



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 665 773 A5

⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 31/195

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑮① Gesuchsnummer: 5270/85

⑮② Anmeldungsdatum: 09.12.1985

⑮③ Priorität(en): 12.12.1984 DE 3445253

⑮④ Patent erteilt: 15.06.1988

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1988

⑮⑦ Inhaber:
Dr. Madaus GmbH & Co., Köln 91 (DE)

⑮⑦② Erfinder:
Dulce, Hans-Joachim, Prof. Dr. med., Berlin 46
(DE)
Stumpf, Werner, Dr., Bergisch Gladbach 1 (DE)

⑮⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑮④ **Nephrologisch-urologisches Arzneimittel.**

⑮⑦ Das nephrologisch-urologische Arzneimittel, enthaltend L-Cystein und/oder entsprechende Säureadditionssalze wie L-Cystein-Hydrochlorid, dient insbesondere zur Bekämpfung von Phosphatsteinen. Dieses Arzneimittel bewirkt eine Ansäuerung des Harns ohne Stoffwechselbelastung, u.a., weil die hier notwendige Tagesdosis weniger als 1/3 der Dosis bekannter Ansäuerungsmittel beträgt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Nephrologisch-urologisches Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Cystein und/oder pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen des L-Cysteins.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Cystein-HCl · H₂O, insbesondere in Mengen von 0,75 g je Tablette bzw. Applikationseinheit.

BESCHREIBUNG

Gegenstand der Erfindung ist ein nephrologisch-urologisches Arzneimittel, das insbesondere zur Bekämpfung von Phosphatsteinen geeignet ist.

In epidemiologischen Studien der letzten Jahre wurde nachgewiesen, dass durchschnittlich 4% der erwachsenen

Bevölkerung im Laufe des Lebens ein- oder mehrmals an Harnsteinen erkranken. Harnsteine sind Grenzfälle der Bio-mineralisation. Ihre Genese wird multikausal von pathologisch-anatomischen, metabolischen und physikalisch-chemischen Faktoren bestimmt. Die Ursachen der Harnsteinbildung bestimmen auch die Harnsteinzusammensetzung. Durch physikalisch-chemische Untersuchungsverfahren wie die Infrarotspektroskopie und die Röntgendiffraktion ist es möglich, eine genaue quantitative Harnsteinanalyse durchzuführen.

Ein Grossteil, etwa 15 bis 20%, der Harnsteine besteht aus verschiedenen Phosphaten. Eine Zusammenstellung der im Harnstein meist vorkommenden Phosphate wird nachfolgend gegeben.

Chemische Bezeichnung, chemische Formel und mineralogische Bezeichnung der wichtigsten phosphathaltigen Harnsteine:

Chemische Bezeichnung	Formel	Mineralogische Bezeichnung
Calciumhydrogenphosphat	CaHPO ₄ ·2H ₂ O	Brushit
Tri-Calciumphosphat	Ca ₃ (PO ₄) ₂	Whitlockit
Hydroxycalciumphosphat	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	Hydroxyl-Apatit
Carbonatapatit	Ca ₁₀ (PO ₄ CO ₃ OH) ₆ (OH) ₂	Dahlit
Magnesium-Ammoniumphosphat	MgNH ₄ PO ₄ ·6H ₂ O	Struvit

Ein entscheidender Faktor für die Phosphatsteinbildung ist der Urin-pH-Wert. Die überwiegende Zahl der Phosphatsteine entsteht im alkalischen Milieu. So kristallisieren Apatit, Carbonatapatit und Struvit bei Urin-pH-Werten über 7,0. Brushit dagegen kristallisiert bei Urin-pH-Werten von 6,8 bis 7,0.

