

1760

Die
Harnsäurediathese.

Von

Dr. F. Levison,
Kreisarzt in Kopenhagen.



Berlin 1893.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 98.

A. 1854

Ma. Cur. 23.222

Inhalt.

	Seite
Einleitung	1
Quantitative Bestimmung der Harnsäure	2
Bildung und physiologische Bedeutung der Harnsäure	6
Gehalt des Blutes an Harnsäure	26
Die chemischen Verbindungen der Harnsäure im Blut und im Harn .	31
Arthritis uratica	39
Aetiologie und Pathogenese	39
Symptomatologie, Verlauf und pathologische Anatomie	66
Prophylaxe und Behandlung	67
Lithiasis uratica	77
Aetiologie	78
Pathologische Anatomie	86
Pathogenese	90
Symptome und Verlauf	107
Diagnose und Behandlung	120



Vorwort.

In den letzten 15 Jahren hat sich die medicinische Forschung vorwiegend dem Studium der Chirurgie und der Infectiouskrankheiten zugewendet.

Auf diesen Gebieten sind grosse Resultate gewonnen; das Blühen dieser Studien hat aber den Nachtheil mit sich geführt, dass sie fast alle Arbeitskraft absorbirt haben, und dass daher andere Partien der Pathologie, die eben sowohl eine erneuerte wissenschaftliche Behandlung nöthig hatten, relativ brach liegen mussten.

Dies gilt in hohem Grade von den Anomalien des Stoffwechsels und besonders von den krankhaften Veränderungen des Stoffwechsels, welche man gewöhnlich als Harnsäurediathese zu bezeichnen pflegt; erst in den letzten Jahren sind Untersuchungen veröffentlicht worden, die ein wirkliches Eindringen in das Wesen der genannten krankhaften Zustände möglich zu machen scheinen.

Im Nachstehenden ist es meine Absicht, diese bahnbrechenden Untersuchungen zusammen zu stellen; an gewissen Punkten habe ich gesucht sie zu kontrolliren oder die in ihnen enthaltenen Gedanken weiter zu führen; gleichzeitig habe ich versucht gewisse Symptome und

Krankheitsbilder zu präcisiren, die nach meiner Auffassung bisher nicht genügend gewürdigt worden; endlich habe ich eine der neuen Auffassung der Harnsäure-diathese entsprechende Behandlung skizzirt.

Die chemischen Analysen, die an verschiedenen Stellen dieser Untersuchung sich finden, sind alle vom Chemiker, Herrn Beyer ausgeführt worden; sowohl ihm als Herrn Prof. Stein, der mir sein Laboratorium zu Disposition stellte, statte ich meinen herzlichen Dank für ihre wohlwollende Hülfe ab.

Verfasser.



Einleitung.

Unter der gemeinschaftlichen Bezeichnung „harnsaure Diathese“ oder vielleicht richtiger „Harnsäure-Diathese“ haben viele Autoren Beschreibungen von Symptomengruppen höchst verschiedener Art zusammengestellt, obgleich ihnen nur das Eine gemeinschaftlich war, dass im Verlauf der Krankheit pathologische Produkte im Körper sich bilden können, die hauptsächlich aus Harnsäure oder aus harnsauren Verbindungen bestehen. Die zwei wichtigsten Repräsentanten der Harnsäurediathese: Arthritis uratica — Gicht und Lithiasis uratica — Harnsäuregries stimmen übrigens rücksichtlich ihrer Symptome so wenig überein, dass man sie wohl nicht als nahe verwandt betrachtet hätte, wenn es nicht konstatiert wäre, dass die Disposition zu diesen Krankheiten sich in gewissen Familien bald als Arthritis, bald als Lithiasis vererben kann; es muss also doch bei allen äusseren Differenzen der Symptome und des Verlaufes eine beiden Krankheiten gemeinschaftliche Grundlage sich finden.

Nachdem Garrod¹⁾ 1848 gefunden hatte, dass Harnsäure in chemisch nachweisbarer Menge im Blute der Arthritiker enthalten ist und das sogenannte Fadenexperiment erfunden hatte, durch welches die Harnsäure auch in geringen Quantitäten Blut gefunden werden kann, ist dieses Faktum von allen späteren Untersuchern bestätigt worden und wird wohl jetzt nicht mehr bezweifelt.

1) Natur und Behandlung der Gicht. Deutsch von Eisenmann. 1861.

Es ist dagegen späteren Untersuchern nicht gelungen, die Harnsäure im Blute gesunder Menschen aufzufinden, obgleich sie gewiss dort vorkommen muss; die Harnsäure gehört ja zu den normalen Bestandtheilen des Harns, und nichts berechtigt zu der Annahme, dass sie erst in den Nieren gebildet wird. Die Ursache, warum man nicht Harnsäure im Blut gesunder Menschen hat nachweisen können, ist gewiss die, dass unsere analytischen Methoden nicht empfindlich genug sind, um das Vorhandensein der Harnsäure in dem kleinen Quantum Blut zu konstatiren, das dem Chemiker in unserer blutsparenden Zeit zur Verfügung stehen kann.

Nach Garrod's ersten Veröffentlichungen sind mehr als 40 Jahre vergangen, ohne uns ein wirkliches Verständniss des Wesens der Harnsäurediathese zu bringen; an Theorien hat es nicht gefehlt, wohl aber an Beweisen für dieselben, und es ist nicht einmal gelungen, Theorien aufzustellen, die eine plausible Erklärung aller Symptome, des eigenthümlichen Verlaufes u. s. w. geben konnten. Erst in den letzten Jahren sind Untersuchungen veröffentlicht worden, welche uns die Lösung dieser Räthsel näher gebracht, die in Jahrhunderten den Scharfsinn der Aerzte beschäftigt und eine Litteratur von vielen Hunderten von Bänden erzeugt haben.

Die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Urin.

Die Ursachen dieses langen Stillstehens sind verschiedener Art. Es ist schon vorher gesagt, dass die Chemie uns im Stich lässt, wenn es darauf ankommt, die Harnsäure im gesunden Blut nachzuweisen, und dass eine quantitative Bestimmung der Harnsäure im Blut von Arthritikern nur dann möglich ist, wenn man einige Hundert Kubikcentimeter Blut zur Verfügung hat, und das wird wohl selten der Fall sein. Aber auch die Bestimmung der Harnsäuremenge, die in 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden wird, ist recht schwierig. Die früher allgemein angewandte Heintze'sche Methode, die auch Garrod¹⁾ ge-

1) l. c. p. 400.

brauchte, besteht darin, den Urin mit einem Ueberschuss von starker Salzsäure (1—20) zu mischen, die Mischung 48 Stunden stehen zu lassen, dann den Bodensatz abzufiltriren, mit Wasser und später mit Alkohol zu waschen, ihn zu trocknen und zu wägen.

Diese Methode ist leicht anzuwenden, sie ist aber sehr ungenau, da ein Theil der Harnsäure in Lösung bleibt und da man nicht einmal weiss, ein wie grosser Theil des Harnsäuregehalts des Urins jedesmal ausgefällt wird.

Alle früheren Untersuchungen, die mittelst der Heintzschenschen Methode ausgeführt sind, sind daher ohne grossen Werth, und dasselbe gilt für die Conclusionen über den Stoffwechsel in gesundem und krankem Zustand und rücksichtlich der medicinischen und diätetischen Behandlung der Harnsäurediathese, die man nach diesen Untersuchungen aufgestellt hat.

Zuverlässige Methoden sind von Ludwig und Salkowski¹⁾ sowie von Fokker²⁾ angegeben worden; aber diese Methoden sind so schwer auszuführen und fordern soviel Zeit, dass nur Chemiker sie in befriedigender Weise ausführen können, es findet sich daher nur eine kleine Zahl von Untersuchungen, die nach diesen Methoden ausgeführt sind.

Alle quantitativen Untersuchungen, die später angeführt werden, sind — wenn keine andere Methode ausdrücklich genannt ist — der nach von Fokker angegebenen und von Salkowski modificirten Methode ausgeführt. Der Harn für 24 Stunden wird gesammelt, eine Durchschnittsprobe von 200 Ccm. daraus genommen und mittelst 20 Ccm. einer Lösung von doppelkohlensaurem Natron (1—10) alkalisch gemacht; nach Verlauf einer Stunde werden noch 10 Ccm. einer gesättigten Lösung von Chlorammonium hinzugefügt, und die Mischung bleibt 48 Stunden stehen. Der Bodensatz wird jetzt auf einem trockenen, gewogenen Filter abfiltrirt und 2—3 Mal ausgewaschen. Dann wird ein reines Glas untergestellt und man giesst eine Mischung von Salzsäure und Wasser (1—10) auf das Filter, bis

1) Vogel und Neubauer, Harnanalyse. 9. Aufl. p. 545.

2) ebendasselbst. p. 547.

alles harnsaure Ammoniak dekomponirt ist. Auch die Harnsäure, die sich nach 6 Stunden im Filtrat ausgeschieden hat, wird auf das Filter gebracht, man wäscht noch zwei Mal mit Wasser, dann mit Alkohol, bis sich die saure Reaktion verloren hat; zuletzt wird das Filter getrocknet und gewogen und dadurch die auf dem Filter ausgeschiedene Harnsäuremenge bestimmt; doch muss man zu der gefundenen Menge 0,030 Grm. addiren, um den Verlust zu compensiren, der dadurch entsteht, dass etwas Harnsäure in Lösung bleibt.

Die Methode ist etwas schneller und bequemer als die Salkowski-Ludwig'sche, und sie ist von tüchtigen Chemikern versucht und approbirt worden; sie nimmt aber doch 3mal 24 Stunden in Anspruch und muss sehr gewissenhaft ausgeführt werden, um gute Resultate zu geben.

Gowland-Hopkins¹⁾ hat unlängst eine neue Methode angegeben, die verhältnissmässig bequem ist, und welche zuverlässige Resultate zu geben scheint; sie wird daher vielleicht die so heiss ersehnte klinische Methode abgeben können.

Zur Harnsäurebestimmung sind nach Gowland-Hopkins folgende Reagentien nöthig:

1. Reines gepulvertes Chlorammonium, das keine organischen Bestandtheile enthalten darf; dies wird durch Erhitzen geprüft, wodurch keine Schwärzung der Präparate eintreten darf.

2. Eine gesättigte Lösung von schwefelsaurem Ammoniumoxyd.

3. Eine $\frac{1}{20}$ Normallösung von übermangansaurem Kali bereitet durch Lösen von 1,578 Gr. obermangansaurem Kali in 1 Liter destillirtem Wasser.

4. Reine, concentrirte Schwefelsäure.

Methode:

Von der gesammelten Harnmenge von 24 Stunden wird eine Durchschnittsprobe von 100 Ccm. abgemessen und mit Chlorammonium (25–30 Grm.) gesättigt; diese Mischung steht einige Stunden; da das specifische Gewicht derselben aber sehr gross ist, muss man sie ab und zu schütteln oder umrühren, um da-

1) Guy's hospitals report. 1891. p. 299.

durch zu bewirken, dass das harnsaure Ammoniak nicht oben schwimmt, sondern sich zu Boden setzt. Die Mischung wird jetzt durch dünnes Filtrirpapier filtrirt und das Filter mit der gesättigten Lösung von schwefelsaurem Ammoniumoxyd gewaschen, um den Rest des Chlorammoniums zu entfernen. Da das schwefelsaure Ammoniumoxyd langsam durch das Filter geht, kann man mit Vortheil die Auswaschung durch Anwendung der Saugflasche beschleunigen.

Nach 2 oder höchstens 3 Auswaschungen mit schwefelsaurem Ammoniumoxyd wird der Bodensatz, der jetzt aus reinem harnsaurem Ammoniak besteht, mittelst einer Spritzflasche mit warmem, destillirtem Wasser in ein Becherglas hinabgespült, und hier wird es in dem warmen Wasser durch Zusetzen einiger Tropfen einer Lösung von kohlenensaurem Natron gelöst. Die Lösung wird jetzt ganz abgekühlt und destillirtes Wasser hinzugefügt, bis wieder 100 Ccm. da sind. Diese Lösung wird jetzt in eine grössere Flasche gebracht und mit 20 Ccm. reiner concentrirter Schwefelsäure gemischt, wodurch die Temperatur bis über 60° C. steigt. Jetzt muss man sogleich zur Titrirung mittelst der Lösung von übermangansaurem Kali übergehen. Indem man diese erst rascher, später tropfenweise einlaufen lässt, sieht man, wie die rothe Farbe in demselben Augenblicke schwindet, wo sie mit der Harnsäurelösung in Berührung kommt. Die Titrirung ist beendet, sobald die rothe Farbe sich einige Sekunden unverändert hält und sich durch Schütteln durch die Lösung vertheilt. Man muss sich dadurch nicht irre machen lassen, dass sich die Farbe nach Verlauf einiger Sekunden wieder verliert; das kommt daher, dass die Harnsäure wohl alle durch das übermangansaure Kali oxydirt worden ist, dass aber die neugebildeten Verbindungen weiter oxydirt werden können und somit noch eine grosse Menge von der Titrirflüssigkeit absorbiren können. Man berechnet jetzt die Harnsäuremenge nach dem angewandten Quantum Titrirflüssigkeit, von welcher 1 Ccm. 0,00375 Grm. Harnsäure entspricht.

Da diese Methodo gute Resultate zu versprechen schien, habe ich sie mit Herrn Assistent Beyer versucht. 6 Urinuntersuchungen wurden gleichzeitig nach Fokker-Salkowski und nach Gow-

land-Hopkins gemacht. Von diesen 6 Versuchen ergaben 5 gute, theilweise vortreffliche Resultate, wie sich aus der nachstehenden Uebersicht ergibt:

	Fokker.	Hopkins.
1.	0,450 Grm.	0,487 Grm.
2.	0,725 "	0,731 "
3.	0,9947 "	0,9918 "
4.	0,787 "	0,835 "
5.	0,734 "	0,734 "
bei dem 6. Versuch fand sich eine grössere Differenz, nämlich:		
6.	0,702 Grm.	0,616 Grm.

es war aber etwas schwierig gewesen, den ersten Augenblick für die Beendigung der Titrirung zu finden, und dieser Fehler kann somit der Methode nicht angerechnet werden.

Die Resultate sind sehr befriedigend, und da die Methode viel schneller auszuführen ist als die älteren guten Methoden, und da sie ohne grossen Apparat ausgeführt werden kann, wird sie gewiss als klinische Methode angewandt werden können.

Die Bildung und physiologische Bedeutung der Harnsäure.

Um ein wirkliches Verständniss der Harnsäurediathese zu erlangen, war es nothwendig, zuverlässige Kenntnisse von der Entstehung der Harnsäure und von ihrer physiologischen Bedeutung zu haben. Diese Kenntnisse haben uns aber bisher gefehlt, und selbst in den neuesten Lehrbüchern der Physiologie finden sich nur unvollständige und theilweise unkorrekte Mittheilungen über Harnsäure.

Es ist einleuchtend, dass es unmöglich ist, eine befriedigende Theorie der krankhaften Aenderungen der Harnsäureproduktion und Harnsäureausscheidung zu geben, so lange man die Verhältnisse dieses Stoffes im gesunden Körper nur ungenau kannte. Es ist daher möglich gewesen, dass die Verfasser, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, Theorien auf-

gebaut haben, welche einander diametral entgegen gesetzt waren. So meint Ebstein¹⁾, dass die Harnsäure bei den Arthritikern an abnormer Stelle (in Muskeln, Knochenmark etc.) gebildet wird, oder dass sie vielleicht nur in diesen Theilen des Körpers in abnormer Menge gebildet wird. Es wird dann die in Lymphe und Blut cirkulirende Harnsäuremenge vergrößert, und wenn aus irgend einer unbekanntten Ursache Stase in den Lymphgefässen irgendwo entsteht, kommt es nach dem Grad der Stase zu Irritationen und pathologischen Veränderungen in den Organen, die durch die chemische Giftwirkung der Harnsäure hervorgerufen werden, und wenn die Stase hochgradig wird, entstehen Anfälle von akuter Gicht und Ausscheidung von harnsauren Salzen.

Diese Auffassung ist ebenso hypothetisch wie Pfeiffer's²⁾ Theorie, nach welcher die Harnsäurediathese darin besteht, dass die Harnsäure in einer schwer löslichen Modifikation im Körper gebildet wird, sie wird dann in den gesunden Körpertheilen ausgeschieden oder krystallisirt in nekrotischen Partien aus. Die akuten Anfälle von Arthritis entstehen nach ihm dadurch, dass die Alkalescenz des Blutes temporär grösser wird; dadurch wird die ausgeschiedene Harnsäure wieder gelöst und wirkt jetzt als chemisches Gift.

Erst in den letzten Jahren ist man der Sache etwas näher gerückt, indem von verschiedenen Seiten Mittheilungen über die Entstehung der Harnsäure im gesunden Körper und über die Verhältnisse, welche die Menge derselben vergrößern oder verringern können, gegeben sind.

Im Nachstehenden soll es versucht werden, eine Darstellung dieser Untersuchungen zu geben, sowie auch zu zeigen, wie durch sie verschiedene Partien der Pathologie der Harnsäurediathese, welche bisher als unerklärte Phänomene dastanden, eine ungeschraubte Erklärung finden können.

Von den etwas älteren Autoren kann Mach³⁾ genannt

1) Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. 1890. p. 23.

2) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1889. p. 166. Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 16 ff.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1887. p. 148.

werden, der eine bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei Vögeln durch Füttern mit Hypoxanthin hervorgerufen konnte; er folgerte daraus, dass das Hypoxanthin ein Zwischenstadium in der Reihe von Zersetzungen sein müsse, durch welche die Eiweissstoffe in Harnsäure umgebildet werden. Das mag vielleicht bei Vögeln, bei welchen die festen, stickstoffhaltigen Bestandtheile des Urins fast nur aus Harnsäure bestehen, zutreffen; es wird aber aus dem Nachstehenden hervorgehen, dass dies bei den Säugethieren nicht zutrifft, da diese unter normalen Verhältnissen nur eine geringe Menge von Harnsäure bilden, während der Harnstoff als normales Schlussproduct der Zersetzung der mit dem Futter in den Organismus eingebrachten Eiweisskörper gebildet wird.

Derselbe Verfasser¹⁾ hat auch gezeigt, dass die früher allgemein acceptirte Theorie, wonach die Harnsäure speciell in der Leber gebildet werden sollte, unhaltbar sei; es zeigte sich nämlich, dass die Harnsäurebildung und -Ausscheidung bei Vögeln ganz ungehindert vor sich ging, wenn die Leber durch Unterbinden ihrer Gefässe ganz aus dem Kreislauf eliminirt war.

Maruss²⁾ hat gefunden, dass ein jedes Individuum in hungerndem Zustand von der 13. Stunde ab eine ungefähr constante Menge von Harnsäure ausscheidet; nach einer reichlichen Mahlzeit steigt die Harnsäureausscheidung sehr bald, um wieder nach einigen Stunden zu sinken; die Harnstoffproduction fängt erst später an zu steigen, erreicht ihr Maximum 9 Stunden nach der Mahlzeit und sinkt dann auch wieder.

Aus diesen Erfahrungen folgert Maruss, dass der Harnstoff aus den mit der Nahrung eingeführten Eiweisskörpern, die Harnsäure aber aus den Geweben des Körpers gebildet wird, und dass die Vermehrung der Harnsäureproduction unmittelbar nach der Mahlzeit nicht von den in der Nahrung enthaltenen Eiweissstoffen, deren Verdauung kaum angefangen hat, sondern

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1888. p. 389.

2) Archives slaves de biologie. S. Hirsch-Virochow's. Jahresb. 1889. I. p. 145.

von der durch die Verdauung gesteigerten Wirksamkeit der Zellen herrührt.

Die bedeutendsten und ausführlichsten Untersuchungen über diese Frage sind von Horbaczewski¹⁾ und seinen Schülern gemacht worden. Schon früher hatte H. gezeigt, dass sowohl Harnsäure, als Xanthin und Hypoxanthin aus der Milzpulpa dargestellt werden können.

Wenn man frische Milzpulpa mit einer 8—10fachen Menge destillirten Wassers verreibt und die Mischung bei 50° C etwa 8 Stunden stehen lässt, entwickeln sich allmählich Bacterien, es findet eine intensive Gasentwicklung statt, und gegen das Ende des Versuches macht sich ein schwacher Fäulnissgeruch bemerkbar; der Versuch muss jetzt unterbrochen werden, weil sonst weitere Fäulnissproducte sich bilden.

Bei dieser Digestion wird ein grosser Theil des Milzgewebes gelöst, und bei Abfiltrirung des Ungelösten und Fällung mit Bleiessig werden die Eiweisskörper entfernt und die Flüssigkeit sterilisirt. Es finden sich jetzt in der Lösung stickstoffhaltige Substanzen, die als Vorstufen sowohl der Harnsäure, als des Xanthins und Hypoxanthins anzusehen sind, die aber noch nicht genauer chemisch bestimmt sind und deren Isolation bis jetzt nicht gelungen ist. Wenn man die Flüssigkeit kocht und nach nochmaliger Filtration das Filtrat auf ein kleines Volumen eindampft, findet man in der Feuchtigkeit Xanthin und Hypoxanthin, aber keine Harnsäure. Auch Guanin und Adenin, welche frühere Untersucher aus der Milzpulpa dargestellt haben, fanden sich nicht in der Lösung, weil sich bei der Fäulniss Adenin in Hypoxanthin, Guanin in Xanthin umbildet. Wenn die Flüssigkeit, die man durch Fällen mit Bleiessig erhält, bei einer Wärme von 40—50° C mit demselben Volumen von arteriellem Blut oder einer verdünnten Lösung von Wasserstoffoxyd vermischt wird, bildet sich nach einigen Stunden Harnsäure; dasselbe kann auch durch reichliche Zufuhr von

1) Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen. Sitzungsbericht d. k. Acad. d. Wiss. in Wien. Math.-naturw. Classe BC. Abth. III. April 1891.

atmosphärischer Luft erreicht werden. Aus einem Grm. Milzpulpa kann man ca. 2,5 Milligrm. Harnsäure erhalten.

