöste Cystin drehte $-214,3^{\circ}$ C.

Von diesem Cystin wurde außerdem der salzsaure Dimethylester dargestellt. Dieses Produkt stimmte in sämtlichen Eigenschaften mit denen des entsprechenden Derivats des aus Eiweiß dargestellten Cystins überein. Es besteht somit kein

Zweifel, daß das untersuchte Harn-Cystin mit dem Eiweiß-Cystin vollständig identisch war.

Von den erwähnten vier Cystinsteinen waren drei mit Tyrosin verunreinigt. Diese Aminosäure ließ sich leicht mit Hilfe des Millonschen Reagens erkennen. Ein Stein enthielt ausschließlich Cystin. Die Reinigung erfolgte in der üblichen Weise durch Lösen in Ammoniak und Ausfällen mit Eisessig. Sehr empfehlenswert ist auch die Ausscheidung des Cystins als salzsaures Salz. Das Cystin aller vier Steine entsprach in Kristallform und in allen übrigen Eigenschaften und besonders auch in seinem optischen Verhalten durchaus dem Eiweiß-Cystin. Das Drehungsvermögen betrug $-210,5^{\circ}$, $-219,2^{\circ}$, $-217,5^{\circ}$ und $222,0^{\circ}$ C. Auch von diesem Cystin wurde in jedem Einzelfalle der salzsaure Dimethylester dargestellt. Auch seine Eigenschaften bestätigten, daß ein Unterschied mit Eiweiß-Cystin nicht vorhanden war. Somit hat auch diese Untersuchung keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, daß es ein besonderes Harn- oder Stein-Cystin gibt.