Die Bildung von Phosphatharnsteinen beruht auf verschiedenen Ursachen. Eine sind z. B. Harninfekte mit Urease-produzierenden Keimen, die durch Harnstoffspaltung den Urin alkalisieren; es entsteht eine Übersättigung von Magnesiumammoniumphosphat, Calciumphosphat und Monoammoniumurat im Urin mit anschliessender Kristallurie und nachfolgender Bildung von Harnsteinen wie die genannten: Struvit, Carbonatapatit und Monoammoniumurat. Bei dieser Entstehung liegen normalerweise begünstigende Faktoren vor, wie ein zu geringes Harnvolumen, ein Mangel an Citrat oder Inhibitoren, eine zu hohe Konzentration an Calcium und Phosphat im Urin.

Eine weitere Ursache u. a. für die Bildung von Calciumphosphatkonkrementen sind Stoffwechselstörungen, wie z. B. die renale tubuläre Acidose, die ebenfalls zu einer Anhebung des pH-Wertes im Harn führt; die inkomplette Form der renalen tubulären Acidose kann durch Ansäuerung des Harns ausgeglichen werden.

Weiterhin ist neben der veränderten Calcium- und Phosphatausscheidung z. B. unter den Bedingungen des primären Hyperparathyreoidismus der Urin-pH-Wert ein begünstigender Faktor der Phosphatsteinbildung. Dementsprechend kann auch hier eine Senkung des pH-Wertes notwendig sein.

Das therapeutische Ziel bei der Phosphatsteindiathese — Ansäuerung des Harns — sollte stets mit der geringstmöglichen Stoffwechselbelastung einhergehen. Deshalb sind solche Medikamente zu favorisieren, die bei geringer Dosis einen hohen säuernden Effekt zeigen.

Zur Bekämpfung von Phosphatsteinen werden bislang L-Methionon, NH₄Cl, Acidol-Pepsin, Ascorbinsäure als harnsäuernde Präparate angewandt. Von diesen Arzneimitteln müssen zum Teil sehr hohe Tagesdosen appliziert werden, wenn eine ausreichende Harnsäuerung erzielt werden soll. Auch durch die benötigte hohe Aufnahme wird jedoch

gleichzeitig der Organismus einer hohen metabolischen Belastung ausgesetzt; dies trifft besonders auf den Leberstoffwechsel zu und kann zur Veränderung der Blut- und Harnwerte führen.

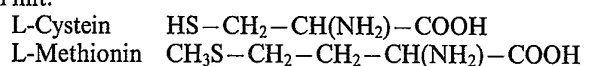
Ziel der Erfindung war daher ein Präparat zur Harnansäuerung, das ohne übermässige Belastung für den Organismus, insbesondere für den Leberstoffwechsel, in ausreichender Menge verabreicht werden kann. Das zu diesem Zweck entwickelte erfindungsgemässe nephrologisch-urologische Mittel ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Cystein und/oder pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen des L-Cysteins. Bevorzugt werden Applikationseinheiten mit einem Gehalt von 0,75 g L-Cystein-monohydrat-monohydrochlorid. Im Vergleich zu dem bekannten L-Methionin, das in Tagesdosen von 3 g/die für eine Ansäuerung des Harns (entsprechend 40,2 mmol H⁺) angewandt wird, reichen vom L-Cystein-HCl·H₂O bereits 2,35 g/die für den gleichen Effekt. Die nachfolgende Tabelle I zeigt die jeweils für eine entsprechende Ansäuerung notwendigen L-Cystein-HCl·H₂O bzw. L-Methionin.

Tabelle I

mmol H ⁺	L-Cystein-HCl·H ₂ O	L-Methionin/die
25	1,464 g	1,865 g
35	2,049 g	2,611 g
40	2,342 g	2,984 g
48	2,810 g	3,581 g

Wie man sieht, sind die notwendigen L-Methionin-Dosen deutlich höher.

Die auch zur Ansäuerung des Urins verwendete Verbindung L-Methionin besitzt eine —SCH₃—Gruppe statt wie bei L-Cystein eine —SH—Gruppe. Bei der Verstoffwechselung gehen dabei beide Verbindungen verschiedene Wege. Die notwendige Entmethylierung des L-Methionins, bevor S²⁻ zu SO₄ = im Körper oxidiert wird, bringt eine Belastung für den Organismus und die Entstehung von Zwischenprodukten mit.