Horbaczewski behandelte 100 Grm. Milzgewebe in der oben erwähnten Weise mit Digestion und Fällung mit Bleiessig. Aus der so hergestellten Flüssigkeit werden 250 Kubikcm. zur Darstellung von Harnsäure verwandt und kommen daraus 0,0607 Grm., worin 0,0201 Grm. Stickstoff. Eine zweite Portion von 250 Kubikcm. der Lösung wird zur Herstellung von Xanthin und Hypoxanthin (Xanthinbasen) verwandt, und der Stickstoffgehalt in ihnen als 0,01995 Grm. bestimmt, also eine Menge, die der von der Harnsäure erhaltenen N.-Menge nahezu gleichkommt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass sich in der Milz Substanzen finden, die sich leicht zersetzen, und dass durch diese Zersetzung stickstoffhaltige Verbindungen sich bilden, welche sich entweder weiter in Xanthin und Hypoxanthin, oder in Harnsäure umbilden können; wenn die Xanthinbasen aber erst gebildet sind, können sie nicht weiter zu Harnsäure oxydirt werden. Es war jetzt die Frage: Welche Bestandtheile des Milzgewebes sind es, die sich zu Xanthinbasen oder Harnsäure zersetzen können. Es war schon früher vermuthet worden, dass das in den lymphatischen Bestandtheilen der Milz enthaltene Nuclein diese Muttersubstanz sei, und H. hat jetzt den Beweis dafür geführt. Frische Milzpulpa wurde kräftig wirkende Pepsinsalzsäurelösung durch etwa 24 Stunden bei 37—40° C digerirt; die Flüssigkeit, in der die Kerne zum grössten Theil suspendirt waren, wurden mit Aether geschüttelt. Die Kerne setzen sich dann oberhalb der wässerigen Flüssigkeit, unter der ätherischen Lösung als eine dichte, graue Schicht ab.

Die Kerne wurden jetzt von der Flüssigkeit entfernt, mit Wasser und Aether wiederholt geschüttelt, mit Alkohol, so lange sich dieser färbte, bei 40° C digerirt, mit Aether extrahirt und zeigten sich dann als ein graues Pulver, das sich bei microscopischer Untersuchung als aus reinen Kernen bestehend ergab. Aus diesem Nuclein konnte H. bei Lösung in äusserst schwacher Lauge und Behandlung mit Blut bei 40° C Harnsäure herstellen. Da das Nuclein, in dieser Weise be-

handelt, sich sehr langsam zersetzt, erreicht man leichter sein Ziel, wenn man die Lösung mit Wasser und einer gewogenen Menge von Milzpulpa erwärmt; es ist dann leicht, das Plus der aus dem Nuclein erhaltenen Harnsäure durch Vergleich mit der aus demselben Milzpulpaquantum allein erhaltenen Harnsäuremenge zu berechnen.

Durch weitere Versuche wurde untersucht, inwiefern Harnsäure auch aus anderen Organen und Geweben gebildet werden konnte. H.'s Assistenten, Sadowenj und Formanek, behandelten eine ganze Reihe von Organen des Menschen und des Kalbes in einer ähnlichen Weise, wie oben für die Milzpulpa erwähnt, und fanden, dass man aus fast allen Geweben des Körpers, z. B. aus Darmschleimhaut, Knochenmark, Thymus, Leber, Muskeln, Lunge, Gehirn, Niere, Haut Harnsäure darstellen konnte. Es wurde gleichzeitig constatirt, dass diese Gewebe und das zu den Untersuchungen benutzte Blut in normalem Zustand Harnsäure nicht oder nur in Spuren enthielten. Da alle diese Gewebe sich ganz wie Milzgewebe zeigten rücksichtlich der Bildung von Harnsäure, und da man aus ihnen nach Willkür entweder die Xanthinbasen oder Harnsäure darstellen konnte, kann es wohl nicht bezweifelt werden, dass auch für diese Organe das in den Zellen enthaltene Nuclein als die Muttersubstanz zu betrachten ist. Verfasser lässt unentschieden, ob es nur ein Nuclein giebt oder mehrere, jedenfalls müssen diese einander in chemischer Beziehung sehr nahe stehen, da ihre Zersetzungsproducte identisch sind.

H. und seine Schüler hatten somit bewiesen, dass man ausserhalb des Organismus Harnsäure aus den in allen Geweben des Körpers vorkommenden Nucleins darstellen kann, es war nun die Frage, ob eine derartige Zersetzung auch im lebenden Thier (Mensch) stattfindet. Um dies zu eruiern, untersuchte H. zuerst, wie sich Nuclein verhält, wenn es in den Organismus eingeführt wird; die Versuche ergaben, dass man durch Einverleibung von Nuclein die Harnsäureabsonderung vermehren kann sowohl wenn das Nuclein mit der Speise eingeführt, als wenn eine Lösung desselben subcutan injicirt wird. Wurde eine schwache alkalische Lösung von 0,75 Grm. Nuclein

einem Kaninchen subcutan eingespritzt, schied dieses statt der normalen 7—8 Milligrm. per Tag 25,8 Milligrm. in 24 Stunden aus.

Ein Mann ernährte sich während des Versuches (5 Tage, in einer vorher bestimmten Weise von Fleisch, Butter, Brot etc. und die Harnsäureproduction betrug 0,689—0,861 Grm. per Tag. Es wurden ihm jetzt ausserdem 10 Grm. Nuclein täglich gegeben, und die Harnsäuremenge stieg auf 1 Grm.; den Tag nach der Nucleingabe war sie 0,957 und verringerte sich wieder allmählich. In diesem Falle war die Vermehrung nicht sehr bedeutend; auffallender ist sie, wenn das Nuclein in den hungernen Organismus eingeführt wird. Wie Maruss gezeigt hat, sinkt die Harnsäureausscheidung beim Hungern während der ersten 12 Stunden, und das so erreichte Minimum bleibt jetzt ungeändert in ca. 14 Stunden; wenn man nun während dieser Gleichgewichtsperiode Nuclein giebt und übrigens das Hungern fortsetzt, zeigt es sich, dass die Harnsäureausscheidung dadurch bedeutend beeinflusst wird.

Ein Mann hungerte 18 Stunden und erhielt dann 5,5 Grm. Nuclein suspendirt in Wasser. Die Harnsäuremenge, wie auch der Gesamtstickstoff im Harn wurde für je 2 Stunden bestimmt. Die Resultate sind aus der nachstehenden Tafel zu ersehen:

	Stunde.	Harnmenge.	Stickstoff.	Harnsäure.
Um	9—11	81 Ccm.	1,065 Grm.	46,8 Mgrm.
11 Uhr	} 11—1 1—3 3—5	670 "	1,040 "	46,9 "
Nuclein-		335 "	1,013 "	64,7 "
gabe.		148 "	1,096 "	93,6 "

Ein zweiter Versuch ergab ähnliche, obgleich nicht ganz so evidente Resultate. Man kann somit beim Einführen des Nuclein per os die Harnsäureausscheidung vermehren. Das Nuclein wird aber nicht sehr schnell verdaut, und es vergehen einige Stunden, bevor sich die Wirkung zeigt.

Es ist bei diesen Versuchen höchst wahrscheinlich gemacht, dass die Harnsäure im gesunden Organismus sich durch Zersetzung des Nucleins bildet, welches sich in verschiedener Menge

in allen Geweben des Körpers findet. Nicht alle Bestandtheile der Gewebe können sich jedoch so schnell zersetzen, dass die plötzlichen Schwankungen in der Harnsäureproduction sich dadurch erklären lassen; dies kann nur für die Leukocyten, die im Blut, in der Lymphe, im Bindegewebe, in den Drüsen, kurz überall im Körper zu finden, der Fall sein. Wenn eine reichliche Mahlzeit im Stande ist, eine bedeutende Vermehrung der Leukocytenzahl im Blute zu verursachen, und diese Vermehrung nach wenigen Stunden wieder schwindet, ist es naheliegend, anzunehmen, dass diese Zellen sich aufgelöst haben und dass das in ihnen enthaltene Nuclein im Organismus sich zu Xanthinbasen oder zu Harnsäure zersetzt hat. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass es bei einer grossen Menge von Beobachtungen erwiesen ist, dass eine temporäre oder permanente Leukocytose immer von einer entsprechenden Vermehrung der Harnsäure- (oder Xanthinbasen-) Bildung im Körper begleitet ist.

Im Kindesalter ist das Blut reicher an Leukocyten, auch die Harnsäureproduction ist grösser als späterhin. Der in der Harnsäure enthaltene Stickstoff beträgt in den ersten Tagen des Lebens 7—8 pCt. der Gesamtstickstoffausscheidung, für Erwachsene nur 1—2 pCt. derselben.

Martin und Ruge¹⁾ haben gefunden, dass die tägliche Harnstoffmenge bei Neugeborenen 0,1923 Grm. betrug, die Harnsäuremenge war 0,0214 Grm., das Verhältniss war somit 1 : 9 = 11 pCt.

Nach Pfeiffer²⁾ ist die Harnsäureausscheidung für gesunde Menschen eine ungefähr constante und variirt nur mit dem Alter. In dem ersten Jahrzehnt werden 1,280 Grm. pro 100 Kgrm., im zweiten Jahrzehnt 1,113, im dritten 1,024, im vierten 0,965, im fünften 0,882, im siebenten 0,752, im neunten 0,577 Grm. täglich ausgeschieden.

Bei erwachsenen Personen ist, wie schon erwähnt, die Harnsäureausscheidung während des Hungerns verringert und steigt

1) Zeitschrift f. Geburtskunde. 1875. S. Schmidt's Jahrb. 1876. Bd. 169. p. 304.

2) l. o.

nach Einführung von Nahrung, besonders von Fleisch. Dem entspricht das Verhalten der weissen Blutkörperchen, deren Menge nach 18stündigem Hungern zu einem Minimum sinkt, wo sie sich auch beim längeren Fasten erhält, um dann wieder 2 Stunden nach einer Mahlzeit bedeutend zu steigen.

Maruss¹⁾ Untersuchungen zufolge bleibt die Harnsäureausscheidung unverändert von der 13. bis 24. und 27. Stunde des Fastens, während die absolute Menge bei den Individuen variiren kann. Nach einer an Fleisch reichhaltigen Mahlzeit steigt die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure sogleich, um in 5 Stunden das Maximum zu erreichen; nachher sinkend, ist sie 12 Stunden später wieder beim Ausgangspunkt; die Production des Harnstoffes steigt langsamer, erreicht ihr Maximum 9 Stunden nach der Mahlzeit und sinkt auch wieder langsamer.

Roberts²⁾ untersuchte den Harn eines gesunden Mannes, der während 24 Stunden zwei reichliche Mahlzeiten erhielt; für je zwei Stunden wurde der Harn gesammelt und untersucht. Er fand nach 6stündigem Schlaf und 16 Stunden Fasten den Harn stark sauer, doch nicht viel Harnsäure enthaltend, 3 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit war der Harn weniger sauer, bisweilen alkalisch, doch enthielt er dann eine weit grössere Menge Harnsäure.

Erneuerte experimentelle Untersuchungen wurden von Horbaczewski³⁾ über die betreffenden Verhältnisse angestellt. 5 gesunde junge Aerzte fasteten 18 Stunden hindurch; der Harn von der 17.—18. Stunde und die Leukocytenmenge des Blutes wurden dann untersucht (Zeiss-Thoma); sie erhielten jetzt eine Mahlzeit aus Fleisch, Brod, Butter, Bier etc.; 3—4 Stunden nach der Mahlzeit wurde wieder der Harn für 2 Stunden und das Blut untersucht.

Resultat war:

1) Archives slaves de biologie. S. Hirsch-Virchow's Jahresbericht f. 1887. J. p. 145.

2) Edinburgh med. journal. 1860. p. 817 u. 900.

3) l. o.

Hungerzustand.					Nach Aufnahme von Fleischnahrung.			
Versuchsmann.	Leukocytenzahl nach 18 Stdn. Hungern.	Harn von d. 17. u. 18. Hungerstunde in Cubikcentimetern.	Harnsäuregehalt in Milligrm.	Gesamt-N-Gehalt i. Milligrm.	Leukocytenzahl 5 Stunden nach Aufnahme der Nahrung.	Harn von der 4.-5. Stunde nach Nahrungsaufnahme.	Harnsäuregehalt in Milligramm.	Gesamt-N-Gehalt i. Milligrm.
1	4500	170	39,9	1034	7250 = +61,1%	340	148,1 = +271,0%	1445
2	4750	50	42,5	642	7500 = +57,9 „	85	117,3 = +176,0 „	1014
3	5002	120	49,6	1056	7744 = +54,8 „	330	143,2 = +188,0 „	1838
4	9950	50	57,2	756	14900 = +49,7 „	260	106,0 = + 86,0 „	1445
5	5700	160	83,3	463	7700 = +35,1 „	85	102,0 = +206,0 „	925

Die von Horbaczewski erwiesene Vermehrung der Leukocytenmenge des Blutes nach der Mahlzeit ist selbstständig nur dadurch zu erklären, dass die Leukocyten anderswo im Körper in grosser Menge sich bilden und mit dem Lymphstrom in's Blut übergehen.

Hofmeister¹⁾ hat mittelst Versuche an Thieren nachweisen können, dass die Anzahl der Lymphzellen im adenoiden Gewebe des Darms während der Verdauung erhöht wurde; ähnliches geschah im adenoiden Gewebe des Magens.

Die Zellen scheinen das Product einer autochthonen Neubildung zu sein, und in den Peyer'schen Plaques konnte er auch zahlreiche Mitosen entdecken.

Einige Verfasser behaupten, dass die Harnsäurevermehrung nur nach Fleischnahrung, nicht nach vegetabilischer Kost zum Vorschein trete, weshalb der Versuch dermassen wiederholt wurde, dass nach 18stündlichem Hungern eine Mahlzeit gegeben wurde, ausschliesslich aus Pflanzenstoffen bestehend.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 22. p. 306.

Versuchsmann.	Hungerzustand.				Nach Aufnahme der vegetabilischen Nahrung.			
	Leukocytenzahl nach 18 Stdn. Hunger.	Harn in der 17. u 18. Hungerstunde in Cubikcentimetern.	Harnsäuregehalt in Milligrm.	Gesamt-N-Gehalt i. Milligrm.	Leukocytenzahl 5 Stunden nach Aufnahme der Nahrung.	Harn von der 4. u. 5. Stunde nach Aufnahme der Nahrung in Cubikcentimetern.	Harnsäuregehalt in Milligramm.	Gesamt-N-Gehalt i. Milligrm.
1	4500	170	39,9	1034	5900 = +23 1 %	95	77.4 = +94.0%	869
2	4750	50	42,5	642	4900 = + 3,1 „	55	52.9 = +24,5 „	793
3	5002	120	49,6	1056	5050 = + 0.95 „	280	59,3 = + 19 5 „	1159
5	5700	160	33,3	463	5850 = + 2,5 „	290	42 3 = +27,0 „	1086

Voranstehende Tabellen zeigen, dass zwischen dem Gehalt des Blutes an Leukocyten und der ausgeschiedenen Menge von Harnsäure eine gewisse Proportion besteht; ferner, dass für beide Factoren sich eine bedeutende Vermehrung ergibt, wenn die Versuchsindividuen nach 18stündigem Fasten reichliche Fleischnahrung erhielten, endlich dass nach vegetabilischer Nahrung nur bei einem der Versuchsindividuen die Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure beträchtlich war und dass diese Vermehrung dann von Zuwachs der Zahl der weissen Blutkörperchen begleitet war. Dagegen war der Unterschied in der Menge des nach beiden Mahlzeiten ausgeschiedenen Gesamtstickstoffs ein weit geringerer, weshalb mit überaus grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die vermehrte Harnsäureausscheidung der Leukocytose zu verdanken sei, nicht der Zersetzung der mit der Nahrung dem Organismus zugeführten Eiweisskörper.

Bei Patienten, an denen keine Verdauungsleukocytose auftritt oder wo sie erst viel später sich zeigt, bleibt auch die vermehrte Harnsäureausscheidung aus oder sie kommt erst viel später nach der Mahlzeit als normal zum Vorschein, wie das

Horbaczewski erwiesen hat, indem er das oben beschriebene Ernährungsexperiment bei drei Individuen wiederholte, die an Carcinoma ventriculi litten.

Oben genannte Versuche zeigen demnach, dass die Harnsäureausscheidung von ungleicher Grösse bei den verschiedenen Individuen ist, und dass sie bei den Einzelnen in ungleichem Grad reagirt gegen Einwirkungen, die sie verringern (Hunger) oder solche, die sie vergrössern (Fleischnahrung).

Bei Horbaczewski's Versuchen wurde nur der Harn von der 4. und 5. Stunde nach der Mahlzeit untersucht, und es haftet ihnen also der Mangel an, dass man nicht zu wissen bekam, wie die Harnsäureausscheidung während der ganzen Zeit von 24 Stunden von verschiedener Nahrung beeinflusst wird. Diese Lücke wurde von Bleibtreu und Schultze¹⁾ ausgefüllt.

Diese Verfasser stellten die Versuche an sich selber an, indem sie einige Tage in der Reihe fast ausschliesslich Fleischnahrung zu sich nahmen und dann wieder einige Tage von rein vegetabilischer Kost lebten. Der Harn für einen Zeitraum von 24 Stunden wurde dann untersucht.

Bleibtreu untersuchte den Harn nach 3 Tagen mit Fleischnahrung und 3 mit vegetabilischer Kost; die Untersuchung ergab Folgendes:

	Fleischnahrung.	Vegetabilische Nahrung.
Gesamt-N-Ausscheidung	24,4465 Grm.	10,9217 Grm.
Harnstoff	47,3882 "	19,8082 "
N im Harnstoff	22,113 "	9,2432 "
Harnsäure	0,859 "	0,791 "
N in der Harnsäure	0,2863 "	0,2637 "
Proportion zwischen Harnsäure und Harnstoff	1:55,16 "	1:25,04 "
N in Harnsäure : N in Harn- stoff	1:73,6 "	1:35,05 "

Mittelst einer Reihe sehr sorgfältig angestellter Versuche fand Schultze, dass seine Harnstoffausscheidung bei gewöhnlicher gemischter Kost zwischen 31,647 und 33,8549 Grm. in

1) Pflüger's Archiv. Bd. 45. p. 401.

24 Stunden variirte, bei reiner Fleischdiät konnte sie successive bis 58,89—67,23—73,65 Grm. gesteigert werden, während gleichzeitig die Harnsäuremenge für 24 Stunden 1,3886—1,270 und 1,473 Grm. betrug; die normale Harnsäuremenge war 0,836—0,844 Grm. p. d. Wenn die Harnsäureausscheidung durch Fleischdiät erhöht wurde, schied der für 24 Stunden gesammelte Urin zahlreiche Harnsäurekrystalle aus; wenn Schultze gleichzeitig grössere Quantitäten einer Lösung von kohlenurem Natron einführte und dabei sich des Genusses von Tabak und Alkohol enthielt, blieb die Harnsäure gelöst, obgleich der procentige Gehalt nicht davon beeinflusst wurde.

Unter dem Verlauf des Experimentirens stellten sich an einem Tage Fieber und Unwohlsein mit Kopfschmerzen ein — die Kost war an diesem Tag gemischt, aber nicht sehr reichlich. In 24 Stunden wurden 37,08 Grm. Harnstoff, 1,2687 Grm. Harnsäure ausgeschieden; während also die Harnstoffausscheidung sich verringerte bis gegen die Norm, war die Harnsäuremenge fast ebenso viel vermehrt, wie bei Einführung der extremen Fleischquantitäten.

Ebenso fand Hirschfeld¹⁾ die tägliche Harnsäureausscheidung von der Ernährung relativ unabhängig; bei sehr stickstoffarmer Kost wurde von ihm täglich 0,417 Gr. Harnsäure ausgeschieden, bei eiweissreicher Nahrung 0,386 Gr. und bei sehr eiweisshaltiger Kost 0,492 Gr.

Dagegen erwies der Harnstoff sich als vollkommen abhängig von der eingeführten Menge Eiweiss, mit der verdauten Quantität stickstoffhaltiger Nahrungsmittel steigend und sinkend.

Genannte Versuche deuten also sehr darauf hin, dass die Harnsäure durch Zerfall und Zersetzung der Bestandtheile des Körpers gebildet wird, Prozesse, die wohl von der Ernährung, aber nicht in Proportion zu der eingeführten Menge von Eiweissstoffen, beeinflusst werden, während die Harnstoffausscheidung sich verdoppeln oder in noch höherem Grade sich vermehren kann, wenn grosse Quantitäten leicht verdaulicher Eiweissstoffe mit der Nahrung dem Organismus zugeführt werden.

1) Virchow's Archiv. Bd. 117. p. 301.

Schon lange versuchten die Pathologen zu erkunden, ob die mit dem Harn ausgeschiedenen Quantitäten von Harnstoff und Harnsäure in bestimmter Proportion zu einander ständen. So lange die Meinung allgemein acceptirt war, dass die Harnsäure von der Oxydation der Eiweisskörper herrührte, und dass sie durch weitere Oxydation im Organismus in Harnstoff verwandelt werden konnte, war die Schlussfolgerung naheliegend, dass von dem mit dem Harn ausgeschiedenen Gesamtstickstoff ein bestimmter Bruchtheil als Harnsäure, der Rest als Harnstoff ausgeschieden wurde. Viele Verfass. nahmen das Bestehen einer solchen constanten Proportion an und bestrebten sich das normale Verhältniss zu bestimmen; einer der letzten, welcher eine derartige Berechnung aufgestellt hat, ist Haig;¹⁾ nach seiner Meinung ist das normale Verhältniss 1 Harnsäure : 33 Harnstoff, und jede Abweichung hiervon pathologisch.

Sowohl Horbaczewski's²⁾ Versuche, welche zeigen, dass das Verhältniss von Stunde zu Stunde variiren kann, als Bleibtreu³⁾ und Schultzes⁴⁾ Untersuchungen, wodurch festgestellt wurde, dass man mittelst der Nahrung willkürlich die Proportion ändern kann, ohne das Befinden im Allgemeinen zu beeinflussen, widerlegen diese Theorie. Ganz ähnliche Schlussfolgerungen werden aus Stadthagen's⁵⁾ Versuchen mit leukämischen Patienten, die in verschiedener Weise ernährt wurden, zu ziehen sein; die Versuche werden später eingehender besprochen werden.

Hirschfeld⁶⁾ und mehrere andere deutsche Forscher fanden, wie oben genannt, dass man die Harnstoffausscheidung sehr erhöhen konnte, indem man die Quantität des eingeführten Eiweisses vergrösserte, während die Harnsäure in geringem Grade zu beeinflussen war. Schliesslich wird noch Busquet⁷⁾ zu

1) S. Schmidt's Jahrbücher f. 1888 u. St. Bartholomews hospitals report. 1890.

2) l. c.

3) u. 4) l. c.

5) Virchow's Archiv. Bd. 109. p. 390.

6) Virchow's Archiv. Bd. 114. p. 301.