Statt des Cysteinhydrochlorids können selbstverständlich auch andere Säureadditionssalze vorgesehen werden oder das L-Cystein selbst, das dann im Magen in Cysteinhydrochlorid umgewandelt wird. Aus H^+ -Bilanzierungsgründen im Urin wird jedoch das L-Cysteinhydrochlorid bevorzugt.

In verschiedenen Versuchsreihen wurden Gruppen von je 6 gesunden männlichen Probanden mit einem mittleren Körpergewicht von 75 kg und einem Lebensalter von 25 bis 30 Jahren in folgender Weise behandelt:

Die Probanden erhielten eine normale grob standardisierte gemischte Kost. Nach einer Kontrollperiode von 4 Tagen wurde den Probanden 14 Tage lang mit den Mahlzeiten Säurelieferanten verabreicht, und zwar täglich in folgenden Mengen:

Gruppe A:

3 × 2 Tabletten Säuregemisch (eine Tablette: 150 mg NH_4Cl , 100 mg Lysin-HCl, 100 mg Betain-HCl) entsprechend 24 mmol H^+ -Ionen;

Gruppe B:

3 × 4 Tabletten Säuregemisch (s.o.) entsprechend 48 mmol H^+ -Ionen;

Gruppe C:

2,4 g Cystein-HCl·H₂O entsprechend 41 mmol H^+ -Ionen und 13,7 mmol Sulfat.

Den Probanden wurden jeweils vor dem Mittagessen ca. 22 ml Vollblut entnommen, und zwar während der Kontrollperiode täglich und während der Versuchsperiode am 2., 4., 8., 11. und 14. Tag. Davon wurden 2 ml mit Heparin für die Blutgasanalysebestimmung versetzt und die restlichen 20 ml Blut ohne Zusätze für die Bestimmung von Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, anorganischem Phosphat, Parathormon, 25-OH-Vitamin D₃, Ammoniak, Kreatinin, Harnsäure, Sulfat, Magnesium, γ -GT und Citrat als abzentrifugiertes Serum verwertet.

Während der gesamten Versuchszeit wurde unter Kälte-lagerung und 5 ml Isopropanol als Konservierungszusatz 24-Stunden-Harn gesammelt. Die Sammelperiode begann um 7,00 Uhr morgens und endete am nächsten Morgen um die gleiche Zeit.

Der 24-Stunden-Harn wurde auf Volumen, spezifisches Gewicht, pH-Wert, Ammoniak, Titrationsacidität, Gesamtsäure, pCO_2 , Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, anorganisches Phosphat, Magnesium, Sulfat, Kreatinin, Harnsäure, Oxalat, Citrat und zyklisches AMP untersucht.

Die nachfolgenden Tabellen II bis IV zeigen die mit Cystein-HCl erhaltenen Ergebnisse zusammen mit Daten einer Nachkontrolle.

Tabelle II:

Einfluss von 2,4 g Cystein-HCl (41 mmol Säure) pro Tag auf die Serumparameter bei 6 gesunden Probanden