7) Revue de médecine. 1892. p. 572.

nennen sein, der genauen Bericht erstattet über einen starken Apotheker, welcher, um seine Corpulenz zu bekämpfen, bei sehr schmaler Kost lebte und während der ganzen Hungereur täglich die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes und der Harnsäure bestimmte. Im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren verlor er 32,5 Kgr. (von 107—74,5 Kgr.) und gleichzeitig sank die tägliche Harnstoffausscheidung von 28 bis 10 Gr., während die Harnsäure ihren Stand von ca. 0,6 Gr. p. d. beibehielt; nie war sie geringer als 0,4 Gr. p. d., und bei der letzten Untersuchung betrug sie sogar 1,02 Gr.

Ebensowenig wie die Harnsäureausscheidung durch reichliche Nahrung beträchtlich zu erhöhen war, konnte also eine andauernde Hungereur sie wesentlich zum Sinken bringen, während auch bei diesem Versuche sich das directe Verhältniss der Harnstoffproduction zu der Menge der eingeführten Eiweissstoffe zeigte.

Haig's Schlussfolgerungen über die Störungen im Kreislauf, in der Spannung der Arterienwände etc., die von jeder Abweichung von der normalen Proportion 1 : 33 resultiren sollten, haben somit keinen Anhaltspunkt, und man muss die für jedes Individuum normale Harnsäureausscheidung als eine ziemlich constante Grösse betrachten, deren Aenderungen an und für sich Variationen im Stoffwechsel des Körpers andeuten, die man, um ihren Grad und ihre Bedeutung festzustellen, nicht erst mit der täglichen Harnstoffausscheidung zu vergleichen braucht.

In guter Uebereinstimmung mit dem von Horbaczewski formulirten Gesetz, dass zwischen dem Reichthum des Blutes an weissen Blutkörperchen und der ausgeschiedenen Harnsäuremenge ein constantes Verhältniss existire, steht die Erfahrung dass die Harnsäureproduction vermehrt ist bei einer ganzen Reihe von Krankheiten, die durch Bildung und Zerfall von einer grossen Menge von Leukocyten charakterisirt sind.

Vorerst ist unter diesen die Leukämie zu nennen; es finden sich sehr viele Beobachtungen über das Verhältniss der Harnsäure in dieser Krankheit, von denen nur einzelne hier ange-

führt werden sollen. Laache¹⁾ berichtet, dass die Harnsäuremenge p. 24 Stunden bis 4 Gr. steigen kann und hat selber eine tägliche Ausscheidung von 3,7 Gr. Harnsäure bei einem Leukämiker beobachtet.

Bartels²⁾ hat in einem Fall von lienaler Leukämie eine tägliche Ausscheidung von 4 Gr. Harnsäure beobachtet; in einem anderen Fall von Leukämie mit enormer Milzgeschwulst wurden häufig Concremente von Hanfsamen- bis Erbsengrösse entleert.

Bohland und Schurz³⁾ fanden bei sorgfältigen Harnuntersuchungen nach Fokker's Methode bei Leukämikern eine deutliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung, in einem Fall 1,227 p. d. und bei späteren Untersuchungen sogar 1,4223 Gr. p. d. In einem andern Fall war die Vermehrung weniger ausgesprochen.

Stadthagen⁴⁾ verglich unter einander den Harn einer gesunden Person, eines Leukämikers und eines Pseudoleukämikers, die in derselben Weise ernährt wurden. Der Gesunde schied in 24 Stunden 33,0 Gr. Harnstoff, 0,577 Gr. Harnsäure aus (1 : 59); der Pseudoleukämiker 32,65 Gr. Harnstoff und 0,490 Gr. Harnsäure (1 : 66,6); der Leukämiker endlich 30,66 Gr. Harnstoff und 2 Gr. Harnsäure (1 : 15,33). Demnach konnte also nicht die bei der Krankheit geschwächte Ernährung an der erhöhten Harnsäureausscheidung schuldig sein, da die Pseudoleukämie dieses Resultat nicht bewirkte, auch nicht die Kost war von entscheidender Bedeutung, da sie für alle drei Versuchsindividuen dieselbe war; ausserdem konnte Stadthagen bei vegetabilischer Ernährung die Harnstoffausscheidung des Leukämikers auf 22,72 Gr. herunterbringen, während die Harnsäureausscheidung ungeändert 1,91 Gr. betrug. Bei reiner Fleischkost stieg die Harnstoffausscheidung ziemlich hoch, während die Harnsäureausscheidung nicht beträchtlich wuchs. Bekam ein Leukämiker 2,5 Gr. harnsauren Natrons in die Nahrung gemischt, stellten sich verschiedene Symptome, als Unwohlsein,

1) Klinische Urinanalyse 1892. p. 31.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 1. p. 13.

3) Pflüger's Arch. Bd. 47. p. 469.

4) Virchow's Archiv. Bd. 109. p. 390.

Herzklopfen etc., ein, aber keine Erhöhung der Harnsäureausscheidung.

Eichhorst¹⁾ giebt für zwei Patienten mit lienaler Pseudo-leukämie genaue Harnuntersuchungen. Bei diesen Patienten war die Harnsäuremenge nicht abnorm gross, sie konnte wohl für einen einzelnen Tag die Höhe von 1 Gr. oder noch mehr erreichen, war aber am häufigsten sehr niedrig 0,3—0,2 Gr. bis an so geringe Quantitäten, dass die Menge nicht festgestellt werden konnte.

Gewisse Vergiftungen scheinen die Harnsäurebildung zu erhöhen; dieses wurde von Bartels²⁾ bei Kohlenoxydvergiftung beobachtet; in dem von ihm beobachteten Fall war die Harnsäureausscheidung von abnormer Grösse in den 3 ersten Tagen nach der Vergiftung, sank aber wieder bei beginnender Reconvalescenz.

Auch andere Vergiftungen scheinen dieselbe Wirkung hervorbringen zu können. Fränkel und Röhmann³⁾ haben bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei hungernden Hühnern hervorbringen können, indem ihnen Phosphor in toxischen Dosen eingegeben wurde; es ist aber bis jetzt kein Beweis bekannt, dass Phosphor eine ähnliche Wirkung auf Säugethiere oder Menschen hat.

Horbaczewski⁴⁾ referirt ferner Beispiele, dass verschiedene febrile Krankheiten, speciell Pneumonie, von Leukocytose und erhöhter Harnsäureausscheidung begleitet sind; ähnliches ist der Fall in den Anfangsstadien der Carcinome, namentlich solche mit schneller Entwicklung und besonders bei Carcinoma hepatis. In einem referirten Fall variierte die Harnsäureausscheidung zwischen 0,9—1,5 Gr. p. d., ähnliche Verhältnisse sollen bei beginnender Lebercirrhose stattfinden können.

Auch bei grösseren Verbrühungen stellt sich reichliche Harnsäureausscheidung ein; ein 15jähriger Knabe mit mehr als

1) Handbuch der Therapie u. Pathologie. III. Aufl. 1887. Bd. IV. p. 20.

2) Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. I. p. 13.

3) S. Horbaczewski l. c. p. 36.

4) l. c. p. 37.

ein Drittel des Körpers deckenden Brandwunden schied am 3. Tag nach dem Unglücksfall 0,97, am 5. Tag 1,22 und am 7. Tag 1,87 Gr. Harnsäure p. d. aus, während die Menge des Gesamtstickstoffs im Harn nicht besonders gross war und z. B. am 7. Tag 15,57 Gr. betrug. Das Fieber war nicht hoch, die Temperatur hielt sich bei ca. 38° C., so dass die Vermehrung der Harnsäureproduction durch das Fieber nicht erklärt werden konnte.

Wie besonders solche pathologische Zustände, die von einer reichlichen Neubildung und von Zerfall der Leukocyten begleitet sind, eine überreichliche Ausscheidung von Harnsäure verursachen, so hat auch Horbaczewski gefunden, dass diejenigen Arzneimittel und Gifte, welche den Gehalt des Blutes an Leukocyten vergrössern, auch die Harnsäureausscheidung vermehren, während umgekehrt verschiedene Arzneimittel, die eine Heilwirkung auf die abnorme Leukocytose ausüben, auch die Harnsäureausscheidung verringern.

So Pilocarpin bringt sehr schnell eine bedeutende Leukocytose hervor; Versuche an 4 Gesunden ergaben, dass 1 Stunde nach Einnahme von 10 Milligrm. Pilocarpin per os die Zahl der weissen Blutkörperchen um 25—34,5 pCt. vergrössert war, im Lauf einiger Stunden konnte die Vermehrung 46,8 pCt. erreichen und gleichzeitig oder sehr kurz nach dieser starken Vermehrung der Leukocytenzahl wurde auch die Harnsäureausscheidung evident grösser und stieg in einem Falle von 33,0 Milligrm. pr. zwei Stunden auf 56 Milligrm. pr. zwei Stunden.

Alcohol gehört zu den Giften, welche die Harnsäurebildung vergrössern. Chittenden¹⁾ gab grossen Hunden 2,5 Kubikcm. Alcohol pr. Kilogr. Körpergewicht und fand, dass die gesammte Stickstoffausscheidung dadurch ungeändert war, in einem Fall sogar etwas verringert wurde, während die Harnsäuremenge fast zwei mal so gross wurde und sich auf diesem Punkt einige Tage nach der Alcoholperiode hielt.

Camerer²⁾ fand, dass er nach reichlicher Alcoholzufuhr

1) S. Schmidt's Jahrbücher 1892. p. 61.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 10 u. 11.

weit mehr Harnsäure als gewöhnlich ausschied, nämlich im Verhältniss 3 Harnsäure : 100 Harnstoff.

Bei Versuchen, die ich an mir selber angestellt habe, fand ich, dass eine nicht sehr bedeutende Menge Alcohol ($\frac{1}{2}$ Flasche leichter Rothwein, ca. 70—80 Grm. Oportowein) eine deutliche Vergrößerung der Harnsäureausscheidung hervorrief. Während diese durchschnittlich bei Ernährung ohne Alcohol ca. 0,6 Grm. beträgt, zeigte sich nach Alcoholzufuhr eine Harnsäureausscheidung für 24 Stunden von 0,9918 Grm. (nach Gowland-Hopkins bestimmt) oder 0,9947 Grm. (nach Fokker-Salkowski bestimmt).

Unter den Factors, welche eine vermehrte Harnsäureausscheidung hervorrufen, muss auch körperliche Anstrengung genannt werden. Durch etwas forcirte Muskelanstrengung (Reiten) war ich jedesmal im Stande meine Harnsäureausscheidung bedeutend zu vergrössern; die Untersuchung ergab in 2 Versuchen mit 8 Tagen Zwischenräumen, dass die Ausscheidung dadurch von ca. 0,6 auf 0,981—0,985 (zweite Bestimmung) oder im zweiten Versuch auf 1,089 Grm. stieg.

In der entgegengesetzten Weise wirken Chinin und Atropin, welche sowohl die Anzahl der im Blut circulirenden Leukocyten als die Quantität der ausgeschiedenen Harnsäure verringern. Antipyrin und Antifebrin zeigten dagegen bei Horbaczewski's Versuchen recht paradoxe Verhältnisse, indem der Leukocytengehalt des Blutes durch diese Arzneimittel constant vergrössert wurde, während die Harnsäureausscheidung kleiner wurde. Die Erklärung dieses Phänomens fehlt noch, H. vermuthet, dass die Leukocytose nach Pilocarpin durch reichliche Neubildung bewirkt wird, auf welche ein rascher Zerfall von Leukocyten bald folgt; daher findet man auch gleichzeitig die Milz vergrössert und sieht karyokinetische Prozesse in ihren lymphatischen Elementen.

Die Leukocytose nach Antifebrin und Antipyrin sollte dagegen durch eine Conservirung der Leukocyten bewirkt werden; wenn diese in normaler Menge gebildet werden aber eine längere Lebensdauer als normal haben, kann dadurch eine Leukocytose ohne Vergrößerung der Harnsäureproduction erklärt werden.

Es ist im Vorstehenden erwähnt worden, dass man durch Eingabe von Nuclein die Harnsäureausscheidung Gesunder vergrössern konnte, sowie auch, dass nach einer reichlichen Mahlzeit, grösstentheils aus Fleisch bestehend, sowohl der Leukocytengehalt des Blutes als die Harnsäureausscheidung schnell stiegen. Horbaczewski zeigte nun, dass durch Nuclein eine bedeutende Leukocytose hervorgerufen wird; 5 Grm. Nuclein in Wasser suspendirt vermehrten in einem Versuch die Zahl der Leukocyten von 6800—12 450, in einem zweiten Versuch von 4080—7350, in einem dritten von 4800—7700 pr. Kubikmm. Die Versuchspersonen hatten 18 Stunden gehungert, bevor ihnen das Nuclein einverleibt wurde, und erhielten erst Nahrung, nachdem $2\frac{1}{2}$ bis 3 Stunden später die Blutkörperchenzählung stattgefunden hatte.

Aus den hier mitgetheilten Untersuchungen kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die Harnsäure wird im Organismus durch Zersetzung der in den Geweben organisirten Eiweisskörper und speciell des Nucleins oder der Nucleine gebildet.

2. Die Harnsäureausscheidung wird vergrössert oder verringert durch alle Factoren (Krankheiten, Arzneimittel, Gifte etc.), welche einen schnelleren oder langsameren Zerfall von den cellulären Elementen des Körpers, speciell von den Leukocyten verursachen.

3. Zufuhr von Nahrung, speciell von Fleisch bewirkt eine vorübergehende Leukocytose (Verdauungs-); wahrscheinlich wird diese Leukocytose durch das mit der Nahrung eingeführte Nuclein hervorgerufen.

4. Die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge wird durch die Ernährung nicht in hohem Grade beeinflusst. Es findet sich nur der Unterschied, dass die leicht verdaulichen animalen Eiweissstoffe viel schneller sowohl Verdauungsleukocytose als Harnsäurebildung bewirken als die schwer verdaulichen vegetabilischen Eiweissstoffe.

Der Harnsäuregehalt des Blutes.

Garrod¹⁾ zeigte 1848, dass kleine Quantitäten von Harnsäure im Blut Gesunder gefunden werden können, und dass die im Blut Arthritiker enthaltene Harnsäuremenge meist grösser ist und leicht sowohl durch die Murexidreaction als durch das Fadenexperiment nachgewiesen werden kann. Dieses wird so ausgeführt, dass ein dünner Baumwollenfaden in Serum (aus Blut oder Vesicatorflüssigkeit gewonnen) gelegt wird, nachdem das Serum mit Essigsäure stark angesäuert ist; wenn das Serum Harnsäure in grösserer Menge enthält, wird sich diese nach 24—48 Stunden in zahlreichen Krystallen auf dem Faden ausscheiden, so dass dieser makroskopisch oder durch Loupenvergrösserung ganz wie die Fäden in Kandiszucker aussieht.

Die Stichhaltigkeit dieses Versuches ist oft angezweifelt worden; so hat Pfeiffer²⁾ in Uebereinstimmung mit seiner Theorie behauptet, dass man durch diesen Versuch nur beweisen konnte, dass sich die Harnsäure im Blut in einer schwer löslichen Modification fand, nicht aber dass ihre Quantität vergrössert. Er meint auch, dass Serum nur sehr kleine Mengen von Harnsäure in Lösung halten kann, und dass man gar nicht die von Garrod gefundenen grossen Quantitäten von Harnsäure in Serum lösen kann.

Bei einigen Versuchen bin ich doch zu der Ueberzeugung gekommen, dass man innerhalb gewisser Grenzen im Stande ist, recht bedeutende Quantitäten von Harnsäure in Serum zu lösen.

Dies ist auch später von Roberts³⁾ nachgewiesen, sowie auch, dass die Ausscheidung der Krystalle auf dem Faden stärker wird, je concentrirter die Harnsäurelösung ist.

Am 9. März 1892 löste ich Harnsäure in reiner Ascitesflüssigkeit von der Leiche eines Mannes, der an Aneurysma aortae gestorben war. Das Fadenexperiment ergab:

1) *Medico-chirurg. transactions* 1848. p. 83.

2) *Verh. des Congresses für innere Medicin.* 1889. p. 166.

3) *Uric acid gravel and gout.* London 1892.

Reine Ascitesflüssigkeit	keine Krystalle
1 Theil Harnsäure auf 4000 Flüssigkeit . .	keine Krystalle
1 „ „ auf 2000 „ . .	einige Krystalle
1 „ „ auf 1000 „ . .	sehr viele „

Am 5. April wurde Ascitesflüssigkeit, durch Punktur eines Patienten erhalten, untersucht.

1 Harnsäure auf 2000 Flüssigkeit	sehr reichliche Krystallisation
1 „ „ 3000 „	ebenfalls
1 „ „ 5000 „	etwas geringer.

Am 11. April wurde Ascitesflüssigkeit, die eben aus der Leiche eines 80jährigen Mannes entnommen war, mit einer alkalischen Lösung von Harnsäure in nachstehenden Proportionen gemischt:

1 Harnsäure auf 2000 Flüssigkeit	
1 „ „ 3000 „	
1 „ „ 5000 „	

Alle 3 Mischungen zeigten nach 48 Stunden reichliche Auskrystallisation, was übrigens mit Garrod's¹⁾ Beobachtungen stimmt, dass Serum, welches 0,2 pro Mille Harnsäure oder mehr enthält, Harnsäurekrystalle in reichlicher Menge ausscheiden soll.

Es finden sich nicht viele Bestimmungen der Harnsäuremengen im Blut.

Salomon²⁾ fand Harnsäure im Blute von 4 Pneumonikern und von Arthritikern; bei Diabetes mellitus, Nephritis und akutem Gelenkrheumatismus war das Resultat negativ.

Abeles³⁾ konnte im Blute eines Erhängten 4 Stunden nach dem Tode Harnsäure nachweisen; man kann aber nur der Untersuchung vom Blute Lebender Beweiskraft zuschreiben, da die Möglichkeit nicht auszuschliessen ist, dass entweder Harnsäure durch die beginnende Verwesung gebildet werden kann

1) Natur u. Behandlung der Gicht. p. 56.

2) Charité-Annalen 1878. p. 139.

3) Wien. med. Jahrb. f. 1887. S. Hirsch-Virchow's Jahresbericht für 1887, I. p. 130.

(vide Horbaczewski's Versuche) oder dass vielleicht die Harnsäure nach dem Tode weiter oxydirt werden und sich so der Nachweisung entziehen kann.

v. Jaksch¹⁾ hat endlich diese Untersuchungen wieder aufgenommen mit einem bedeutenden Material und mit aller Umsicht, die bei so subtilen Untersuchungen von Nöthen ist.

Das Blut wurde ganz rein und ungemischt in einem gläsernen Schröpfkopfe in einer Menge von 100—300 Grm. aufgefangen; die Harnsäuremenge wurde nach der Ludwig-Salkowski'schen Methode bestimmt, nachdem erst die Eiweisskörper durch Erwärmen des mit 3—4 Theilen Wasser verdünnten Blutes ausgeschieden waren und das Blut mit Essigsäure schwach angesäuert war. Nachdem die Albuminate durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt waren, wurde etwas phosphorsaures Natron hinzugefügt und die Bestimmung der Harnsäure konnte jetzt in derselben Weise fortgesetzt werden wie bei Untersuchungen des Urins.

Die Resultate der Untersuchung wurden übrigens durch Versuche mit Lösungen von Harnsäure in Thierblut kontrolirt und es ergab sich durch diese, dass fast die ganze Menge der im Blut gelösten Harnsäure sich durch diese Bestimmung nachweisen liess.

Im Blute Gesunder konnte v. Jaksch nicht Harnsäure finden, was nach seiner Meinung darauf beruht, dass er nicht so grosse Quantitäten Blut zur Verfügung hatte als Garrod und sich mit 100—200 Grm. begnügen musste; nur in einem Fall konnte er 300 Grm. zur Untersuchung verwenden.

In seiner Arbeit giebt v. Jaksch die Resultate der Blutuntersuchung von 94 Patienten, die er ziemlich willkürlich in verschiedene Gruppen zusammengestellt hat; als solche nennt er Krankheiten des Nervensystems, typhoides Fieber und andere akute Fieber, Krankheiten der Leber, der Milz, des Magens und des Peritoneum, Krankheiten des Herzens, des Pericardium und

1) Ueber die klin. Bedeutung von Harnsäure und Xanthinbasen im Blut. 1890.

der Gefässe, Krankheiten der Lunge und Pleurahöhle, akuten Gelenkrheumatismus, Nierenkrankheiten, Anämien.

Bei Krankheiten des Nervensystems wurde unter 22 untersuchten Patienten nur einmal eine geringe Menge Harnsäure im Blut gefunden, der betreffende Patient litt an Pachymeningitis, Urobilinikterus und Sepsis, und kann wohl eigentlich nicht als nervenkrank bezeichnet werden. Bei Untersuchung von Patienten (10), die an typhoidem Fieber litten, wurde während des Fiebers Harnsäure nie im Blut gefunden; in einem Fall, in welchem das Blut einem Patienten entnommen war, der schon in die fieberfreie Periode eingetreten war, wurde bei der Analyse eine geringe Quantität von Harnsäure nachgewiesen.

Bei Krankheiten der Unterleibsorgane war das Resultat variirend; in einem Falle von Milztumor (Sarkom?) wurde eine bedeutende Menge Harnsäure im Blut gefunden; dasselbe war der Fall bei interstitieller, hypertrophischer Hepatitis und bei Carcinoma ventriculi; dagegen war das Resultat negativ oder es wurden nur Spuren von Harnsäure bei einer Reihe von anderen Krankheiten der genannten Organe gefunden.

In 10 Fällen von Erkrankung des Herzens oder der grossen Gefässe war das Resultat negativ oder es wurden nur Spuren von Harnsäure gefunden; in einem Falle von Pericarditis und Pleuritis duplex wurden in 122 Grm. Blut 0,0117 Grm. Harnsäure, also eine recht bedeutende Quantität gefunden.

Im Blut von 6 Pneumonikern wurde constant ein bedeutender Gehalt an Harnsäure constatirt. Von 11 Patienten mit Nierenkrankheiten wurde das Blut untersucht und enthielt in 9 Fällen Harnsäure, in vielen sogar in bedeutender Quantität; von den zwei negativen Fällen muss ausserdem der eine eliminiert werden, weil die untersuchte Blutmenge nur 7,7 Grm. betrug und also so gering war, dass ein positives Resultat gar nicht zu erwarten war; der Gehalt an Harnsäure war besonders gross in den Fällen von granulärer Nierenatrophie und bei Urämie. Endlich wurde Harnsäure im Blut bei starken Anämien gefunden, doch besonders wenn die Verringerung der Zahl der rothen Blutkörperchen mit einer Vermehrung der Leukocytenmenge verbunden war, wie z. B. in einem Falle von An-

aemia perniciosa, in welchem die Zahl der rothen Blutkörperchen 1,060000 betrug, während 9186 weisse Blutkörperchen pro Cubikmillimeter gezählt wurden.

v. Jaksch meint, aus seinen Untersuchungen folgern zu können, dass die Anämie speciell das Vorkommen der Harnsäure im Blut begünstige, und sucht die Erklärung dieses Phänomens darin, dass nach seiner Auffassung der grösste Theil der im Körper gebildeten Harnsäure im Blut durch die Wirksamkeit der rothen Blutkörperchen weiter oxydirt werde; wenn die Zahl und die Energie dieser verringert ist, bleibt die Harnsäure nach seiner Meinung ungeändert und wird als solche im Blut aufgespeichert.