Serumparameter	Kontrolltage 1.–4. Tag	Cystein-HCl – Gabe (41 mmol H^+ /d) 2.–7. Tag	8.–14. Tag	2.–14. Tag
pH-Wert	7,35 ± 0,01	7,30 ± 0,03	7,35 ± 0,02	7,33 ± 0,04
Stand. HCO_3^- (mmol/l)	23,6 ± 0,1	22,7 ± 3,8	23,6 ± 0,5	23,2 ± 2,3
pCO_2 (kPa)	6,9 ± 0,4	7,0 ± 0,5	6,6 ± 0,3	6,7 ± 0,4
NH_4^+ (μmol/l)	23 ± 3	26 ± 5	22 ± 4	24 ± 4
K (mmol/l)	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1
Na (mmol/l)	141 ± 1	138 ± 2	140 ± 1	139 ± 2
SO_4^{2-} (μmol/l)	175 ± 29	228 ± 6	208 ± 18	216 ± 17
Cl (mmol/l)	98 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	98 ± 1
Harnsäure (μmol/l)	363 ± 12	358 ± 19	355 ± 24	356 ± 20
PO_4^{3-} (mmol/l)	1,22 ± 0,04	1,21 ± 0,10	1,27 ± 0,05	1,24 ± 0,07
Ca (mmol/l)	2,47 ± 0,11	2,45 ± 0,12	2,48 ± 0,06	2,47 ± 0,08
Parathormon (ng/l)	428 ± 30	390 ± 31	388 ± 17	389 ± 22
25-OH-Vit. D ₃ (nmol/l)	92 ± 5	85 ± 3	90 ± 5	87 ± 5
γ -GT (U/l)	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1
K-clearance (ml/min)	128 ± 2	142 ± 2	143 ± 16	143 ± 12
Kreatinin (μmol/l)	92 ± 2	91 ± 2	86 ± 6	89 ± 5

Tabelle III:

Einfluss von 2,4 g Cystein-HCl (41 mmol Säure) pro Tag auf die Harnparameter bei 6 gesunden Probanden

Harnparameter	Kontrolltage 1.–4. Tag	Cystein-HCl – Gabe (41 mmol H^+ /d) 1. Tag	2.–7. Tag	8.–14. Tag
pH-Wert	6,25 ± 0,21	5,67	5,56 ± 0,07	5,66 ± 0,09
HCO_3^- (mmol/d)	4,1 ± 1,9	0,8	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,3
pCO_2 (kPa)	7,3 ± 1,2	5,4	4,6 ± 0,5	5,5 ± 0,8
NH_4^+ (mmol/d)	34,7 ± 2,3	50,0	63,4 ± 5,5	69,6 ± 3,5
Tit. cid. (mmol/d)	29,8 ± 3,3	41,0	48,9 ± 4,6	45,8 ± 4,3
Ges. cid. (mmol/d)	60,1 ± 5,2	90,2	111,6 ± 9,6	112,3 ± 8,3
K (mmol/d)	80 ± 6	86	74 ± 5	76 ± 5
Na (mmol/d)	197 ± 26	202	204 ± 29	203 ± 22
SO_4^{2-} (mmol/d)	24,6 ± 1,0	34,7	38,2 ± 1,5	38,7 ± 2,3
Cl (mmol/d)	177 ± 32	200	197 ± 29	204 ± 18
Harnsäure (mmol/d)	5,41 ± 0,24	4,36	5,28 ± 0,38	5,45 ± 0,41
PO_4^{3-} (mmol/d)	34,7 ± 3,2	31,7	40,2 ± 3,4	35,9 ± 5,1
Citrat (mmol/d)	2,81 ± 0,21	2,14	2,00 ± 0,24	1,67 ± 0,14
Oxalat (μmol/d)	157 ± 30	208	192 ± 41	168 ± 14

Tabelle III (Fortsetzung)

Einfluss von 2,4 g Cystein-HCl (41 mmol Säure) pro Tag auf die Harnparameter bei 6 gesunden Probanden

Harnparameter	Kontrolltage 1.-4. Tag	Cystein-HCl – Gabe (41 mmol H ⁺ /d) 1. Tag	2.-7. Tag	8.-14. Tag
Mg (mmol/d)	5,18 ± 0,48	4,98	5,69 ± 0,33	5,61 ± 0,39
Ca (mmol/d)	4,68 ± 1,49	7,19	7,19 ± 1,84	4,79 ± 0,38
cAMP (µmol/d)	5,1 ± 0,21	4,2	5,4 ± 0,36	5,2 ± 0,36
Volumen (ml/d)	1579 ± 205	1700	1631 ± 188	1617 ± 168
spez. Gew. (g/l)	1020 ± 1	1017	1018 ± 3	1019 ± 2
Kreatinin (nmol/d)	17,0 ± 0,4	18,2	18,3 ± 0,6	17,8 ± 0,8