Eine derartige Function der rothen Blutkörperchen ist wohl möglich, es muss aber doch beachtet werden, dass in allen Fällen von Anämie, in welchen ein bedeutender Gehalt von Harnsäure im Blut nachgewiesen wurde, auch eine bedeutende Vermehrung der Zahl der Leukocyten da war, und durch die Leukocytose wird ja nach Horbaczewski's Erfahrungen die Harnsäureproduction direct vergrössert. Der Befund bei Pneumonie ist auch mit grösserer Wahrscheinlichkeit dahin zu erklären, dass durch die reichliche Neubildung und Zersetzung von Zellen, die in dieser Krankheit stattfindet, ein Ueberschuss von Harnsäure producirt wird, während v. Jaksch meint, dass die Harnsäure in normaler Menge gebildet wird, dass aber bei der Pneumonie das Blut nur unvollkommen mit Sauerstoff versehen wird und die Harnsäure daher nicht weiter oxydirt werden kann.

Im Ganzen wird man durch Nachsehen der Tabelle v. Jaksch's sich überzeugen können, dass fast in allen Fällen, in welchen eine deutliche Harnsäurereaction im Blut gefunden wurde, auch Zeichen von einer abnorm reichlichen Neubildung und von starkem Zerfall von Zellen im Organismus sich fanden; es finden sich wohl einzelne Ausnahmen, so der positive Befund bei Emphysem mit Cyanose, die Diagnose ist ja aber so kurz gefasst, dass sich vielleicht die Erklärung dieses Phänomens bei genauer Untersuchung der Krankengeschichte finden möchte.

Dass v. Jaksch im Blut fiebernder Patienten keine grössere

Quantität von Harnsäure nachweisen konnte, muss entweder dadurch verursacht sein, dass die Harnsäure im fiebernden Organismus schnell weiter oxydirt wird, oder dass die Elimination durch die Nieren sehr rapid vor sich geht.

Bei Nierenkrankheit fand v. Jaksch fast immer Harnsäure im Blut; das kann, wie auch v. Jaksch meint, wohl nur in der Weise gedeutet werden, dass bei diesen Leiden die Ausscheidung der Harnsäure unvollständig und langsam vor sich geht.

Als v. Jaksch 1890 seine Arbeit publicirte, konnte er die Untersuchungen Horbaczewski's nicht kennen; obgleich die von ihm gegebene Deutung der gefundenen Thatsachen von Horbaczewski's Auffassung sehr divergirt, zeigt es sich doch bei der Analyse seiner Resultate, dass sie fast in allen Beziehungen dafür sprechen, dass die Harnsäure ein Product der Gewebe des Körpers ist und durch Zersetzung des Nucleins gebildet wird.

Die chemischen Verbindungen der Harnsäure im Blut und im Urin.

Es ist bisher nur von dem procentischen Gehalt des Blutes und des Harns an Harnsäure die Rede gewesen, ohne dass die chemischen Verbindungen berücksichtigt sind, welche die Harnsäure in den genannten Flüssigkeiten bildet.

Gewöhnlich wird in den Handbüchern der Chemie und der Physiologie die Harnsäure als eine zweibasische Säure beschrieben, welche mit den Alkalien neutrale und saure Salze bilden kann (Siehe z. B. Weyl, Lehrbuch der Chemie für Mediciner. 1891).

Die neutralen Verbindungen können nur in der Weise dargestellt werden, dass man reine Harnsäure in Natron- oder Kalilauge löst und ohne Zutritt der Luft eindampft. Diese Verbindung ist in Wasser leicht löslich (1—44), aber so unbeständig, dass sie schon durch Kohlensäure dekomponirt wird und dann das saure Salz bildet.

Da die Harnsäure im Blut circulirt bevor sie mit dem Harn ausgeschieden wird, und da das Blut immer Kohlensäure enthält, kann diese Verbindung im Organismus nie vorkommen, und wir werden im Nachstehenden ganz von ihr absehen können.

Die sauren Verbindungen der Harnsäure mit den Alkalien und besonders das saure harnsaure Natron — das Biurat, wie man es kurz nennen kann, bildet den wichtigsten Bestandtheil der gichtischen Tophi; dies ist schon oft demonstrirt und auch bei der letzten Untersuchung von Ebstein und Sprague¹⁾ gefunden. Sprague fand bei der Analyse eines gichtischen Tophus, dass dieser aus 72,112 pCt. harnsaurer Salze, 27,85 pCt. organischer Substanz bestand. 57,2 pCt. der ganzen Masse war harnsaurer Natron, 12,93 pCt. harnsaurer Kali. Es wird ausserdem gewöhnlich angenommen, dass die Harnsäure auch im Blut und im Urin als saure Verbindung — Biurat — vorkommt und dass dieses Salz unter Umständen sich als Sedimentum lateritium ausfällt.

Diese alte Auffassung ist von Roberts²⁾ angefochten worden.

Roberts untersuchte das Sedimentum lateritium, nachdem er es, soweit möglich, durch Filtration, Auswaschung mit Spiritus rectificatus und Trocknen gereinigt hatte. Wenn etwas von diesem Sediment mikroskopisch untersucht wird, sieht man, dass es aus der bekannten amorphen Masse, mit einigen Harnsäurekrystallen vermischt, besteht. Beim Zusetzen eines Tropfens von destillirtem Wasser zu dem Präparat zeigt es sich, dass das amorphe harnsaure Natron eine inconstante Verbindung ist; es bildet sich schnell eine grosse Menge von Harnsäurekrystallen während die amorphen Massen schmelzen und schwinden; wenn diese Zersetzung in 30—50 Minuten durch fortwährendes Zutropfen von Wasser unterhalten wird, ist das ganze Gesichtsfeld von grossen Harnsäurekrystallen erfüllt, während der amorphe Bodensatz ganz verschwunden ist.

Dieses einfache Experiment, das sehr leicht nachzumachen

1) Virchow's Archiv. Bd. 125. p. 208.

2) Lancet 1892. Juni 18 u. ff.

ist und das immer dasselbe Resultat giebt, zeigt also, dass das amorphe harnsaure Natron eine inconstante Verbindung ist, welche sich bei Zusatz von Wasser in Harnsäure und eine lösliche Verbindung zersetzt. Dieselbe Zersetzung geht auch, wenn auch langsamer, im Urin vor sich; das ist die Ursache, warum man in dem Sediment aus Urin, der 24 Stunden oder mehr gestanden hat, immer Harnsäurekrystalle im amorphen Bodensatz findet.

Ein englischer Chemiker, Bence-Jones,¹⁾ hatte schon vor Roberts gezeigt, dass man durch Lösen von Harnsäure in reiner Natron- oder Kalilauge und Zusetzen von Essigsäure bis zu saurer Reaction eine Verbindung von 4 Aequivalenten Harnsäure mit einem Aequivalent Natron darstellen konnte. Es bildete sich ein amorpher Bodensatz, der dem Harnsediment sehr ähnlich war und der von Bence-Jones als ein Quadri-Urat bestimmt wurde.

Bence-Jones hatte diese Entdeckung nicht weiter verfolgt; Roberts nahm jetzt diese Untersuchung wieder auf und suchte den Beweis zu führen, dass das künstlich dargestellte Quadriurat mit dem Urinsediment identisch ist. Es ist unmöglich eine grössere Menge des Sedimentum lateritium so rein zu erhalten, dass man es zu einer quantitativen Analyse verwenden kann; eine genügende Menge kann nur erhalten werden, wenn man den Urin 24 Stunden stehen lässt, und dann hat schon die Zersetzung und die Bildung von Harnsäurekrystallen angefangen. Roberts erhielt das Sediment in der Weise, dass er doppelkohlen-saures Natron in dem Urin bis zu alkalischer Reaction löste, die Mischung in einer Kochflasche auf 100° C. erwärmte und eine Minute mit reiner Harnsäure schüttelte. Dadurch wird Harnsäure in grosser Quantität gelöst; es wird jetzt die Lösung heiss filtrirt und schnell unter fließendem Wasser abgekühlt, und es bildet sich dann ein reichlicher Bodensatz, der mittelst Filtrirung von der Flüssigkeit getrennt wird, nachher mit Alkohol gewaschen und bei Blutwärme getrocknet wird. Noch besser gelingt der Versuch, wenn man statt des doppelkohlen-sauren

1) Journal of the chemical society 1862, p. 212.

Natron 3 Theile essigsäures Natron in 100 Theile Urin löst. Durch schnelles Abkühlen erhält man, wie schon gesagt, einen Bodensatz, der in allen Beziehungen dem Urinsediment ähnlich ist und der auch wie dieses bei Zusatz von Wasser in Harnsäure und ein lösliches Salz decomponirt wird. Durch langsames Abkühlen wird eine krystallinische Verbindung ausgeschieden, welche dieselbe Krystallform zeigt, die man normal im Urin der Vögel und der Schlangen findet.

Wird eine abgewogene Portion des so gebildeten Bodensatzes mit der 1000fachen Menge von destillirtem Wasser gemischt, bis zur Lösung erhitzt und dann 48 Stunden ruhig gelassen, findet man, dass eine grosse Menge von Harnsäurekrystallen sich ausgeschieden hat; wenn diese Krystalle durch Filtrirung von der Flüssigkeit getrennt und später mit Alkohol gewaschen, getrocknet und gewogen werden, und wenn dann die in Lösung gebliebene Harnsäure ebenfalls durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt, gewaschen, getrocknet und gewogen wird, findet man, dass die Harnsäuremenge, welche von selbst aus der Lösung des amorphen Bodensatzes ausgeschieden wurde, fast ganz ebenso gross ist als die Portion der Harnsäure, welche in der Lösung blieb und erst durch Salzsäure ausgeschieden wurde.

Ganz dasselbe Resultat wurde bei der Behandlung des Urins von Vögeln gefunden, während der Urin der Schlangen so selten evacuirt wird, dass eine Decomposition schon in den Harnwegen der Thiere angefangen hat. Durch diese Untersuchung war es also sehr wahrscheinlich gemacht, dass die Verbindung von Harnsäure und Natron, welche das amorphe Sedimentum lateritium bildet, genau zweimal so viel Harnsäure enthält als das in Wasser lösliche Salz.

Wurde der künstlich dargestellte Bodensatz einer quantitativen chemischen Analyse unterworfen, ergab sich nachstehendes Resultat: In 1,328 Grm. des getrockneten Sedimentes wurde gefunden:

Harnsäure . . .	1,113 Grm.
Kali	0,065 "
Natron	0,027 "

Ammoniak . . 0,008 Grm.

Wasser etc. . 0,115 „

während die Menge Harnsäure, welche nach der Berechnung erforderlich ist, um ein Quadriurat zu bilden, 1,102 Grm. beträgt.

Nach diesen Untersuchungen kann man wohl annehmen, dass das Harnsediment, welches in Aussehen, chemischen Reactionen u. s. w. dem künstlich dargestellten Quadriurat ganz ähnlich ist, auch dieselbe chemische Composition als dieses hat, und dass dies auch der Fall mit den in dem Urin gelösten Harnsäureverbindungen ist.

Das Quadriurat wird nicht allein durch destillirtes Wasser decomponirt, es verhält sich in derselben Weise zu fast allen anderen Flüssigkeiten mit Ausnahme des Urins.

Auch im Urin zersetzt sich das Quadriurat, wenn auch langsamer als in Wasser; in heissem, alkalischem Urin kann eine grössere Menge von Quadriurat gelöst werden, scheidet sich aber bei Abkühlen der Flüssigkeit wieder aus.

Die Zersetzung der Urinsedimente geht in folgender Weise vor sich: Das Sediment zersetzt sich in Harnsäure, welche sich in den bekannten Krystallformen ausscheidet, und Biurat, das sich im Urin löst und dann mit den sauren phosphorsauren Alkalien wieder Quadriurat bildet. Das neugebildete Quadriurat wird jetzt decomponirt und so geht es fort, bis alles Sediment krystallinische Harnsäure gebildet hat, oder, was gewöhnlich geschieht, die alkalische Gährung des Urins eintritt und ganz andere Decompositionen verursacht. Wenn die krystallinischen Bestandtheile des Urins durch Dialyse grösstentheils entfernt werden, geht die Zersetzung des Quadriurats viel schneller vor sich. Es haben doch nicht alle krystallinischen Bestandtheile des Urins dasselbe Vermögen das Quadriurat in Lösung zu erhalten; nach Roberts ist der Harnstoff in dieser Beziehung von geringer Bedeutung, etwas wirksamer sind die Chloride und Sulphate des Urins und besonders wichtig die neutralen phosphorsauren Salze. In einer 2 procentigen Lösung von neutralem phosphorsaurem Kali kann sich das Quadriurat eben so lange gelöst erhalten als im Urin; auch das Pigment scheint nicht ohne Bedeutung zu sein. Wenn man Urin durch Holz-

koble filtrirt und in dieser Weise entfärbt, scheidet sich das Quadriurat schnell aus und wird sehr bald zersetzt; Roberts macht noch darauf aufmerksam, dass die Reaction des Urins von grossem Einfluss auf das Verhalten des Quadriurats ist; in stark saurem Urin geht die Zersetzung schnell vor sich, auch wenn der Harnsäuregehalt des Urins nicht sehr gross, in neutralem und noch mehr in alkalischem Urin kann sich das Quadriurat lange in Lösung halten.

Rüdel¹⁾ hat eine andere Auffassung der Harnsäureverbindungen im Urin geltend gemacht. Er geht von der Erfahrung aus, dass man Harnsäure aus alkalischen Lösungen mittelst Zusatz von Salzsäure bis zu saurer Reaction ausfällen kann, dass aber eine viel grössere Menge von Salzsäure nöthig ist, um die Harnsäure aus Urin auszufällen, und dass man sogar so viel Salzsäure verwenden muss, dass ein Theil der Harnsäure sich wieder löst. Indem er die Verbindungen der Harnsäure im Urin als Biurate auffasst, sucht er eine Substanz, deren Verbindung mit der Harnsäure resistenter gegen Säure als die Alkalisalze, und meint diese Substanz im Harnstoff gefunden zu haben.

Seine Versuche ergaben, dass wenn man zu einer alkalischen Lösung von Harnsäure 2 pCt. Harnstoff (ungefähr den normalen Gehalt des Urins von Harnstoff) hinzufügt, wird die Harnsäure fester gebunden und erst von einem bedeutenden Surplus von Salzsäure ausgefällt.

Werden zu einer alkalischen Lösung von Harnsäure 6 pCt. Harnstoff und dann Schwefelsäure hinzugefügt, wird nicht Harnsäure sondern ein flockiger Bodensatz ausgefällt; dieser ballt sich in Fetzen und Häutchen zusammen und kann bei Erwärmung auf 70—80 pCt. wieder gelöst werden. Diesen Bodensatz hat Rüdel in so grosser Quantität dargestellt, dass eine quantitative Analyse gemacht werden konnte, durch welche Harnsäure und Harnstoff in solchen Verhältnissen gefunden wurden, dass R. die Verbindung als sauren harnsauren Harnstoff bezeichnet. Auch einen neutralen harnsauren Harnstoff

1) Archiv f. experim. Pathol. und Pharmac. Bd. 30. p. 469.

meint R. beobachtet zu haben; während das saure Salz bei 6 procentiger Lösung von Harnstoff ausgeschieden wird, ist zu der Bildung der neutralen Verbindung eine 10 procentige Lösung nöthig.

Aus seinen Versuchen folgert Rüdell, dass die Harnsäure sich im Urin des Menschen in einer leicht löslichen Verbindung mit Harnstoff findet und dass diese erst durch Zusatz von einer grösseren Quantität Säure zersetzt wird als zur Erlangung der sauren Reaction nöthig ist.

Rüdell, der augenscheinlich die Untersuchungen von Roberts nicht gekannt hat, arbeitete nur mit künstlich dargestellten Lösungen von Harnsäure; die Constitution dieser Lösungen ist von der des Urins so abweichend, dass man von seinen Versuchen und deren Resultaten nichts über das Verhalten der Harnsäure im Urin folgern kann.

Roberts¹⁾ hat noch die Frage zu lösen versucht, in welcher Verbindung sich die Harnsäure im circulirenden Blute findet. Die gichtischen Tophi bestehen aus Biurat; dieses Salz ist aber in Serum fast unlöslich, indem es bei Blutwärme nur im Verhältniss 1—10 000 sich löst. Wenn man durch Dialyse den grössten Theil der Salze aus dem Serum entfernt, kann es das Biurat viel leichter lösen und nimmt ungefähr dieselbe Menge als Wasser, 1—1000, auf; wenn man aber 0,5 Grm. Chlornatrium und 0,20 Grm. doppelkohlensaures Natron in 100 Grm. Wasser löst, was ungefähr der im Blutserum enthaltenen Quantität dieser Salze entspricht, wird die Fähigkeit des Wassers Biurat zu lösen in dem Grad verringert, dass es nur Spuren davon aufnimmt. Alle Natronsalze, speciell doch Chlornatrium, verringern das Lösungsvermögen des Wassers für das Biurat; diese Wirkung ist aber den Kalisalzen nicht eigen. Kalk-, Magnesia- und Ammoniakverbindungen haben einen ähnlichen aber doch geringeren Einfluss auf das Lösungsvermögen des Wassers als die Natronsalze.

Reine Harnsäure löst sich in der oben genannten Lösung von Chlornatrium und doppelkohlensaurem Natron in einer

1) l. c.

Proportion von 1—500; nach einigen Tagen wird jedoch ein Bodensatz ausgeschieden, der aus saurem harnsaurem Natron (Biurat) besteht. Ganz in derselben Weise verhält sich die Harnsäure zu dem Serum des Blutes. Die Bildung dieses Bodensatzes erklärt sich in beiden Fällen dadurch, dass die Harnsäure als Quadriurat in Lösung geht, dass dieses aber nach einiger Zeit sich in das schwerlösliche Biurat umformt und dann ausgefällt wird.

Wenn Harnsäure in der genannten Proportion (1—500) in Serum gelöst wird, fängt die Ausfällung des Biurats nach 12 Stunden an und ist nach 4 mal 24 Stunden beendet; dann enthält die Flüssigkeit nicht mehr nachweisbare Spuren von Harnsäure. Synovia verhält sich in derselben Weise wie Serum, doch geht die Ausfällung des Biurats noch schneller vor sich aus Synovia.

Die harnsauren Salze können in zwei Modificationen auftreten: eine amorphe, gelatinöse Form und eine krystallinische.

Man kann die gelatinöse Modification des Biurats darstellen, indem man eine heisse gesättigte Lösung von harnsaurem Natron oder Ammoniak mit einer eben so grossen Quantität von Chloralkalien oder Phosphaten mischt und dann abkühlt. Es wird dann das Biurat als eine gallertige Masse ausgeschieden, die sich erst nach und nach in Krystalle umformt.

Dass das Biurat sich leichter und schneller in heissem als in kaltem Wasser löst, findet wahrscheinlich seine Erklärung darin, dass es bei der Lösung in heissem Wasser die gelatinöse Form annimmt. Dieses wird durch folgendes Experiment bekräftigt: Wenn krystallinisches Natronbiurat in heissem Wasser bis zur Sättigung gelöst wird und das Filtrat mit einer eben so grossen Quantität von einer 20 procentigen Chlornatriumlösung gemischt wird, fällt sich ein reichlicher gelatinöser Bodensatz aus, den man durch Filtriren von der Flüssigkeit trennen kann, und der durch Auswaschen mit kaltem Wasser von fremden Bestandtheilen gereinigt werden kann. Diese gelatinöse Masse löst sich leicht in Blutserum bei 37° C.

Auch das Quadriurat kann in gelatinöser Modification erhalten werden, beim Kochen einer 5 procentigen Lösung von

phosphorsaurem Natron mit Ueberschuss von Harnsäure, bei heisser Filtration und Abkühlung des Filtrates. Es scheidet sich dann eine gelatinöse Masse aus, die zwischen zwei Schichten von Löschpapier getrocknet werden kann, und die sich bei Zusatz von destillirtem Wasser in Biurat und Harnsäure zersetzt. Nach Roberts' Auffassung ist die gelatinöse Modification der harnsauren Salze ein Hydrat, die krystallinische Modification ein Anhydrid.

Das Resultat von Roberts Untersuchungen ist somit, dass die Harnsäure sich unter normalen Verhältnissen als ein Quadriurat im Blut findet und mit dem Urin eliminirt wird; unter speciellen Verhältnissen kann sich das Quadriurat im Organismus in Biurat und Harnsäure zersetzen und die Harnsäure wird dann im Harnapparat ausgefällt, oder das Quadriurat kann sich im Blute in das Biurat umformen, wodurch die Ausfällung dieser schwerlöslichen Substanz an verschiedenen Stellen des Körpers veranlasst wird.

Die näheren Bedingungen dieser pathologischen Modificationen des Quadriurats werden im Nachstehenden genauer betrachtet werden.

Arthritis uratica — Gicht.

Aetiologie und Pathogenese.

Im Vorstehenden ist eine Uebersicht über die in der letzten Zeit publicirten Untersuchungen über die Natur und den Ursprung der Harnsäure gegeben; es zeigte sich, dass die Quantität dieses Excretionsstoffes nach' Alter, Ernährung, physiologischen Verhältnissen variirte, durch gewisse Arzneimittel und Gifte, sowie durch verschiedene Krankheiten beeinflusst wurde. Es wurden dann die chemischen Verbindungen der Harnsäure im Blut und im Urin besprochen und es sind verschiedene Verhältnisse genannt, welche die chemische Constitution des Blutes und des Urins so ändern können, dass die harnsauren Salze

leichter decomponirt oder ausgeschieden werden können. Im Nachstehenden wird eine kurze Darstellung der Theorien derjenigen Autoren, die sich mit Arthritis und Lithiasis uratica beschäftigt haben, gegeben und es soll untersucht werden, in wiefern diese Theorien von den Ergebnissen der Beobachtung bestätigt werden und eine befriedigende Erklärung der klinischen Symptome und der pathologisch-anatomischen Verhältnisse bei den genannten Krankheiten geben können.

Seit Garrod¹⁾ darauf aufmerksam machte, dass man im Blut der Arthritiker, nicht aber im Blut gesunder Menschen oder solcher Patienten, die an anderen Krankheiten litten, Harnsäure nachweisen konnte, haben fast alle Verfasser, die sich mit dem Studium der Arthritis beschäftigt haben, zugegeben, dass dieser Befund als constant vorkommend betrachtet werden kann. Dagegen gehen die Ansichten weit auseinander, sobald die Frage gestellt wird, was denn diesen grösseren Gehalt des Blutes an Harnsäure verursacht und welche Bedeutung diese abnorme Blutmischung auf die Pathologie der Arthritis hat.

Garrod²⁾ hat folgende Auffassung von dem Wesen der Gicht: Die Krankheit scheint von einer temporären oder continuirlichen Verringerung des Harnsäure secernirenden Vermögens der Nieren bedingt zu sein, und alle Symptome der Gicht, sowohl die acuten Attaquen, als die mehr chronischen Veränderungen, sind durch eine Ueberladung des Blutes mit Harnsäure verursacht. Selbstverständlich wird der Verlauf der Krankheit beschleunigt werden, wenn Harnsäure in abnormer Quantität im Organismus gebildet wird; um das Wesen der Krankheit zu erklären, ist aber eine solche Hyperproduction nicht nöthig, dazu genügt die Retention allein.

Garrod hat diese Auffassung sowohl durch Analysen des Blutes als des Urins zu beweisen versucht. Im Blut fand er, wie schon öfter genannt, einen Ueberschuss von Harnsäure; im Urin fand er bei chronischer Arthritis wie auch in Fällen von acuter Arthritis mit Ausnahme der eigentlichen Gichtattaquen

1) Medico.-chirurgical transactions 1848.

2) Natur und Behandl. der Gicht. 1861. p. 206.

eine deutliche Verringerung der Harnsäuremenge. Während der gichtischen Attaque waren die Verhältnisse etwas anders. Im Anfang der Attaque fand er den Harnsäuregehalt bedeutend verringert, gegen das Ende der Attaque nahm der Harnsäurequotient an Grösse zu und konnte sogar grösser als normal werden; nach der Attaque wurde der Harnsäuregehalt des Urins wieder kleiner, erreichte aber erst das Minimum kurz vor der folgenden Attaque.

Leider sind alle Analysen von Garrod mit so unzuverlässigen Methoden gemacht, dass man ihren Resultaten keine Beweiskraft zuerkennen kann.

Die Blutuntersuchung ist in einigen Fällen nach einer etwas modificirten Heintz'schen Methode ausgeführt, in den meisten Fällen hat er nur das Fadenexperiment gemacht, durch welches man wohl zeigen kann, dass Harnsäure sich im Blut findet, aber nur eine ungefähre Schätzung ihrer Quantität erhalten kann; alle Urinuntersuchungen sind nach Heintz' Methode gemacht und können somit nicht als beweiskräftig betrachtet werden.

Von späteren Autoren sind nur wenige Versuche gemacht worden, die Harnsäuremenge im Blut des Arthritikers zu bestimmen; mit einer zuverlässigen Methode hat nur Salomon¹⁾ gearbeitet; dieser Autor fand im Blute von drei Arthritikern während der Attaque kleine Quantitäten von Harnsäure; ausserhalb der Attaque konnte er nicht Harnsäure im Blute nachweisen.

v. Jaksch²⁾ hat wohl eine ganze Reihe von Bestimmungen der Harnsäure im Blut gemacht, hat sich aber nicht mit dem Studium der Arthritis beschäftigt.

Auch für den Urin ist die Harnsäurebestimmung nicht oft mit zuverlässiger Methode ausgeführt; selbst die Verfasser, die, wie Ebstein³⁾ und Pfeiffer⁴⁾, die Harnsäurediathese ganz beson-

1) Charité-Annalen 1878, p. 137.

2) Ueber die klin. Bedeutung der Harnsäure etc. 1890.

3) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1889.

4) ebendasselbst.

ders studirt haben, begnügten sich meist mit der Heintz'schen Methode, nur von den letzten Jahren liegen chemische Analysen vor, die nach unangreifbaren Methoden ausgeführt sind.

Camerer¹⁾ fand im Urin von 24 Stunden von:

	Harnstoff. Grm.	Harnsäure. Grm.
1) 36jährig. Mann $\frac{1}{2}$ Jahr nach letzter Gichtattaque	36,0	0,92 = 100—2,5
2) 36jährig. Mann $\frac{1}{4}$ Jahr nach letzter Gichtattaque	27,1	0,75 = 100—2,8
3) 56jährig. Mann 3 Wochen nach letzter Gichtattaque	23,7	0,73 = 100—3,1
4) 54jährig. Mann 6—7 Tage nach letzter Gichtattaque	18,4	0,55 = 100—3,0
5) 54jährig. Mann $\frac{3}{4}$ Jahre nach letzter Gichtattaque	23,8	0,72 = 100—3,0
2. Bestimmung	25,5	0,76 = 100—3,1

und zieht das Resultat aus seinen Untersuchungen, dass die Harnsäureausscheidung der Arthritiker nicht bedeutend von den normalen Verhältnissen abweicht, jedenfalls nicht vergrößert ist.

Pfeiffer²⁾ hat in seiner letzten Arbeit eine Anzahl von Untersuchungen gemacht, die nach Ludwig's oder Salkowski's Methode ausgeführt sind. Er berechnet die von ihm gefundenen Zahlen auf 100 Kgrm. Körpergewicht, um sie direct mit einander vergleichen zu können und findet, dass bei Gesunden die Harnsäureausscheidung proportional mit dem Alter abnimmt; im ersten Jahrzehnt ist sie 1,250—1,311, nimmt dann immer mehr ab und erreicht ihr Minimum im Greisenalter; ein 65jähr. Mann zeigte eine Harnsäureausscheidung von 0,616 Grm. pro 100 Kgrm., ein 86jähr. von nur 0,577.

Pfeiffer vergleicht dann die Analysen vom Urin Arthritiker, deren Leiden noch nicht chronisch geworden war, mit dem Befunde bei Gesunden und giebt als Resultat nachstehende Tabelle:

1) Deutsche med. Wochenschrift 1891. No. 10—11.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1892. p. 413 ff.

Alter.	Gichtiker.		Gesunder.	
30—40	0,885	Grm. Harnsäure	0,965	Grm. Harnsäure
40—50	0,818	„ „	0,882	„ „
50—60	0,701	„ „	—	—
60—70	0,661	„ „	0,752	„ „

Alles auf 100 Kgrm. Körpergewicht berechnet; die Harnsäureausscheidung der Gichtiker war somit immer etwas geringer als die Gesunder in derselben Altersklasse.

Etwas anders ist das Verhältniss bei Gichtikern, bei denen sich schon chronische Veränderungen, als zahlreiche Tophi, verbreitete Arterienerkrankung, Albuminurie und dergl. entwickelt haben. Im Urin solcher Patienten meint Pfeiffer eine Vergrößerung der Harnsäureausscheidung, doch nur in geringem Grade, gefunden zu haben. Während die durchschnittliche Harnsäureausscheidung für Gesunde im Alter von 35—65 Jahren 0,860 pro 100 Kgrm. Körpergewicht betrug, war sie für 11 chronische Arthritiker im Alter von 36—69 Jahren durchschnittlich 0,973 Grm.

Auch Ebstein¹⁾ hat in seiner letzten Arbeit einige Harnsäurebestimmungen nach Fokker's Methode mitgetheilt.

Einer der untersuchten Patienten, ein 48jähriger Mann mit zahlreichen gichtischen Affectionen der Gelenke, mit Tophi an den Ohren etc., evacuirte gegen Abschluss einer Attaque einmal 0,5736 Grm. pro die, einen anderen Tag 0,8258; nach Beendigung einer zweiten Attaque schied derselbe Mann 0,3458 Grm. Harnsäure pro die aus.

Da im Ganzen so wenige Untersuchungen vom Urin Gichtischer mit guten analytischen Methoden gemacht sind, mag es wohl berechtigt sein, eine kleine Reihe von Untersuchungen mitzutheilen, die Herr Assistent Beyer nach Fokker-Salkowski's Methode für mich ausgeführt hat.

Der Patient war ein ca. 60jähriger Gichtiker, der 1873 seine erste Attaque gehabt hatte und danach jeden Frühling eine neue Attaque hatte; zuerst wurde nur das Metatarso-

1) Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. 1891.

phalangealgelenk der grossen Zehe ergriffen, später auch das Fuss- und Kniegelenk. 1879 trat eine sehr heftige und lange Attaque mit Leiden von beiden Knieen und Fussgelenken auf. Später sind nur kurzdauernde Attaquen eingetreten; es findet sich aber auch ausserhalb der gichtischen Attaquen etwas Empfindlichkeit und Steifheit in den angegriffenen Gelenken. Februar 1892 trat wieder eine leichte Attaque mit Geschwulst und Schmerz in beiden Kniegelenken auf; es wurde der Urin für 24 Stunden gesammelt und auf Harnsäure analysirt.

Der Urin enthielt:

am 3. Februar	0,532	Grm.	Harnsäure,
„ 4. „	0,430	„	„
„ 5. „	0,480	„	„
„ 7. „	0,682	„	„
„ 8. „	0,831	„	„
„ 9. „	0 499	„	„
„ 15. „	0,593	„	„

In den letzten 8 Tagen, vom 8.—15. Februar, war 1 Grm. Piperazin p. d. gegeben worden; durchschnittlich wurde 0,578 Grm. Harnsäure p. d. eliminirt, oder, da Pat. 80 Kgrm. wog, 0,720 pro 100 Kgrm., was ungefähr Pfeiffer's Angaben von der Harnsäureausscheidung von 50—60jährigen Gichtikern entspricht, aber etwas geringer ist, als die von Pfeiffer berechnete durchschnittliche Harnsäureausscheidung Gesunder in derselben Altersklasse.

Es geht sowohl aus meinen Untersuchungen, als aus den nach Camerer, Pfeiffer und Ebstein referirten hervor, dass die Harnsäureausscheidung der Gichtiker von wechselnder Grösse ist; es kann unbedenklich behauptet werden, dass sie nicht grösser ist als die Gesunder in derselben Altersklasse, inwiefern sie constant verringert ist, kann nach den wenigen vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden. Im Voraus kann man wohl wissen, dass die Harnsäureausscheidung, die, wie Horbaczewski gezeigt hat, bei Gesunden so schnell und so leicht auf verschiedene äussere Einwirkungen reagirt, auch bei Gichtikern wahrscheinlich grössere Schwingungen zeigen wird.

Eine Retention von einer grösseren Quantität von Harnsäure

im Blut ist gar nicht zu erwarten; wenn man auch Ursache haben kann, zu vermuthen, dass in vielen Fällen von Arthritis die Nieren weniger leicht Harnsäure ausscheiden als normal, muss das tägliche Quantum doch sehr gering sein oder auch die Harnsäure im Blut zu leichter löslichen Verbindungen sich zersetzen können; wäre dies nicht der Fall, würden die gichtischen Tophi weit grössere Dimensionen annehmen als man je findet. Es kann hier auch genannt werden, dass Salomon¹⁾ nur im ganz frischen Blut von Gichtikern Harnsäure finden konnte; wenn das Blut auch nur 24 Stunden bei 37° gestanden hatte, war die Harnsäure geschwunden.

Wie Garrod ist Ebstein²⁾ auch der Meinung, dass Arthritis d. i. Ausscheidung von saurem harnsauren Natron in Knorpel, Gelenke, subcutanes Gewebe etc. durch eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Blutes verursacht wird; er meint aber nicht, dass diese von einem Leiden der Nieren herührt. Pathologische Veränderungen der Nieren sind wohl bei der Gicht beobachtet worden und die Nieren werden in den betreffenden Fällen sehr früh umgebildet zu kleinen atrophischen Organen mit unebener höckeriger Oberfläche, Verdickungen der Kapsel und Ausscheidung von Harnsäure als Infarkte in den Harncanälchen, oder als interstitielle Ablagerungen. Diese Form der Arthritis — die primäre Nierengicht — ist doch relativ selten; weit häufiger bleiben nach Ebstein die Nieren lange gesund und man kann bei der Section Arthritiker weitgehende Veränderungen der Gelenke etc. finden, ohne dass die Nieren makroskopische oder mikroskopische Zeichen eines krankhaften Zustandes zeigen.

Ebstein's Theorie ist die, dass der Harnsäureüberschuss im Blut durch eine überreiche Bildung dieser Substanz im Körper verursacht wird; er meint ausserdem, dass bei Arthritis die Harnsäurebildung auch an solchen Stellen des Körpers geschieht, die normal dabei nicht betheilig sind, so z. B. im Knochenmark, im Knorpel etc. Die Lymphe, später auch das

1) l. c.

2) l. c.

Blut, enthält dann grössere Quantität von Harnsäure als normal; durch vermehrte Harnsäureausscheidung durch die Nieren oder vielleicht durch Zersetzung im Blut werden aber die normalen Verhältnisse wieder hergestellt. Wenn aber die harnsäurereiche Lymphe aus irgend einer Ursache sich langsamer bewegt oder nicht weiter kommen kann, treten die sogenannten prämonitorischen Symptome, als Müdigkeit, vager Schmerz und dergl. auf und wenn eine wirkliche Stase des Lymphstromes sich entwickelt, tritt plötzlich die typische gichtische Attaque auf. In der concentrirten Lösung wirkt die Harnsäure als ein chemisches Gift, das krankhafte Prozesse in den Geweben verursacht und zu nekrobiotischen Veränderungen führen kann.

Nur wenn die nekrotischen Prozesse einen gewissen Grad erreicht haben, wird die Harnsäure in den Geweben ausgeschieden, wenn das Leiden noch nicht so weit gekommen ist, können alle lokalen Symptome wieder schwinden und das Gelenk zu einem relativ normalen Zustand zurückkehren.

Nach Ebstein wird diese Theorie durch verschiedene Erfahrungen erhärtet. Ebstein hat durch chemische Lösung der im arthritischen Knorpel ausgeschiedenen harnsauren Salze gefunden, dass der Knorpel nicht normales Aussehen zeigte, sondern immer nekrotisch verändert war, so weit sich die Schicht der harnsauren Salze erstreckt hatte. Bisweilen geht die Nekrose sogar etwas weiter hinaus, und Ebstein hat in arthritischen Gelenken Knorpelpartien finden können, in welchen ein nekrotischer Process in Entwicklung war, die aber noch keine harnsauren Salze enthielten.

Es wirkt also die gelöste Harnsäure als chemisches Gift und erst wenn das Gewebe beim Nekrotisiren seine alkalische Reaction in eine saure geändert hat, wird die Harnsäure als saures harnsaures Natron ausgeschieden.

Ebstein hat mit Vögeln und Schlangen, deren Harn fast ausschliesslich aus harnsauren Salzen besteht, experimentirt. Wenn beide Ureteren von Hühnern unterbunden wurden und dadurch das Blut mit Harnsäure gesättigt wurde, traten constant nekrotische Prozesse in der Leber und in der Herzmuskulatur auf, die mit harnsauren Salzen infiltrirt wurden und entzünd-

liche Irritationszustände in den Umgebungen verursachten. In den Nieren kam es nicht zu nekrotischen Processen, obgleich sich harnsaure Salze in den Nierencanälchen ausschieden. Bei Injection einer Lösung von chromsaurem Kali unter die Haut von Hühnern konnte man aber nekrotische Processe in den Nieren hervorrufen und in den nekrotischen Partien fand dann eine Ablagerung von harnsauren Salzen statt.

Ebstein's Theorie erklärt in einer plausiblen Weise die Genese sowohl der akuten Gichtattaquen als die der chronischen Symptome bei Arthritis, die Theorie lässt sich aber doch schwerlich aufrecht halten und Ebstein's Beweisführung bietet viele greifbare Punkte.

Die Versuche, die an Vögeln ausgeführt sind, können nicht ohne weiteres für die Beurtheilung der Verhältnisse im Organismus der Säugethiere und des Menschen verwerthet werden. Der Urin der Vögel enthält fast nur harnsaure Salze und die Unterbindung der Ureteren wird daher eine ganz kolossale Ueberladung des Blutes mit Harnsäure verursachen, während eine solche nie bei Säugethieren auftreten kann, da bei ihnen die Harnsäure nur einen kleinen Bruchtheil der durch den Urin eliminirten stickstoffhaltigen Substanzen beträgt.

Ausserdem wird bei Unterbindung der Ureteren ein Leiden hervorgerufen, das nur mit Urämie, nicht aber mit Arthritis parallelisirt werden kann. Ausserdem fusst Ebstein's Theorie in der Annahme, dass bei Arthritis die Harnsäure auch in solchen Partien des Körpers gebildet werden sollte, die normal an der Harnsäurebildung sich nicht beteiligten oder doch für gewöhnlich nur sehr wenig Harnsäure lieferten. Durch Horbaczewski's Versuche ist aber constatirt, dass alle Gewebe des Körpers, besonders die zellenreichen Gewebe, an der Harnsäurebildung Theil nehmen und damit ist Ebstein's Theorie der Boden genommen.

Pfeiffer¹⁾ hat durch subcutane Einspritzungen von harnsauren Salzen gezeigt, dass eine Lösung von diesen wohl Schmerz und Irritation hervorrufen kann, dass sie aber, be-

1) l. c.

sonders in der Concentration, von welcher im Körper die Rede sein kann, nicht Nekrose zu verursachen vermag; dies konnte eher der Fall mit einer Lösung von reiner Harnsäure sein, da eine solche als ein sehr heftiges Irritans wirkt; die Harnsäure kommt aber im Organismus nur in Verbindung mit Alkalien vor. Gegen Ebstein führt Pfeiffer noch das Faktum an, dass Arthritiker ausserhalb der Attaque weniger Harnsäure ausscheiden als Gesunde (siehe S. 43) während sie nach Ebsteins Theorie eine grössere Quantität Harnsäure ausscheiden müssten als Gesunde, da bei ihnen Harnsäure reichlich producirt und die Nieren in normaler Weise fungirten.

Nach Pfeiffer wird sowohl Arthritis als Lithiasis uratica dadurch verursacht, dass bei diesen Leiden (bei Harnsäure-diathese) die Harnsäure in einer schwerlöslichen Modification gebildet und ausgeschieden wird. Da diese Patienten durchschnittlich weniger Harnsäure als Gesunde ausscheiden, wird das Blut damit übersättigt und es scheiden sich unbemerkt und ohne irritative Symptome harnsaure Salze an verschiedenen Stellen des Körpers aus. Nach Pfeiffer treten die gichtischen Attaquen auf, wenn die Alkalinität des Blutes aus irgend einer Ursache so gross wird, dass es wieder die schon ausgefallten Urate löst, welche dann irritirend wirken und Entzündungen hervorrufen, wie es auch bei den von Pfeiffer gemachten Versuchen mit subcutaner Einspritzung von gelöster Harnsäure der Fall war.

Diese Auffassung wird nach Pfeiffer dadurch bestätigt, dass er beobachtet haben will, dass Säuren, besonders Salicylsäure in grösserer Dosis, im Stande sind den Schmerz bei der gichtischen Attaque schnell zu lindern, während dieser bei Anwendung von Alkalien heftiger wird.

Wenn auch diese Beobachtung ganz richtig sein mag, kann man sich der Erklärung dieses Resultats gar nicht anschliessen. Es ist nämlich garnicht so leicht, die Alkalinität des Blutes durch Einführung von Säuren zu ändern. Pfeiffer verordnete 5—8 Grm. Salzsäure oder Phosphorsäure p. d. und meint in dieser Weise die Reaction des Blutes so sehr geändert

zu haben, dass subcutane Injection von Harnsäurelösung schmerzlos war.

Andere Beobachter, so z. B. Freudberg ¹⁾, haben durch sehr genaue Versuche die Einwirkung verschiedener Säuren und Alkalien auf die Reaction des Blutes und des Harns untersucht. Freudberg fand, dass 4—8 Grm. von officineller Salzsäure p. d. garnicht die Blutreaction änderte, durch 10—30 Grm. Milchsäure wurde die Alkalinität des Blutes um $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ geringer, durch 5—10 Grm. Weinsäure täglich wurde die Alkalinität um $\frac{1}{8}$ geringer; bei Dosen von 5—15 Grm. von doppelkohlen-saurem Natron konnte man in einigen Fällen die Alkalinität des Blutes um $\frac{1}{4}$ vergrössern, in anderen Fällen reagirte das Blut ganz wie vor Anfang des Versuches. Da Pfeiffer besonders mit Salzsäure experimentirt hat, werden seine Versuchs-individuen wahrscheinlich dieselbe Blutreaction nach Einnahme der Salzsäure als vor dem Versuch dargeboten haben.

Auch in einer anderen Beziehung ist Pfeiffers Theorie schwach begründet. Nach seiner Auffassung wird bei der Harnsäurediathese die Harnsäure in einer schwer löslichen Form gebildet und ausgeschieden, weshalb der Harn auch eigenthümliche chemische Verhältnisse zeigen sollte. Bei der Heintz'schen Methode zur Ausfällung der Harnsäure aus dem Urin mittelst Salzsäure wird gewöhnlich nur ein Theil der Harnsäure ausgeschieden, so dass man bei Analyse des Filtrates mittelst der Ludwig-Salkowski'schen Silberfällungsmethode noch eine ansehnliche Quantität von Harnsäure nachweisen kann. Der durch Zusatz von Salzsäure zum Urin ausscheidbare Theil der Harnsäure scheint nach Pfeiffers Untersuchungen mit dem höheren Alter geringer zu werden. Pfeiffer meint aber ausserdem gefunden zu haben, dass wenn man den Harn Gichtiker durch ein Harnsäurefilter von 0,5 Grm. Harnsäure filtrirt, nicht allein nichts davon im Harn gelöst wird, sondern dass der Harn an das Filter so viel Harnsäure abgibt, dass man beim Zusetzen von Salzsäure zum filtrirten Urin gar keine Ausfällung von Harnsäure bewirkt.

1) Virchow's Archiv. Bd. 125. p. 566.

Obgleich er zugiebt, dass dieser Versuch bisweilen ohne nachweisbare Ursache misslingt, meint er doch, dass er im Ganzen so beweisend ist, dass man ihn als Reaction der Harnsäurediathese anwenden kann, gleichgiltig ob sich diese als Arthritis oder Lithiasis zeigt. Auch der Urin Gesunder kann in derselben Weise Harnsäure abgeben, dazu ist aber nach Pfeiffer erforderlich, dass er durch viel grössere Quantität von Harnsäure z. B. 2—3 Grm. filtrirt wird. Aus allen seinen Versuchen zieht Pfeiffer die Schlussfolgerung, dass die Harnsäure im Harn Gesunder in einer leicht löslichen Form vorkommt, während sie bei Arthritikern ausserhalb der gichtischen Attaque und bei Patienten, die an Lithiasis uratica leiden, in einer schwer löslichen Modification auftritt und sich daher leichter ausscheidet. Während der gichtischen Attaque geht nach seiner Meinung die Harnsäure aus der schwer löslichen wieder in die leicht lösliche Modification über.