Tabelle IV:

Einfluss von 2,4 Cystein-HCl (41 mmol Säure) pro Tag auf die Harnparameter bei 6 gesunden Probanden:

Harnparameter	Cystein-HCl 2.-14. Tag	Nachkontrolle 1. Tag	2.-3. Tag
pH-Wert	5,61 ± 0,10	5,66	6,20 ± 0,06
HCO ₃ ⁻ (mmol/d)	0,6 ± 0,3	0,6	3,7 ± 0,9
pCO ₂ (kPa)	5,1 ± 0,8	5,4	7,5 ± 0,3
NH ₄ ⁺ (mmol/d)	66,7 ± 5,4	60,0	49,0 ± 4,5
Tit. Acid. (mmol/d)	47,9 ± 4,6	43,0	32,9 ± 7,6
Ges. Acid. (mmol/d)	112,0 ± 8,6	102,2	79,2 ± 11,7
K (mmol/d)	75 ± 5	68	65 ± 2
Na (mmol/d)	203 ± 24	170	196 ± 23
SO ₄ ²⁻ (mmol/d)	38,5 ± 1,9	26,0	25,5 ± 4,3
Cl (mmol/d)	201 ± 23	179	196 ± 6
Harnsäure (mmol/d)	5,37 ± 0,39	4,67	5,17 ± 0,42
PO ₄ ³⁻ (mmol/d)	37,9 ± 4,8	37,2	36,5 ± 4,9
Citrat (mmol/d)	1,82 ± 0,25	1,62	2,09 ± 0,49
Oxalat (µmol/d)	180 ± 32	138	157 ± 20
Mg (mmol/d)	5,65 ± 0,35	4,82	5,05 ± 0,14
Ca (mmol/d)	5,90 ± 1,74	4,99	5,02 ± 0,27
cAMP (µmol/d)	5,3 ± 0,36	4,8	4,6 ± 0,57
Volumen (ml/d)	1624 ± 167	1470	1692 ± 153
spez. Gew. (g/l)	1019 ± 2	1020	1018 ± 2
Kreatinin (mmol/d)	18,0 ± 0,8	17,7	17,9 ± 1,2

Die tabellarisch wiedergegebenen Daten liefern folgendes Bild:

Eine tägliche Säurebelastung von 41 mmol als Cystein-HCl (ca. 13,7 mmol Cl + S) führt zu einer Harnacidose mit erhöhter Sulfatausscheidung und nur einer kurzfristigen Steigerung des Calciumumsatzes ohne Steigerung der Parathormonsekretion.

Säure-Basen-Umsatz:

– Der Harn-pH fällt während der Säurebelastung im Mittel um 0,64 pH-Einheiten auf pH 5,61 ab.
 – Die Gesamtsäuretitration des Harns (NH₄⁺ + Tit. Acid. – HCO₃⁻) nimmt um durchschnittlich 59,1 mmol/d von 60,1 auf 112,0 mmol/d zu, wobei die Titrationsacidität um 18,1 mmol/d und die Ammoniakausscheidung um 32,0 mmol/d steigen sowie die Bicarbonatausscheidung von 4,1 auf 0,6 mmol/d abnimmt. Die Gesamtsäureausscheidung ist drei Tage nach Absetzen der Therapie noch nicht wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt, obwohl die Sulfatausscheidung schon nach 24 Stunden normalisiert ist.

– Im Blut dagegen sinkt der pH nur geringfügig in der ersten Woche um 0,05 pH-Einheiten auf pH 7,30 ab und erreicht in der zweiten Woche wieder den Ausgangswert.

Standardbicarbonat (ca. 23,2 mmol/l) und pCO₂ (ca. 6,7 kPa) bleiben im Normalbereich unverändert, ebenso die Ammoniakwerte des Serums. Man findet also im Blut keine Tendenz zur metabolischen Acidose.

Elektrolyt-Umsatz:

– Die Natrium- und Kaliumwerte im Serum sowie die Kalium- und Natriumausscheidung im Harn sind unter Cystein-HCl-Belastung unverändert. Nach Absetzen der Cysteintherapie sinken die Werte der Kaliumausscheidung um 10 mmol/d ab.

Anionen-Umsatz

– Die Chlorausscheidung im Harn beträgt 24 mmol/d und liegt damit höher, als der Mehrzufuhr von 13,6 mmol/d entspricht. Sie bleibt auch noch während der dreitägigen Nachkontrolle erhöht. Im Serum findet man durchweg unveränderte normale Chloridwerte.

– Die Sulfatausscheidung im Harn nimmt unter Cystein-HCl-Belastung um 13,9 mmol/d im Mittel zu, was fast mit der zusätzlichen Schwefelzufuhr übereinstimmt.

Die Serumsulfatwerte steigen gering von 175 auf 216 µmol/l an.

– Die Bicarbonatausscheidung nimmt um 3,5 mmol/d im Mittel während der Ansäuerung ab.

– Die Phosphatausscheidung nimmt nur in der ersten Woche der Cystein-HCl-Gabe um 5,5 mmol/d zu. Im Mittel der zwei Wochen bedeutet das wegen der Verringerung der Wertigkeit des Phosphations im Säuren eine Zunahme der Anionenvalenzen um ca. 2 mmol/d.

[illegible]

Tabelle VI (Fortsetzung)
Ausmass der Veränderungen der Harnparameter

Harnparameter	Gruppe A 24 mmol HCl/d Säuregemisch			Gruppe B 48 mmol HCl/d Säuregemisch			Gruppe C 41 mmol H ⁺ als Cystein-HCl/d		
	1. Wo.	2. Wo.	Ges.	1. Wo.	2. Wo.	Ges.	1. Wo.	2. Wo.	Ges.
NH ₄ ⁺	+	+	-+	++	++	++	+	+	+
Tit. Acid.	(+)	+	+	++	++	++	+	+	+
Ges. Acid.	+	+	+	++	++	++	+	+	+
K	0	0	0	-	-	-	0	0	0
Na	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SO ₄ ⁻	0	-	0	0	0	0	++	++	++
Cl	+	+	+	++	++	++	+	+	+
Harnsäure	-	(-)	-	0	0	0	0	0	0
PO ₄ ⁻	+	+	+	(+)	(+)	(+)	+	0	(+)
Citrat	-	0	(-)	-	--	-	-	--	-
Oxalat	(-)	0	0	0	0	0	(+)	0	0
Mg	0	0	0	0	0	0	+	+	+
Ca	+	++	+	+	++	+	+	0	(+)
cAMP							0	0	0
Volumen	0	0	0	+	0	0	0	0	0
spez. Gew.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kreatinin	(+)	(+)	(+)	0	0	0	+	+	+

Das Symbol 0 bedeutet keine Veränderung,
 + bedeutet signifikante Erhöhung,
 ++ bedeutet stark signifikante Erhöhung,
 - bedeutet signifikante Erniedrigung,
 -- bedeutet stark signifikante Erniedrigung und
 (+) bzw. (-) bedeutet nicht signifikante Tendenz in positiver bzw. negativer Richtung.