Die Beobachtungen Pfeiffers sind von Schetelig¹⁾ und Camerer²⁾ bestätigt worden, sie sind aber von Ebstein³⁾ Feliziani⁴⁾ und Roberts⁵⁾ heftig angegriffen worden. Diese Verfasser haben durch zahlreiche Versuche gezeigt, dass die Filtration durch Harnsäurefilter ganz inconstante Resultate liefert. Feliziani untersuchte den Harn von 13 Arthritikern und fand, dass er in 6 Fällen die Harnsäure in dieser Weise ausscheiden konnte, während eine bedeutende Quantität von Harnsäure in Lösung blieb bei der Untersuchung 8 anderer Fälle; dagegen ergaben zahlreiche Versuche mit dem Urin Gesunder derartige Verhältnisse, welche von Pfeiffer als charakteristisch für die Harnsäurediathese angesehen werden.

Roberts macht darauf aufmerksam, dass man fast den ganzen Gehalt an Harnsäure ausscheiden kann, wenn man Urin

1) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1889.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1891. 10 u. 11.

3) l. o.

4) Rivista gener. di clinic. — S. Revue des sciences méd. 1890. p. 360.

5) Lancet 1890. I. p. 9.

zu wiederholten Malen durch dasselbe Harnsäurefilter filtrirt, gleichgiltig ob der Harn von einem Gesunden oder einem Arthritiker herrührt.

Jedenfalls findet sich keine Ursache anzunehmen, dass die Harnsäure sich bei der Harnsäurediathese in einer schwer löslichen Modification bilden sollte. Wie schon S. 35 auseinandergesetzt, hat Roberts nachgewiesen, dass die Decomposition des im Harn enthaltenen Quadriurates von der chemischen Constitution des Urins abhängig ist und dass sie durch Concentration des Urins, durch stark saure Reaction, durch Mangel an neutralem phosphorsaurem Natron, Chlor-natrium und Pigment beschleunigt wird. Es ist somit wahrscheinlich, dass es derartige Verhältnisse sind, welche die Harnsäure zur Ausscheidung bringen, und die Harnsäurekrystalle auf dem Filter sind dann nur dadurch wirksam, dass sie die Aggregation der Krystalle begünstigen.

Unter den Theorien über Arthritis kann noch genannt werden, dass Haig¹⁾ meint, dass Ueberschuss von Harnsäure im Blut, gleichgiltig ob dieser durch eine Hyperproduction oder durch Retention verursacht sei, vor allen Dingen sich durch Irritation der Gefässnerven manifestire, wodurch der Blutdruck in den Arterien und speciell in den kleineren Arterien ein grösserer wird. Der erhöhte Blutdruck kann nach Haig eine ganze Reihe von nervösen und sekretorischen Störungen verursachen und demnach zählt er eine Unmenge von Symptomen z. B. Migräne und Epilepsie als Zeichen der Harnsäurediathese auf. Haig's Ideen haben keinen Anschluss gefunden und werden durch die Thatsachen nicht bewiesen, die Haig für seine Auffassung anführt.

Während die früheren Hypothesen über das Wesen der Arthritis sich somit schwerlich aufrecht halten lassen, scheint in den Untersuchungen Horbaczewski's und Roberts' das Material für eine haltbare Theorie gegeben zu sein.

Man kann wohl davon ausgehen, dass bei Arthritis sich Harnsäure in abnormer Menge im Blut findet; darüber sind

1) Lancet 1890. II. p. 281 und Bartholomews hospitals report. 1890.

jetzt alle Pathologen einig und alle Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Symptome der Arthritis nur bei dieser chemischen Constitution des Blutes auftreten können.

Um die Bedingungen ausfindig zu machen, unter welchen das Biurat sich aus dem Blut ausscheidet, hat Roberts¹⁾ versucht, die chemische Constitution des Blutserums von Arthritikern künstlich nachzuahmen. Er löste reine Harnsäure in verschiedener Menge in Serum und fand, dass die Flüssigkeit nach kürzerer oder längerer Zeit ihr Aussehen änderte, trübe wurde und Krystalle aus Biurat, erst von mikroskopischer Grösse, später auch makroskopisch sichtbar, ausschied. Nach einigen Tagen hatte sich die Harnsäure ganz aus der Flüssigkeit ausgeschieden, wenn diese bei gewöhnlicher Zimmertemperatur aufbewahrt und durch Zusatz von einigen Tropfen Chloroform aseptisch gehalten wurde.

Je mehr Harnsäure gelöst wurde, desto schneller trat auch die Bildung und die Ausscheidung des Biurates ein.

1—1000	nach 6 Stunden	wenige			
	Krystalle		nach 14 Stunden	reichliche,	
1—2000	nach 33 Stunden	wenige			
	Krystalle		„ 3 Tagen	„	
1—3000	nach 3 Tagen	wenige			
	Krystalle		„ 12	„ etwas reichlicher,	
1—4000	nach 6 Tagen	wenige			
	Krystalle		„ 12	„ „ „	
1—5000	nach 13 Tagen	wenige			
	Krystalle		„ 30	„ „ „	
1—6000	nach 14 Tagen	keine			
	Krystalle		„ 40	„ wenige Krystalle,	
1—8000	nach 14 Tagen	keine			
	Krystalle		„ 40	„ keine „	

Es ergibt sich aus diesem Versuch, dass ein Ueberschuss von Harnsäure nicht längere Zeit hindurch in Serum gelöst sein kann; wenn die Harnsäure nicht durch die Nieren eliminiert werden kann, wird der grössere Gehalt des Blutes an Harnsäure zu Ausscheidung von Biuratkristallen im Körper Veranlassung geben.

1) l. c.

Roberts spricht sich gar nicht darüber aus, wie die Retention der Harnsäure im Blut entsteht, obgleich er das Wesen der Arthritis und alle Symptome derselben aus einer solchen Retention erklärt.

Nur zwei Erklärungen des Harnsäureüberschusses im Blut scheinen aber möglich; entweder muss Harnsäure in so grosser Menge im Körper gebildet werden, dass sie bei Ausscheidung der normalen Quantität doch im Blut aufgespeichert wird, oder die Harnsäuremenge des Blutes muss dadurch erklärt werden, dass bei normaler oder sogar bei relativ geringer Production von Harnsäure abnorme Quantitäten im Blut zurückgehalten werden, mit anderen Worten: die Krankheit muss durch eine Functionsanomalie der Nieren verursacht sein. Es wäre wohl noch die dritte Erklärung denkbar, dass die Harnsäure unter normalen Verhältnissen sich im Blut zu anderen, leichter löslichen Substanzen oxydirte, während diese Oxydation bei Arthritis ausblieb oder nur unvollständig vor sich ging.

Die letztere Theorie, welche früher allgemein acceptirt war, muss jetzt ganz aufgegeben werden; die neueren Untersuchungen haben ja erwiesen, dass die Harnsäure, wenn sie bei erhöhter Wirksamkeit der Zellen im Körper gebildet ist, sehr schnell mit dem Harn ausgeschieden wird, und ausserdem haben v. Jacksch's Blutanalysen gezeigt, dass die Krankheiten, die speciell in Verdacht waren, die Oxydation der Harnsäure zu verzögern, also z. B. Krankheiten des Herzens oder der Lungen, gar nicht zu erhöhtem Harnsäuregehalt des Blutes führen.

Es bleiben dann nur noch die zwei erstgenannten Hypothesen, entweder muss eine vergrösserte Production oder eine erschwerte Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren stattfinden.

Im Nachstehenden soll versucht werden, zu zeigen, dass vermehrte Production von Harnsäure allein nie zu Arthritis führt, dass aber mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass Arthritis immer seine Ursache in einer Aenderung der Nierenfunction hat.

1) l. c.

Die Erklärung ist schon von Garrod¹⁾ gegeben, die Analysen von Blut und Harn, durch welche er sie zu beweisen sucht, waren aber nach so unvollkommenen Methoden ausgeführt, dass ihnen keine Beweiskraft zugelegt werden konnte. Spätere Untersuchungen haben aber gezeigt, dass Garrod wahrscheinlich Recht hatte; es ist schon S. 42—44 eine Zusammenstellung von exacten Harnuntersuchungen gegeben, die alle ergeben, dass Gichtiker nie Harnsäure in grösserer Menge als Gesunde ausscheiden, dass sich aber vielmehr bei ihnen eine, wenn auch kleine Verringerung der täglichen Harnsäureausscheidung findet.

Andererseits zeigen zahlreiche Erfahrungen, dass eine erhöhte Harnsäurebildung nicht zu Arthritis führt, so lange die Nieren in normaler Weise functioniren, während dieselben schädlichen Factoren, die zu Nierenleiden disponiren, auch zu den bekannten ätiologischen Factoren der Arthritis gehören.

Die Leukämie kann genannt werden als Beispiel instar omnium von einer Krankheit, die constant von einer excessiven Harnsäureproduction begleitet ist, ohne doch für gewöhnlich mit Arthritis complicirt zu werden. Sehr viele Forscher (Bartels, Camerer, Laache, Bohland und Schurz, Stadthagen etc.) haben im Harn der Leukämiker 3—4 Grm. Harnsäure p. d. gefunden, und da diese excessive Harnsäureausscheidung längere Zeit hindurch fort dauert, kann sie nur durch eine Vermehrung der Harnsäureproduction verursacht werden, und diese Substanz muss somit auch im Blute in grösserer Menge als normal sich finden.

Für die Anschauung, dass Arthritis nicht durch grosse Harnsäureproduction hervorgerufen werden kann, so lange die Nieren normal fungiren, kann auch das Factum angeführt werden, dass Arthritis eine Krankheit der reiferen Jahre ist. Garrod²⁾ hat wohl einzelne Fälle von Arthritis im Kindesalter beobachtet und auch dergleichen Erfahrungen aus älteren Werken (Scudamore) referirt, auch die neueste Literatur erwähnt dies. So hat Maboux³⁾ eine deutliche arthritische Attaque

1) l. c.

2) l. c.

3) Mercredi médical. Bd. 23. 92.

bei einem 11jähr. Mädchen gesehen, und Dyce-Duckworth¹⁾ erzählt von einem 18jähr. Arthritiker, der seit 9 Jahren an der Krankheit litt.

Das sind aber seltene Ausnahmen, die Regel ist die, dass Arthritis ausserordentlich selten im Kindesalter und in der Jugend auftritt, und doch ist die Harnsäureproduction im Kindesalter am grössten und scheint proportional mit dem Alter kleiner zu werden (s. S. 13).

Eine ganze Reihe von Facta spricht dagegen für die von Garrod und Roberts verfochtene Auffassung, dass die Arthritis durch eine Retention von Harnsäure im Blut verursacht ist und macht es sehr wahrscheinlich, dass diese Retention durch eine Nierenaffection hervorgerufen wird.

Es ist vorerst bewiesen, dass die verschiedensten Erkrankungen der Nieren Retention von Harnsäure veranlassen können. v. Jacksch fand bei der Untersuchung des Blutes von 12 Patienten mit Nierenleiden verschiedener Art in 9 Fällen Harnsäure im Blut — nämlich in 4 Fällen von acuter Nephritis, 2 von chronischer Nephritis, 1 von amyloider Degeneration und 2 von granulärer Atrophie der Nieren. Von den zwei negativen Resultaten muss der eine Fall eliminirt werden, weil die untersuchte Blutmenge zur Analyse nicht ausreichend gross war (7,7 Grm.). Die grösste Quantität von Harnsäure im Blute wurde bei Schrumpfniere und bei beginnender Urämie gefunden.

Ferner muss darauf Acht gegeben werden, dass die Arthritis mit den chronischen Nierenaffectionen, die man als Morb. Brightii zu bezeichnen pflegt, mehrere ätiologische Factoren gemein hat.

Alkoholmissbrauch wird von allen Beobachtern als eine schädliche Potenz genannt, die sehr oft zu Arthritis führt; Garrod nennt viele ältere Autoren, welche dies beobachtet haben, und er ist auch selber der Meinung, dass anhaltender und starker Genuss von Spirituosen zu den häufigsten Ursachen

3) Lancet 1893. I. p. 144.

der Arthritis zählt, wenn auch nicht alle alkoholischen Getränke gleich schädlich sind.

Auch von späteren Autoren, wie z. B. von Camerer¹⁾ und Rendu²⁾, ist dieses Verhältniss betont worden.

Rendu betont doch, dass die Anzahl von Alkoholisten unendlich viel grösser als die der Arthritiker ist; dazu muss aber bemerkt werden, dass Alkohol zu den Giften gehört, deren Einwirkung auf die verschiedenen Individuen eine sehr wechselnde ist; möglich ist es ja auch, dass Alkohol nur, wenn eine hereditäre Disposition sich findet, die Nieren in der Weise beeinflusst, dass die für die Arthritis charakteristischen secretorischen Anomalien eintreten.

Nach William Budd referirt Garrod³⁾ die Beobachtung, dass gewisse Arbeiter, die sich durch Ausladen von Schiffsballast auf der Themse ernähren, und welche diese Arbeit sehr schnell bei jeder Witterung und zu jeder Stunde ausführen müssen, um während Ebbezeit fertig zu werden, sehr oft von Arthritis angegriffen werden. Diese Leute ernähren sich wie die übrigen Leute englischen Arbeiter, trinken aber alle grosse Quantitäten von spirituösen Getränken; sie gerathen bei der forcirten Arbeit in heftigen Schweiss und werden oft von Regen oder Schnee durchnässt, ohne die Arbeit verlassen zu können.

Es kann nicht geleugnet werden, dass dieselben schädlichen Potenzen, die in diesen Fällen Arthritis verursacht haben, auch zu den gewöhnlichen ätiologischen Factoren der chronischen Nierenkrankheiten gehören.

In derselben Weise, wie Alkohol sowohl zu Arthritis als zu chronischen Nierenleiden Veranlassung geben kann, wirkt auch die Vergiftung mit Blei. Nach allen Beschreibungen der pathologisch-anatomischen Befunde bei chronischer Bleivergiftung findet man bei dieser immer die Nieren verändert; bei dieser Vergiftung entsteht ein interstitielles Nierenleiden, das sich durch Verkleinerung des Organes, höckerige Oberfläche, Verwachsungen der letzteren mit

1) l. o.

2) Dictionnaire encyclopéd. des sciences méd. 1884. Article: Goutte.

3) l. c. p. 164.

der Nierenkapsel und Bildung von kleinen Cysten im Nierengewebe zeigt. Die Verfasser sind nicht darüber ganz einig, in welcher Weise sich dieses Leiden entwickelt, doch scheint die von Charcot und Gombault¹⁾ gegebene Darstellung am besten begründet zu sein. Diese Forscher fütterten Meerschweinchen mit Bleiweiss und fanden, dass bei der acuten Vergiftung kein Nierenleiden entstand, bei der chronischen Vergiftung entwickelte sich aber constant eine ausgesprochene granuläre Atrophie mit reichlicher Neubildung von interstitiellem Bindegewebe. Der Vorgang bei diesem Process war der, dass zuerst die Nieren-canalchen angegriffen wurden, deren Epithelzellen proliferirten Cylinder bildeten u. s. w.; erst später verbreitete sich das Leiden auf das interstitielle Gewebe, das ziemlich gleichmässig in dem Cortical- und Medullartheil der Niere angegriffen wurde; sie beobachteten endlich, dass die Nieren nicht durch ihre ganze Masse gleichmässig erkrankten, indem kranke und gesunde Partien ziemlich regelmässig abwechselten; dem entsprechend bildete sich auch in den späteren Stadien des Nierenleidens eine regelmässige Granulation der Nierenoberfläche aus.

Die chronische Bleivergiftung führt also immer zu einem chronischen Nierenleiden; ebensowohl constatirt ist es aber, dass diese Vergiftung zu Arthritis uratica disponirt. Dieses Factum war von einigen älteren Autoren erwähnt worden, wurde aber erst berücksichtigt, nachdem Garrod²⁾ mitgetheilt hatte, dass $\frac{1}{4}$ der Arthritiker, die er im University-College-Hospital behandelt hatte, aus Malern oder anderen Handwerkern bestand, die sich eine chronische Bleivergiftung zugezogen hatten, und dass er auch in seinem privaten Klientel sehr oft die Combination von Arthritis und Bleivergiftung beobachtet hatte.

Später haben viele, besonders englische und französische Forscher Beschreibungen von derartigen Patienten gegeben, z. B. Charcot, Bucquoy, Jaccoud, Ollivier³⁾.

1) Archives de physiologie norm. et path. 1881. — S. Hirsch-Virchow's Jahresb. 1881. Bd. I. p. 126.

2) l. c. p. 169.

3) Siehe Dictionnaire encyclopéd. des sciences méd. 1884. Article: Goutte.

Lancereaux¹⁾ hat 24 Fälle von Nephritis saturnina gesammelt; ein Drittel von diesen zeigte auch Symptome von Arthritis wie Tophi etc. Dyce-Duckworth²⁾ hat unter 136 Arthritikern 25 gefunden, die Zeichen einer chronischen Bleivergiftung zeigten, und drei Viertel der Patienten litten an chronischer Nephritis.

In Bezug auf Thierexperimente kann noch erwähnt werden, dass Prevost und Binet³⁾ chronische interstitielle Nephritis bei Thieren hervorgerufen haben durch Füttern mit Bleisalzen; von dem in den Organismus eingeführten Blei schied sich die grösste Menge in den Nieren aus. Aehnliche Wirkungen der Bleisalze haben Ellenberger und Hofmeister⁴⁾ bei Versuchen mit Schafen gesehen.

Garrod fand Harnsäure im Blut von Patienten, die an chronischer Bleivergiftung litten, auch wenn diese Patienten keine Symptome von Arthritis darboten, und er glaubte auch nachweisen zu können, dass man die Quantität der mit dem Harn ausgeschiedenen Harnsäure durch Eingabe von Bleisalzen in gewöhnlicher, medikamenteller Dosis verringern konnte.

Wenn man ausserdem in Betracht zieht, dass die Beschreibung der früheren Stadien der Gichtniere, wie sie übereinstimmend in jeder Arbeit über die pathologische Anatomie der Arthritis gegeben wird, vollständig mit der Beschreibung der Bleivergiftungsniere congruent ist, scheint es fast unzweifelhaft, dass die beiden Nierenleiden, die einander so ähnlich sind, auch auf den Organismus und den Stoffwechsel in derselben Weise einwirken. Die Bleivergiftung verursacht somit die Arthritis, indem sie in erster Linie die Nieren afficirt, und auch ausserhalb der Bleivergiftung ist das Primäre bei Arthritis wahrscheinlich ein Nierenleiden, durch welches die Fähigkeit der Niere Harnsäure auszuschcheiden verringert wird.

1) S. Hirsch-Virchow's Jahresb. 1882. II. p. 234.

2) S. Union médicale. 24. 11. 92.

3) Revue suisse. — S. Hirsch-Virchow's Jahresb. 1891. p. 384.

4) Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. — S. Hirsch-Virchow's Jahresb. 1885. Bd. I. p. 406.

Garrod¹⁾ fand pathologische Veränderungen in den Nieren von Patienten, die nur eine oder zwei Attaquen von Arthritis gehabt hatten, und wenn Ebstein²⁾ behauptet, dass man bei der Sektion von Arthritikern ganz gesunde Nieren finden kann, ist dagegen zu bemerken, dass das Nierenleiden anfänglich sehr geringe anatomische Veränderungen zu setzen braucht, da das Primäre eine Verringerung der sekretorischen Fähigkeit der Nieren ist, wodurch die Harnsäure allein oder in Verbindung mit anderen Bestandtheilen des Harns schwieriger ausgeschieden wird. Charcot³⁾ macht darauf aufmerksam, dass bei beginnender interstitieller Nephritis, die gar nicht die Sekretion des leicht löslichen Harnstoffs beeinträchtigt hat, verschiedene andere Substanzen nicht in den Harn übergehen können, so z. B. verschiedene riechende Stoffe. Er führt auch die Erfahrung an, dass man bei Gichtikern sehr oft sieht, dass der Harn bei Eingaben von Terpenthin den charakteristischen Geruch von Veilchen nicht annimmt, der sonst bei dem medikamentellen Gebrauch dieses Mittels nie vermisst wird.

Gegen die Annahme, dass das Primäre bei Arthritis eine Retention von Harnsäure sei, hat man die Einwendung gemacht, dass wenn dies der Fall, müsste die Krankheit schnell und gleichmässig fortschreiten; dabei hat man aber übersehen, dass die Harnsäureproduction nicht eine konstante Grösse ist, sondern dass sie bei verschiedenen Einwirkungen und krankhaften Processen zeitweise vergrößert werden kann, und dann wieder zur Norm zurückkehrt; ferner dass die Nieren nicht durch ihre ganze Masse auf einmal angegriffen werden; sogar bei der Bleivergiftung, bei welcher das arthritische Nierenleiden sich am schnellsten entwickelt, finden sich lange Zeit hindurch gesunde Partien, durch welche eine gewisse Menge von Harnsäure eliminiert werden kann; endlich weiss man, dass bei anderen Nierenaffectionen die eine Niere für die andere vicariiren kann oder dass gesunde Partien innerhalb gewisser Grenzen die

1) l. c.

2) l. c.

3) *Leçons sur les maladies du foie et des reins.* 1877. p. 320.

Arbeit der kranken ausführen können. Es ist daher verständlich, dass das Biurat in den Anfangsstadien der Arthritis sich nur dann in den Geweben ablagern wird, wenn aus irgend einer Ursache die Harnsäureproduction exceptionell gross wird; später wenn das Nierenleiden sich weiter entwickelt hat, werden die Ablagerungen von Biurat häufiger eintreffen und dann bilden sich erst die eigentlichen gichtischen Attaquen und grössere Tophi aus.

Die im Vorstehenden gegebene Auffassung von der Pathogenese der Arthritis muss weiter geprüft werden; sie hat aber vor den anderen Theorien den Vorzug, dass durch sie alle bisher bekannten ätiologischen und pathogenetischen Factoren unter einem Gesichtspunkt gesammelt werden, und dass durch sie eine plausible Erklärung der Gicht, sowohl der Armen und schlecht Ernährten, als der Reichen und Schwelger gegeben wird; endlich wird durch sie die räthselhafte Bleigicht in derselben Weise wie die anderen Formen von Arthritis verständlich.