Wie man sieht, werden unter Säurebelastung mit Milchsäuredosen, entsprechend 24 und 48 mmol H⁺/d-Säuregemisch (eine Tablette: 150 mg NH₄Cl, 100 mg Lysin-HCl, 100 mg Betain-HCl), die noch niedriger sind als vielfach verwendet, nach kurzfristigem Abfall der Parathormonwerte im Serum deutliche Anstiege beobachtet, die bei höheren Dosen verzögert auftreten. Mit diesen Anstiegen korrelieren letztlich die Hyperphosphaturie und Hypercalciurie, wenngleich im Serum eher eine Tendenz zum Calciumabfall und Phosphatanstieg zu erkennen ist. Auch die Abnahme von 25-OH-Vitamin D₃ im Serum wäre als Ausdruck einer hyperparathyreoten Stoffwechsellaage zu interpretieren, weil Parathormon in der Niere die 25-OH-1 α -Hydroxylase aktiviert, wodurch 25-OH-Vitamin D₃ abnehmen muss. 25-OH-Vitamin-D₃-Abfall korreliert auch deutlich mit einer phosphaturischen Tendenz. Die inverse Calcium-Phosphat-Bewegung im Serum stellt einen zusätzlichen Reiz auf die Parathormonsekretion dar, der offensichtlich mehr bei metabolisch-acidotischer Stoffwechsellaage wirksam wird.

Die wahrscheinlich vermehrte 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃-Bildung aktiviert die Calcium- und Phosphatabsorption im Darm und zusammen mit Parathormon die Knochenresorption, so dass die unter Acidose renal auftretenden Calcium- und Phosphatverluste, die anfangs zu geringen Serumcalciumabnahmen führen, so ausgeglichen werden, dass später sogar eine leichte Phosphaterhöhung im Serum resultiert.

Bei der stärkeren Säurebelastung mit 48 mmol H⁺-Ionen/d tritt die Kompensation des Calciumverlustes aus dem Serum nicht ein, weil Parathormon auch erst am Ende der zweiten Woche der Therapie deutlich ansteigt.

Unter der Cystein-HCl-Belastung von 41 mmol H⁺-Ionen/d, die einer Sulfat-HCl-Acidose entspricht, treten dagegen während der gesamten Versuchsdauer keine verstärkte Parathormonsekretion und keine Veränderungen der Calcium- und Phosphatwerte im Serum auf, obwohl die Harnaci-

dose sichtbar wird und die Serumsulfatwerte auch leicht erhöht sind. Gleichzeitig ist aber auch die Calcium- und Phosphatmobilisation im Harn schwächer und im Harn keine cAMP-Mehrausscheidung zu beobachten. Lediglich in der ersten Woche der Cysteingabe beobachtet man einen geringen Abfall der 25-OH-Vitamin-D₃-Werte im Serum, kombiniert mit einer kurzfristig erhöhten Calcium- und Phosphatausscheidung im Harn. Trotz gering erhöhter Serumsulfatwerte sind im Blut und Serum schon nach wenigen Tagen der Behandlung mit 41 mmol H⁺-Ionen/d keine Veränderungen der Blutgasanalysewerte und anderer Parameter des Mineralstoffwechsels mehr erkennbar, obwohl im Harn der Acidoseeffekt voll durchschlägt. Aber auch hier ist die Calcium- und Phosphatausscheidung nur im Beginn der Therapie über ca. 5 Tage erhöht.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Cysteinbelastung als Säuretherapie von viel weniger Nebenwirkungen begleitet ist als die bisher übliche NH₄Cl- oder L-Methioninacidose. L-Cystein wird ausserdem viel niedriger dosiert.

10 mmol Säurevalenzzufuhr ergeben eine Harn-pH-Änderung um 0,15 pH-Einheiten. Die zu verabreichenden Mengen sollten davon ausgehend so bemessen werden, dass der Harn-pH sicher unter 6,0 bleibt, aber 5,0 nicht unterschreitet. Zweckmässig sind somit Cystein-HCl-Tagesdosen von 2,25 g in Form von 3 Tabletten zu je 750 mg.

L-Cystein ist als Leberpräparat seit vielen Jahren in der Therapie verwendet worden. Bekannt sind Präparate mit 250 mg/Tablette für Tagesdosen bis 1 g. Es existieren aus dieser Zeit zahlreiche Arbeiten, die sich u. a. mit dem Leberschutz befassen, und zwar einer präventiv und kurativ nekroseverhütenden Wirkung.

Dass L-Cystein-HCl·H₂O als Mittel zur Harnsäuerung besonders günstige Eigenschaften hat, war bislang nicht erkannt worden.