Es wird dann auch eine Möglichkeit gegeben sein, eine rationelle Behandlung zu instituiren anstatt der alten empirisch-therapeutischen Anordnungen, die oft genug gegen einander stritten.

Sind die Bedingungen für eine Retention der Harnsäure einmal gegeben, dann wird natürlich jeder Umstand, der eine temporär vermehrte Harnsäureproduction verursacht, bewirken können, dass das Blut nicht im Stande ist den aufgespeicherten Gehalt an Harnsäure länger in Lösung zu erhalten; es wird dann die Harnsäure als Biurat ausgeschieden, und dadurch das Blut für einige Zeit gereinigt. Wenn die Ablagerung langsam vor sich geht ohne die Saftbewegung in den feinsten Lymphkanälchen zu hindern, werden neue Tophi ganz schmerzlos sich bilden oder die alten wachsen, ohne dass die Patienten dadurch weiter belästigt werden. Werden durch die Ablagerungen von Biurat die Saftkanälchen plötzlich gesperrt, dann können Schmerz und Entzündungsphänomene plötzlich auftreten, es bildet sich die typische Gichtattaque aus.

In dieser Weise kann reichlicher Genuss von Alkohol sowie

forcirte körperliche oder geistige Arbeit die Gichtattaquen bewirken, wie das schon oft beschrieben ist. Der Harnsäuregehalt des Blutes kann aber auch in einer anderen Weise Einfluss auf das Auftreten der Gicht haben.

Roberts fand, dass aus einer Lösung von 1 Theil Harnsäure in 5000 Theilen Serum Biuratkryrstalle von der Länge eines Blutkörperchens oder höchstens 2—3 mal so lang sich ausschieden, während die Biuratkryrstalle, die aus einer mehr concentrirten Lösung von Harnsäure in Serum sich ausschieden, sowohl länger als dicker waren. Je grösser und voluminöser die Kryrstalle sind, desto leichter werden sie die Saftkanälchen sperren oder zu Thrombenbildung Veranlassung geben können.

Aus einem Serum, das an Natronsalzen reich ist, werden Biuratkryrstalle schneller als gewöhnlich ausgeschieden. In einer Lösung von 1 Theil Harnsäure in 1000 Serum fängt die Ausfällung mikroskopischer Kryrstalle nach 6 Stunden an und wird sehr reichlich nach 14 Stunden; wenn Roberts aber zu der genannten Lösung 2 p. M. Chlornatrium hinzufügte, fing die Kryrstallisation nach 5 Stunden an und war reichlich nach 12 Stunden.

Eine Lösung von 1 Theil Harnsäure in 2000 Theilen Serum fing an Kryrstalle auszuschcheiden nach 30 Stunden und zeigte nach 96 Stunden reichliche Kryrstallisation; wenn ausserdem der Lösung 2 p. M. phosphorsaures Natron zugesetzt wurde, fing die Ausscheidung nach 20 Stunden an und war nach 40 Stunden reichlich.

Alle Kalisalze ohne Rücksicht auf die in der Verbindung enthaltenen Säure, verzögerten die Ausscheidung von Biurat; es waren in dieser Beziehung Jod und Bromkalium von derselben Wirkung als kohlen-saures oder phosphorsaures Kali; auch die Reaction der Kalisalze war ohne Bedeutung; das neutrale Jodkalium hatte dieselbe Einwirkung als das alkalische kohlen-saure Kali.

Kalk- und Magnesiasalze zeigten keine wesentliche Einwirkung, schienen doch in geringem Grade die Ausscheidung zu verzögern. Die Lithionsalze und das Piperazin in einer Menge

von 0,1—0,2 pCt. beeinflusste die Geschwindigkeit und den Grad der Ausscheidung nicht wesentlich.

Die Biuratkristalle werden besonders in den verschiedenen Arten von Knorpel, in Ligamenten, Sehnen, Haut und im subcutanen Gewebe abgelagert; besonders werden diese Gewebe mit Biurat infiltrirt, wo sie von Synovia bespült werden.

Nach Roberts ist die Erklärung dieser Phänomene in den chemischen Verhältnissen zu finden; die Gewebe, die an Natronsalzen reich sind, sind der Infiltration mit Biurat eher ausgesetzt, als andere Gewebe, die weniger Natronsalze enthalten.

Nach Gamgee theilt Roberts folgende Uebersicht über den Gehalt der verschiedenen Gewebe an Natronsalzen mit:

Serum	enthält 0,70 pCt. Natronsalze,
Lympe	„ 0,70 „ „
Synovia	„ 0,80 „ „
Knorpel	„ 0,90 „ „
Fibröses Gewebe	„ 0,70 „ „
Blutkörperchen	„ 0,20 „ „
Gehirn	„ 0,20 „ „
Muskeln	„ 0,08 „ „
Milz	„ 0,04 „ „
Leber	„ 0,02 „ „

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung leicht die Erklärung, warum die Synovia bei der Entwicklung der arthritischen Phänomene so stark betheilig ist; erstens enthält Synovia eine grössere Menge von Natronsalzen als Serum oder Lympe, zweitens ist sie in Höhlen eingeschlossen, wo sie nur wenig bewegt oder erneuert werden kann. Blut und Lympe, die in fortwährender und schneller Bewegung sich befinden, können nicht viele Krystalle an jeder Stelle ablagern, wenn die Synovia aber mit Harnsäure übersättigt ist, wird sie nur durch Ablagerung von Biuratkristallen in der Gelenkhöhle sich dieses Ueberschusses entledigen können. In den leichteren Formen von Arthritis beschränken sich die krankhaften Prozesse auf einzelne Gelenke und auf die Knorpelflächen und Sehnen, die mit

der Synovia in Berührung sind. Der Knorpel scheint von der Synovia aus rein mechanisch imprägnirt werden zu können.

Roberts hing einen Fusswurzelknochen eines Ferkels in einer heissen concentrirten Lösung von Natronbiurat auf und liess die Flasche nach Zusetzen von einigen Tropfen Chloroform, um die Lösung aseptisch zu erhalten, bei Zimmertemperatur ruhig stehen; sobald die Lösung sich abgekühlt hatte, fällte sich das Biurat successive wieder aus, und nach einiger Zeit fand Roberts, dass der Knorpel des in der Flüssigkeit aufgehängten Knochens mit Krystallen imprägnirt war, die sich ganz wie bei Arthritis in grösster Menge an der Oberfläche des Knorpels abgelagert hatten und in der Tiefe immer seltener wurden.

Wenn man auch verstehen kann, dass die Gelenke besonders angegriffen werden, fehlt noch die Erklärung, warum einige Gelenke, wie das Metatarsophalangealgelenk der grossen Zehe und das Kniegelenk, besonders für arthritische Affectionen disponirt sind. Roberts hatte sich die Möglichkeit gedacht, dass die Temperaturverhältnisse dabei von Bedeutung sein konnten, und dass die Gelenke, die einer häufigen Abkühlung ausgesetzt sind, dadurch speciell disponirt wurden; durch Versuche mit Lösungen von Harnsäure in Serum fand er keine Bestätigung dieser Vermuthung; die Schnelligkeit der Auskrystallisation wurde weder durch Steigen oder Sinken der Temperatur beeinflusst, sie war immer dieselbe als bei Blutwärme.

Eher muss die Erklärung in der Erfahrung gesucht werden, dass Traumen, Contusionen und fortdauernder Druck zu arthritischen Affectionen zu disponiren scheinen.

So hat Garrod¹⁾, der auch erwähnt, dass die oben genannten Gelenke vorzugsweise bei Arthritis leiden, beobachtet, dass Ausnahmen von dieser Regel gewöhnlich durch Contusion oder Trauma eines anderen Gelenkes verursacht werden.

In einem Falle hatte ein Patient das Kniegelenk contundirt; der Schmerz war anfänglich nicht heftig, wurde aber nach einigen Tagen unerträglich und es bildete sich jetzt eine typische

1) l. c. p. 13.

(erste) Gichtattaque aus, die erst später mit einer ähnlichen Affection der grossen Zehe complicirt wurde.

Auch Pfeiffer¹⁾ erwähnt, dass er vorzugsweise die gichtischen Ablagerungen an solchen Körpertheilen gesehen hat, die Traumen und Läsionen verschiedener Art erlitten hatten.

Es ist nun zur Genüge bekannt, dass das Metatarsophalangealgelenk der ersten Zehe eher allen Arten von Unglimpf ausgesetzt ist, als irgend ein anderes Gelenk; beim Gehen trägt es die Last des Körpers in hyperextendirter Stellung, es leidet sehr häufig durch Contusionen und Ueberanstrengung und wird häufig comprimirt durch schlecht anpassende Schuhe, sowohl in der Richtung von vorn nach hinten, als von Seite zu Seite.

Es treten daher in diesem Gelenk auch ausserhalb der Arthritis Schmerz und Irritationszustände auf, die allein durch Ueberanstrengung oder durch irgend eine Art von Contusion verursacht sind.

In einem Fall sah ich einen Patienten mehrere Wochen hindurch an so heftigem Schmerz im genannten Gelenk leiden, dass er beim Gehen sehr davon belästigt war; das Leiden wurde ohne Erfolg mit Massage behandelt und schwand erst, als entdeckt wurde, dass Pat. die Gewohnheit hatte, während des Schlafes die Bettdecken mit den Füssen fest zu halten, indem er die grosse Zehe des einen Fusses gegen das untere Ende des Bettes fest andrückte. In einem anderen Fall hatte eine junge Mutter dadurch ein ähnliches schmerzhaftes Leiden dieses Gelenkes bewirkt, dass sie ihr Kind spielend auf ihrem Knie schaukelte, während der Fuss den Boden nur mit der grossen Zehe berührte. In beiden Fällen besserte sich das Leiden sehr schnell, nachdem die Ursache entdeckt war.

Andererseits wird jede Hemmung in den Kreislaufsverhältnissen die Entwicklung der arthritischen Leiden begünstigen; so erwähnt Charcot einen Fall von Arthritis bei einem Hemiplegiker, wo nur die Gelenke der gelähmten Seite angegriffen wurden.

Eine sehr ruhige Lebensweise ohne körperliche Bewegung

1) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1889. p. 166.

wird von vielen Autoren als zu Arthritis disponirend erwähnt, dazu bemerkt Roberts, dass diese Erfahrung vielleicht dadurch erklärt werden kann, dass die Synovia in solchen Gelenken, welche nur wenig bewegt werden, wässeriger und reichlicher als im normalen Zustand wird und sich gleichzeitig so ändert, dass sie weniger Eiweiss, aber eine grössere Quantität Natronsalze als normale Synovia enthält; dieses Factum ist von Frerichs¹⁾ durch Vergleich stallgefütterter Thiere mit solchen, die zu Feldarbeit verwendet waren, für dieso constatirt.

Während bei der Section von Arthritikern gewöhnlich die wohl bekannten und oft beschriebenen pathologischen Veränderungen von Knorpel, Ligamenten, Sehnen u. s. w. gefunden werden, ergiebt die Section bisweilen ein negatives Resultat; dies kann entweder dadurch verursacht sein, dass die Ablagerungen sich wieder gelöst haben oder dass die Ausscheidung von Biuratkristallen ohne schmerzhaft Affection irgend eines Gelenkes zu verursachen an einer Stelle des Körpers stattgefunden hat, welche bei der Section nicht der Untersuchung unterzogen worden. Roberts erwähnt, dass Dyce-Duckworth die Section eines Patienten gemacht hat, der an typischen Gichtattaquen mit Affection der grossen Zehe u. s. w. gelitten hatte, ohne dass bei der Section pathologische Veränderungen in den Gelenken zu entdecken waren; an der oberen Spitze des Ohres können kleine Tophi entstehen und wieder schwinden und endlich hat Duckworth arthritische pathologische Veränderungen in Gelenken gefunden, in denen die Patienten nie Schmerz oder Entzündungsphänomene beobachtet hatten; hier muss also die Ablagerung ganz symptomlos vor sich gegangen sein.

Wenn Serum oder Synovia Harnsäure in einer Menge von 1—6000 oder darüber enthält, scheiden sich Biuratkristalle aus; umgekehrt kann das Blut wieder Harnsäure aufnehmen, wenn es geringere Quantität als 1—6000 enthält. Die Wiederauflösung der Krystalle kann am leichtesten im fibrösen Gewebe, in der Haut und im subcutanen Gewebe geschehen, da

1) Wagner's Handwb. der Physiologie. 1844. Bd. III. Abth. I. p. 466.

sich hier der Lymphstrom lebhafter bewegt; schwieriger ist die Lösung im Knorpel, wo sich die Lymphe langsamer bewegt.

Eine Giftwirkung scheint die im Blut gelöste Harnsäure nicht zu haben; Arthritiker können sich bis zum Anfang der Attaque vollständig wohl befinden und doch muss unmittelbar vorher das Blut eine reichliche Menge von Harnsäure enthalten. Die Entzündungsphänomene und der Schmerz werden nach Roberts' Auffassung in rein mechanischer Weise bewirkt, indem die Biuratkristalle als Corpus alienum wirken, Saftcanälchen verstopfen und Thrombenbildung veranlassen. In dieser Beziehung ist die Grösse der Krystalle von Bedeutung; es scheint aber auch eine grössere Disposition zu Entzündung u. s. w. bei Verstopfen der Saftcanälchen im festen Knorpel da zu sein, als wenn dieselben pathologischen Verhältnisse sich im losen subcutanen Gewebe oder in der Haut entwickeln.

Die Symptomatologie, der Verlauf und die pathologische Anatomie

der Arthritis sind so wohl bekannt und werden in jeder Monographie und in jedem Handbuch der Pathologie so ausführlich beschrieben, dass ich keine Neigung fühle, die bekannten Facta hier zu wiederholen, um so mehr, als die neueren Autoren in dieser Beziehung nicht wesentlich Neues gegeben haben. Es muss doch erwähnt werden, dass Roberts die irregulären abnormen Gichtattaquen in der Weise zu erklären sucht, dass die Biuratkristalle sich an einer ungewöhnlichen Stelle, wie z. B. in den Meningen, im Neurilemm der Nerven u. s. w. abgelagert haben und dadurch die sogenannten visceralen Symptome verursachen. Man findet auch in der Literatur einen solchen Befund mehrmals erwähnt.

So berichten Watson, Gairdner und Dufour von der Ablagerung von Biurat an den Meningen; Cornil fand mikroskopische Krystalle von Biurat im Liqu. cerebrospinalis, Albert hat uratische Ablagerungen an den Meninges spinales gesehen. Ollivier fand bei der Section eines Arthritikers, der an einem Gefühl von Zusammenschnüren im Halse, in der Brust und im

Unterleib, sowie an lancinirendem Schmerz in den Extremitäten gelitten hatte, dass sich an der äusseren Fläche der Dura mater spinalis vom 3. Halswirbel und bis zum Os sacrum Ablagerungen von Biuratkristallen fanden, die sich weiter um die Nervenwurzeln fortsetzten und dieselben comprimierten. Endlich hat Schroeder van der Kolk Krystalle von Biurat im Neurilemm der peripheren Nerven gesehen ¹⁾.

Es finden sich aber diese Beobachtungen nur in sehr begrenzter Zahl und es muss daher angenommen werden, dass sich die irregulären gichtischen Ablagerungen in den meisten Fällen wieder gelöst haben oder dass sie vielleicht bei der Section übersehen worden sind.

Prophylaxis und Behandlung.

In den meisten Fällen giebt Heredität die Beanlagung für Gicht ab; gegen die Heredität als solche kann man ja nichts unternehmen; die Beanlagung scheint sich aber nicht in gleichem Grade auf alle Mitglieder einer Familie zu vererben und besonders häufig werden die Frauen von der Gicht verschont oder sie werden doch viel später im Leben angegriffen. Dies kann vielleicht darauf hindeuten, dass die ruhigere Lebensweise und die grössere Enthaltbarkeit der Frauen vom Alkoholgenuss theilweise die angeborene Disposition neutralisiren können.

Im Ganzen muss Alkohol in allen Formen unter den wichtigsten Hilfsursachen der Arthritis genannt werden, und der Genuss von alkoholischen Getränken ist für jeden Arthritiker oder für solche, die zu Arthritis prädisponirt sind, sehr gefährlich. Der Alkohol ist sowohl dadurch schädlich, dass die Harnsäureproduction durch Alkoholfuhr gesteigert wird, als dadurch, dass die secernirende Fähigkeit der Nieren durch fortgesetzten Alkoholverbrauch verringert wird.

Da die Nieren so grosse Bedeutung für das Entstehen der Arthritis haben, wird in erster Linie jede prophylactische Be-

1) Siehe Le. Gendre: *Traité de médecine*. Paris 1891. Tome I. p. 492.

handlung indicirt sein, welche die Gefahr eines Nierenleidens verringern kann. Es ist somit indicirt die Haut in jeder Weise zu stärken und gegen Temperaturwechsel abzuhärten; in dieser Absicht werden mit Erfolg kalte Abreibungen oder Ueberwaschungen des ganzen Körpers angewendet, die vom Kindesalter anfangend das ganze Leben hindurch fortgesetzt werden müssen, ausserdem trockene Abreibungen der Haut, Aufenthalt in freier Luft, eine zweckmässige, hauptsächlich wollene Bekleidung, Turnen und andere Körperübungen; dabei ist doch zu beachten, dass jede Ueberanstrengung strengstens zu vermeiden ist.

Die Ueberanstrengung birgt nämlich die Gefahr, dass durch sie die Harnsäureproduction plötzlich so hochgradig vermehrt werden kann, dass die Nieren die producirte Harnsäure nicht mehr ausscheiden können; mehrere ältere Verfasser (wie Sandamore u. A.) berichten, dass sie Gichtattaquen unmittelbar nach übertriebener körperlicher oder geistiger Anstrengung haben eintreten sehen.

In allen Zeiten hat man bei der Behandlung der Gicht in erster Linie das Gewicht auf die Diät gelegt; wenn man aber vom Alkoholgenuss absieht, über dessen Schädlichkeit fast alle Autoren einig sind, gehen die Ansichten von der zweckmässigen Diät weit aus einander, da sie nach den verschiedenen Theorien über das Wesen der Arthritis construirt sind.

Da die Harnsäure von vielen als ein Zersetzungsproduct der mit der Nahrung eingeführten Eiweissstoffe angesehen wurde, war die Folge dieser Auffassung, dass Fleisch und andere eiweissreiche Nahrungsmittel verboten wurden, und dass man das Hauptgewicht auf eine fast vegetarianische Ernährung legte; andere Forscher (Cantani) wollten dagegen eine Art von Bantingcur mit vorwiegender Fleischdiät in Anwendung bringen und verpönten besonders den Genuss der Kohlenhydrate. Auch Roberts meint, dass man den Genuss der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel bedeutend einschränken muss, während nach ihm unbegrenzte Quantitäten von Zucker und Amylum erlaubt sind. Alle diese Ordinationen haben die Absicht, die über-grosse Harnsäureproduction zu hemmen; so lange die Nieren

in normaler Weise fungiren — also für alle Individuen, die hereditär prädisponirt aber noch keine Symptome von Arthritis dargeboten haben, und deren Harn bei einer quantitativen Untersuchung an 3—4 Tagen nach einander bei gewöhnlicher, gemischter Kost keinen abnorm geringen Harnsäuregehalt gezeigt hat — in allen solchen Fällen findet sich keine Ursache eine bestimmte Diät zu ordiniren; man kann innerhalb gewisser Grenzen die Patienten nach ihrem Gutdünken leben lassen. Wenn etwas mehr Harnsäure als gewöhnlich gebildet wird, kann sie durch den Harn wieder ausgeschieden werden, ohne im Blut aufgespeichert zu werden.

Ausserdem muss man ja beachten, dass es wohl aus Horbaczewski's Versuchen hervorgeht, dass die Harnsäureausscheidung durch reichliche Fleischnahrung sehr schnell und in bedeutendem Grad vermehrt wird, dass eine ähnliche, obwohl geringere Vermehrung aber auch nach Zufuhr von vegetabilischer Nahrung eintritt; ferner zeigen Bleibtreu und Schultze's Untersuchungen (s. S. 17), dass das definitive Resultat, die Harnsäureausscheidung für 24 Stunden, fast ebenso gross ist bei rein vegetabilischer Kost als bei gemischter Diät oder sogar bei überwiegender Fleischnahrung.

Auch bei ausgesprochener Arthritis scheint also keine Ursache vorzuliegen, gewisse Nahrungsmittel zu verbieten, vielmehr muss eine vernünftige, gemischte Diät angerathen werden, in welcher die Nahrungsmittel, die zu einer mässigen Ernährung für gewöhnlich gehören, gleichmässig vertreten sind.

Es ist dagegen berechtigt, sehr grosse und reichliche Mahlzeiten, besonders die Theilnahme an Festessen und dergl. abzurathen; die Zufuhr einer unverhältnissmässig grossen Menge von Nahrung stellt die Nieren auf eine ebenso starke Probe als den Magen und die Leber, und ausserdem ist bei solchen starken Mahlzeiten immer eine Versuchung zum Genuss von grösseren Quantitäten von Wein oder anderen alkoholischen Getränken da.

Was hier von der Diät gesagt, ist für alle Stadien der Arthritis stichhaltig; auch wenn wiederholte Attaquen von Arthritis aufgetreten sind oder das Leiden schon chronisch ge-

worden ist, muss man dafür sorgen, die Kräfte des Patienten durch eine genügende und variierte Ernährung aufrecht zu erhalten.

Die Behandlung der akuten Gichtattacke muss so wenig eingreifend wie möglich sein; die alten Autoren resumiren gern ihre Behandlung in Formeln, als: Geduld und Flanell, oder dergl., und die Versuche, die man gemacht hat, um die Attaque durch Arzneimittel schnell zu coupiren, waren im glücklichsten Fall erfolglos; es giebt aber auch viele Beobachtungen, welche zeigen, dass eine hyperenergische Therapie plötzlichen Tod oder sehr ernste Nachkrankheiten verursacht hat.

In Uebereinstimmung mit der vorherrschenden Theorie hat man angerathen, Alkalien, besonders Natronsalze zu ordiniren, um dadurch das harnsaure Natron zu lösen oder seine Ausscheidung zu hemmen, oder wenn man wie Pfeiffer eben die Auflösung der harnsauren Salze im Blut fürchtete, hat man Säuren verordnet, um die Alkalescenz des Blutes zu verringern.

Beide Ordinationen sind sicher im besten Fall unnütz. Alle Forscher, die sich mit dem Studium der Blutreaction beschäftigt haben, so z. B. Rumpf¹⁾, Peiper²⁾ und Freudberg³⁾, fanden, dass die Alkalinität des Blutes im Ganzen sehr wenig variiert, dass man durch Zufuhr von Mineralsäuren (wie von Pfeiffer angerathen) die Reaction des Blutes gar nicht ändern kann, während man durch ziemlich grosse Eingaben von organischen Säuren, wie 10—30 Grm. Milchsäure oder 5 bis 10 Grm. Weinsäure p. d. die Alkalinität des Blutes um $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{4}$ verringern kann, dass es aber unmöglich ist, durch Säurezufuhr die Alkalinität weiter hinunter zu bringen. Jaquet⁴⁾ hat sogar ansehnliche Quantitäten von Säure direct in die Venen lebender Thiere eingespritzt ohne dass es ihm in dieser Weise gelang, die Alkalescenz des Blutes in bedeutendem Grade zu verringern.

Von den Alkalien sind immer die Natronsalze am meisten

1) Centralblatt für klin. Medicin. 1891. p. 756.

2) Virchow's Archiv. Bd. 116. p. 337.

3) ebendasselbst Bd. 125. p. 566.

4) Archiv für exper. Path. u. Pharm. 1892. p. 311.

bevorzugt worden, obgleich verschiedene scharfsichtige Beobachter sich dahin ausgesprochen haben, dass sie von dem Gebrauch der Natronsalze nur Schaden, nie Nutzen gesehen haben. So behauptet Trousseau¹⁾, dass man durch Anwendung von doppelkohlensaurem Natron nur erreiche, die typischen Gichtattaquen in chronisches, schleichendes Siechthum zu verwandeln, und ähnliche Urtheile haben Golding-Bird und Owen-Rees abgegeben.²⁾

Jetzt weiss man aus Roberts' Versuchen, dass ein Ueberschuss von Natronsalzen immer die Ausscheidung des Biurates aus Serum beschleunigt und jede Medication der acuten gichtischen Attaque mittelst Natronsalze ist absolut zu verwerfen. Dasselbe gilt auch in Bezug auf die Lithionverbindungen und das modernste Gichtmittel, das Piperazin, das in den letzten Jahren als harnsäurelösendes Mittel angepriesen worden ist. Auch die Lithionsalze und das Piperazin haben keine Fähigkeit, die Ausscheidung der Biuratkristalle aus Serum zu verzögern und sind also unnütz.

Als vor einem Jahr das Piperazin noch von vielen Seiten empfohlen wurde, habe ich das Mittel in zwei Fällen bei leichten Attaquen von Arthritis versucht. Es wurde 1 Grm. Piperazin p. d. gegeben, in gewöhnlichem Sodawasser gelöst. Das Resultat war absolut negativ; die Attaquen waren eher von längerer Dauer als gewöhnlich, und das Arzneimittel war den Patienten recht unangenehm. Von dem einen Patienten wurde der Harn für 24 Stunden gesammelt und die Harnsäuremenge nach Fokker-Salkowski bestimmt, um dadurch zu untersuchen, in wiefern durch das Piperazin die tägliche Harnsäureausscheidung vermehrt werden könne; denn dies würde ja wahrscheinlich der Fall sein, wenn das Piperazin eine Lösung der abgelagerten Biuratkristalle bewirkte.

Am Tage vor dem Piperazingebrauch war die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure 0,532 Grm. und in den folgenden Tagen ergab sich nach täglicher Eingabe von 1 Grm. Piperazin:

1) Clinique méd. 1877.

2) Siehe Rendu: Dict. encyclop. Article: Goutte.

0,430	Grm.	p.	d.
0,480	„	„	„
0,682	„	„	„
0,831	„	„	„
0,499	„	„	„

und am Tage nach Aussetzen des Piperazingebrauchs:

0,593 Grm. p. d.

Nur an einem Tag war also die ausgeschiedene Harnsäuremenge etwas vergrößert und dies war vielleicht durch die Gicht-attaque und das dadurch hervorgerufene Fieber veranlasst.

Die Anwendung von Kalisalzen scheint etwas besser begründet und verschiedene Verfasser haben diese Medication warm empfohlen, so z. B. Bouchard¹⁾. Roberts fand, dass die Kalisalze, sowohl Jod- und Bromkalium, als die kohlen-sauren und essigsäuren Verbindungen, die Auskrystallisation von Biurat aus Serum verzögern. Auch Haig²⁾ lobt die Anwendung von Kalisalzen, allerdings mit einer ganz anderen Motivirung.

Zu den am häufigsten angewendeten Mitteln gegen die acute Gicht-attaque gehören die Colchicumpräparate, die anfänglich als Arcana angepriesen, später bei den Aerzten eine gewisse Anerkennung gewonnen haben. Es scheint das Colchicum, gleichviel, ob als Extract oder als Vinum colchicum gegeben, den Schmerz bei der Gicht-attaque zu besänftigen, dies ist wenigstens die Auffassung der Patienten; dagegen scheinen die Constitution des Blutes oder die Ablagerungen in den Gelenken dadurch nicht beeinflusst zu werden; einige Aerzte³⁾ haben gemeint, dass man durch grosse Eingaben von Colchicum die Attaque coupiren könne; doch wird allgemein abgerathen, diesen Versuch zu machen, bevor der Schmerz von selbst nachzulassen beginnt. Wenn die Attaque einen langsamen, schleichenden Verlauf nimmt, hat man versucht, sie zum Abschluss zu bringen mittelst Colchicum; es soll dann eine neue Attaque ziemlich schnell auftreten, was aber in einigen Fällen dem längeren

1) *Maladies par ralentissement de la nutrition* 1882.

2) *St. Bartholomews hospitals report* 1891.

3) S. Le Gendre: *Traité de médecine* 1891. Tome I. p. 495.

Fortdauern einer halbchronischen Gichtattacke vorzuziehen sein dürfte.

Eine Erklärung der Wirkung des Colchicums hat man nicht finden können, vielleicht beruht sie nur auf der Einwirkung des Arzneimittels auf die peripheren Nerven, wodurch das Schmerzgefühl abgestumpft wird. Man muss sich davor hüten, so grosse Dosen von Colchicum zu geben, dass Erbrechen oder Diarrhoe dadurch verursacht werden, da das Befinden der Patienten dadurch in hohem Grade leidet.

Unter den gegen Arthritis verwendeten Arzneimitteln können noch Chinin als fieberstillendes Mittel und das salicylsaure Natron genannt werden; das letztere ist wegen seiner therapeutischen Erfolge im acuten Gelenkrheumatismus auch bei Arthritis versucht worden, es hat sich aber in dieser Krankheit bei weitem nicht so wohl bewährt.

Gegen Opiumpräparate und Morphinum wird von den meisten Beobachtern gewarnt; man wird doch schwerlich, wenn der Schmerz unleidlich ist, dem Patienten die Beruhigung verweigern können, die er durch einige Tropfen einer Morphinumlösung oder vielleicht lieber durch eine mässige Dosis Chloral erhalten kann; subcutane Injectionen von Morphinum werden als besonders gefährlich betrachtet; wahrscheinlich ist diese Gefahr durch die vorhandene Nierenaffection verursacht, indem die Ausscheidung des Morphiums durch den Harn erschwert ist, und die Gefahr ist somit derselben Art, wie bei beginnender Urämie und bei dem Kopfweh und den Neuralgien, die durch eine solche verursacht werden.

Von äusseren Mitteln werden von jeher Wärme, Ruhe, erhöhte Bettlage, Einwickeln in Flanell gelobt; in den späteren Jahren hat man auch vorsichtiges Einreiben von einer 10—20-proc. Ichthyolsalbe empfohlen, so hat Schwimmer¹⁾ für diese Anwendung des Ichthyols das Wort genommen; ich habe nur in wenigen Fällen das Ichthyol in dieser Weise versucht, in diesen habe ich jedoch eine unzweifelhafte schmerzlindernde Wirkung von diesem Arzneimittel gesehen, und zwar trat das Nach-

1) Wiener med. Wochenschr. 1892. No. 29 u. 30.

lassen des Schmerzes schon nach einigen Stunden (4—6) ein und war bleibend.

Wenn die Gichtattaque und der heftige Schmerz sich verloren haben und nur Steifheit und Empfindlichkeit der angegriffenen Gelenke übrig ist, kann man die Genesung durch vorsichtige Anwendung von Massage beschleunigen; es ist auch rathsam, die Patienten nicht länger in absoluter Ruhe zu halten, als es der Schmerz nöthig macht.

Gewöhnlich schwindet sowohl Röthe als Empfindlichkeit schneller, wenn die Patienten vorsichtig die Gelenke zum Gehen etc. benutzen, sobald das Befinden es nur einigermaßen erlaubt, als wenn sie im Bette gehalten werden¹⁾, bis alle Entzündungssymptome geschwunden sind.

Der galvanische Strom ist früher als Heilmittel gegen die gichtischen Ablagerungen empfohlen worden, wie er gegen fast alle anderen Leiden versucht worden ist; diese Behandlung war fast wieder vergessen, als Edison sie wieder durch Empfehlungen, die besonders in der Tagespresse zum Vorschein kamen, in Erinnerung brachte.

Es ist wohl zweifelhaft, in wiefern man von der Anwendung des galvanischen Stromes Erfolge sehen wird, eher wäre etwas von einer Modification der electrischen Behandlung zu erwarten, welche Foveau de Courmelles¹⁾ unter dem Namen „Bi-Electrolyse“ vorgeschlagen hat. Dieser Verfasser hat das Experiment gemacht, Krystalle von saurem harnsaurem Natron oder von oxalsaurem Kalk in eine thierische Membran einzuschliessen, die so gebildeten kleinen Packete in eine gesättigte Lösung von kohlensaurem Lithion einzutauchen und den galvanischen Strom durch Lösung und Packete durchgehen zu lassen; er fand dann, dass sich die Aussenfläche der Membran sehr schnell mit Krystallen bedeckte, während die im Innern der Packete befindlichen Krystalle schmolzen und schwanden. Die Behandlung besteht also darin, den galvanischen Strom durch die kranken Gelenke oder die Hauttophi von Electroden aus zu

1) Universal med. journal 1893. Januar.

leiten, welche mit einer concentrirten Lösung von kohlen-saurem Lithion (oder vielleicht Jodkalium) befeuchtet sind.

Wenn die Attaque ganz vorüber ist, wird die Frage sein, was man thun kann, um das Befinden in der Weise zu beeinflussen, dass die nächste Attaque nicht zu früh eintritt und dass die eventuell schon gebildeten Tophi wieder schwinden. In dieser Absicht empfiehlt man gewöhnlich den durch längere Zeit fortgesetzten Gebrauch von Natron- oder Lithionsalzen, sowie auch Trinkkuren (von den stark alkalischen Brunnen, wie Carlsbad, Vichy, Ems u. s. w., oder von den kochsalzhaltigen Brunnen, wie Homburg, Kissingen, Nauheim.

Mordhorst¹⁾ hat sogar gemeint, ein besonders nützlichcs Gichtwasser darstellen zu können, beim Lösen einer bedeutenden Quantität von doppelkohlen-saurem Natron in Wiesbadener Kochbrunnen, der vorher schon eine grosse Menge von Chlornatrium enthält. Es geht aus dem Vorstehenden hervor, dass die einzige Weise, in welcher man sich eine heilsame Einwirkung der Natronsalze auf die arthritische Anlage denken kann, in ihrer Bedeutung als Diuretica zu suchen sein muss. Beckmann²⁾ hat an sich selber Versuche mit dem kohlen-sauren und citronen-sauren Natron gemacht und meint gefunden zu haben, dass sie in dieser Rücksicht einige Wirkung haben; dagegen scheint die Grösse der Harnsäureausscheidung gar nicht durch die Anwendung von Alkalien gesteigert zu werden; nach Spilker's³⁾ Versuchen wurde durch den fortgesetzten Gebrauch von Alkalien sogar eine kleine Verringerung der täglichen Harnsäureausscheidung bewirkt, die jedoch wahrscheinlich durch eine geringere Harnsäureproduction im Organismus und nicht durch Retention von Harnsäure im Blut erklärt werden muss.

Es ist einleuchtend, dass bei der Gicht keine Indication sich findet für die Anwendung der natronhaltigen Brunnen; wenn es durch die Anwendung dieser Brunnen gelingt, den Ge-

1) Verb. des X. Congr. für innere Med. 1891. Wiesbaden.

2) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des kohlen- und citronen-sauren Natron. Diss. Dorpat 1889. — S. Hirsch-Virchow's Jahresbericht 1889. I. p. 155.

3) Virchow's Archiv. Bd. 117. p. 570.

halt des Blutes an Natronsalzen in einem nennbaren Grade zu vergrössern, wird man dadurch nur erreichen, die Chance für die Bildung und Ablagerung von Natronbiurat grösser zu machen.

In den Berichten der Badeärzte der verschiedenen Kurorte finden sich denn auch häufig Mittheilungen, dass die erste Consequenz der Kur in vielen Fällen das Entstehen einer typischen Gichtattaque war. Da die Patienten jedoch unmittelbar nach überstandener Attaque sich relativ wohl befinden, hat man oft das Eintreten der Attaque als einen Erfolg der Kur in Anspruch genommen und ihr eine „kritische“ Bedeutung zugelegt. Diese Annahme ist aber ganz illusorisch; eine Brunnenkur kann nur in drei Weisen dem Arthritiker nützlich sein: 1. dadurch, dass durch die Kur dem Blute solche Substanzen zugeführt werden, welche das Quadriurat in Lösung und unverändert erhalten können; 2. durch Steigerung der Harnsecretion und der Harnsäureausscheidung durch die Nieren oder 3. durch Kräftigung des Patienten.

Um eine reichliche Harnsecretion zu bewirken, hat man versucht, die Patienten grosse Quantitäten von gewöhnlichem Trinkwasser trinken zu lassen; es ist doch zweifelhaft, ob man in dieser Weise die Harnsäureausscheidung vermehren kann; Schönborn¹⁾ fand bei seinen Versuchen, dass dies nicht der Fall sei, auch nicht bei Einführung von grossen Mengen, bis 6 Liter Wasser p. d.

Sehr oft wird es den Patienten nützlich sein, aus ihrer gewöhnlichen Lebensweise und aus der angewöhnten Diät herausgerissen zu werden, und es wird daher in manchen Fällen gerathen sein, sie nach einem Kurort zu senden. Unter den Kurorten sind dann die sogenannten akratischen Brunnen, deren Wasser nur kleine Quantitäten von unorganischen Substanzen enthält, vorzuziehen; als solche können Wildbad, Pfäfers, Gastein u. s. w. genannt werden.

Da die Kalk- und Magnesiasalze die Ausscheidung der Biuratkristalle aus dem Blut nicht beschleunigen, kann man auch ohne Bedenken die Patienten nach Nenndorf, Contrexeville

1) Pflüger's Archiv. Bd. 44. p. 529.

und ähnlichen Brunnen senden, deren Wasser besonders Kalk- und Magnesiaverbindungen enthalten.

Auch die Schwefelthermen, die von Alters her einen bedeutenden Ruf bei gichtischen Affectionen geniessen, besonders wenn diese schon chronisch geworden sind, können versucht werden, und man wählt dann am besten solche, deren Wasser keine grosse Quantität von Natronsalzen enthält, wie z. B. Nenndorf, Gurnigelbad in der Schweiz, Aix-les-Bains oder St. Sauveur.

Die Patienten, deren Vermögen ihnen eine Badereise nicht erlaubt, können vielleicht eine ähnliche Wirkung durch tägliches Trinken einer mässigen Quantität warmen Wassers zu Hause erreichen.

Lithiasis uratica.

(Harnsäureconcremente [Sand und Gries].)

Während die Arthritis in Dänemark kein häufiges Leiden ist, recht selten in den Spitälern vorkommt und selbst in dem privaten Klientel nur schwerlich mit einer grossen Zahl von Fällen auftritt, verhält sich die andere Manifestation der Harnsäurediathese — die Anlage zu Bildung von Harnsäureconcrementen — in ganz anderer Weise; dieses Leiden ist bei uns sehr häufig und man kann daher viel leichter die Krankheitsbilder und die Theorien controliren, indem man sie mit eigener Erfahrung über diese Affection vergleicht.

Im Nachstehenden werden die Harnsäureconcremente nur in sofern besprochen werden, als sie noch nicht zu gross geworden sind, um die Ureteren passiren zu können, ohne die gewaltsamen Schmerzattaquen hervorzurufen, die man als Nierenkolik bezeichnet hat; auch solche grössere Concremente, die im pelvis liegen bleiben, dort tiefgreifende pathologische Veränderungen verursachen und chirurgische Eingriffe nöthig machen können, werden im Folgenden nicht weiter erwähnt werden, ebenso wenig wie Concremente, die aus anderen Bestandtheilen als aus Harnsäure und harnsauren Salzen bestehen.

Aetiologie.

Unter den ätiologischen Momenten ist die Heredität von der grössten Bedeutung. Die Krankheit ist in vielen Familien erblich, sowohl bei den männlichen als bei den weiblichen Mitgliedern derselben; wie schon genannt, scheinen Arthritis und Lithiasis uratica in gewissen Familien alterniren zu können, indem einige Mitglieder an der einen, andere an der anderen Affection leiden. So constant ist die Vererbung der Prädisposition zu Harnsäuregries, dass der Arzt mit grosser Wahrscheinlichkeit erwarten kann, dass in einer Familie, in der Vater oder Mutter an Lithiasis leidet, auch ein oder mehrere Kinder die Symptome der Affection zeigen werden.

Da der Harnsäuregehalt im Urin des neugeborenen Kindes bedeutend grösser ist, als im Urin des Erwachsenen (s. S. 13), ist es leicht verständlich, dass sich in den ersten Lebensjahren eine grosse Disposition zu Ablagerung von Harnsäure in den Nieren findet. Diese Ablagerung ist denn auch eine so häufige Erscheinung, dass viele Forscher (Virchow u. A.) den Harnsäureinfarkt als physiologisch betrachtet haben oder doch als eine so geringe Abweichung von der Norm, dass er nicht als pathologisch betrachtet werden könne.

Salomonsen¹⁾ hat in seiner Dissertation die damals veröffentlichten Fälle von Harnsäureinfarkt gesammelt und mit seinen eigenen Erfahrungen zusammengestellt und kommt zu dem Resultat, dass bei der Section von 306 neugeborenen oder ganz jungen Kindern Harnsäureinfarkt in 140 Fällen gefunden wurde, in 166 fehlte.

Ebstein²⁾ giebt eine ähnliche Aufzählung von 409 Sectionen, bei denen in 157 Fällen = 38,38 pCt. Harnsäureinfarkt gefunden wurde.

Am häufigsten ist dieser Befund bei der Section von Kindern, die einige Tage gelebt haben, er schwindet nach einigen Wochen; es werden aber auch verlässliche Beispiele von Harnsäureinfarkt bei Fötus genannt, die vor der Geburt oder während

1) Urinsyreinfarkt hos Nyfödde. Diss. Copenhagen. 1859. p. 58.

2) Natur und Behandlung der Harnsteine p. 81.

derselben gestorben sind, und der Infarct kann auch bei älteren Kindern vorkommen. So fand Henoch¹⁾ in den Leichen von 7—8 Wochen alten Kindern Reste des Harnsäureinfarcts, theils im Lumen der Harncanälchen, theils den Nierenpapillen fest anhaftend, und Ebstein²⁾ referirt einen ausgesprochenen Fall von Infarct bei einem 5jährigen Knaben, der an Lymphadenoma mediastini anterioris gestorben war und dessen Harn einen reichlichen Bodensatz abgesetzt hatte, der hauptsächlich aus reiner Harnsäure bestand. Bei der Section wurde in beiden Nieren Infarctbildung in der Papillarpartie der Pyramiden gefunden.

Wirkliche Harnsäureconcremente finden sich häufig im späteren Kindesalter und können sehr früh gebildet werden. Salomonsen referirt 4 Fälle von wirklichen Harnsäureconcrementen bei Kindern im Alter von 1—4 Monaten; in einem Falle bei einem Kinde, das 35 Tage lebte, wurden gleichzeitig stecknadelkopfgrosse Harnsäuresteine und Harnsäureinfarct gefunden. Wöhler³⁾ hat sogar einen kleinen Harnsäurestein in einem todtgeborenen, nicht ausgetragenen Fötus gefunden. Hirschsprung⁴⁾ sah den Tod eines 5 Monate alten Kindes in Folge von doppelseitiger Hydronephrose eintreten, indem beide Ureteren von Harnsäureconcrementen verstopft waren.

Im späteren Kindesalter findet man häufig Harnsäureconcremente. West⁵⁾ citirt nach Prout, dass unter 1256 Patienten, die in den Spitälern von Bristol, Leeds und Norwich wegen Steinleiden eingelegt waren, wohl 500 = ca. 40 pCt. Kinder waren. Lewschin⁶⁾ hat ebenfalls beobachtet, dass in Russland die Lithiasis und die Steinoperation häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen vorkommen, und bei der Discussion äusserte Aretaios⁷⁾, dass dies auch in Griechenland der Fall sei.

1) Vorlesungen über Kinderkrankheiten 1881. p. 539.

2) u. 3) S. Ebstein l. c. p. 84.

4) Hospitals tidende 1873. p. 81.

5) Börnesygdomme 1855. p. 485.

6) Verhandlungen des X. intern. Congresses. Berlin 1891. Bd. III.

Abth. V. p. 157.

7) ebendasselbst.

Aehnliche Aeusserungen kann man bei vielen Autoren finden, und da die statistischen Zusammenzählungen gewöhnlich von Chirurgen gemacht sind und nur solche Fälle betreffen, in denen Operation gemacht worden ist, ist es höchst wahrscheinlich, dass eine noch weit grössere Zahl von Kindern an den mildereren Formen der Krankheit leiden, bei welchen die Concremente nicht so gross werden, dass sie die harnleitenden Wege nicht passiren und mit dem Harn ausgespült werden können. Diese Auffassung scheint auch von Henoch¹⁾, Goodhart²⁾, Sutherland³⁾ und da Costa⁴⁾ getheilt zu werden.

Während der letzten zwei Jahre habe ich genau alle Fälle aufgezeichnet, in denen die Anwesenheit von Harnsäureconcrementen durch Symptome, Harnuntersuchung und Resultat der Behandlung constatirt werden konnte; im Ganzen habe ich 28 solcher Patienten behandelt: 21 Erwachsene, 7 Kinder, von welchen 5 Knaben, 2 Mädchen; für 6 der Kinder konnte hereditäre Prädisposition nachgewiesen werden. Meine Erfahrungen scheinen also nicht dafür zu sprechen, dass die Harnsäureconcremente häufiger im Kindesalter als bei Erwachsenen sich finden; bei einer Statistik von so geringer Grösse ist aber der Zufall von so grosser Bedeutung, dass man aus ihr keine stichhaltigen Schlussfolgerungen ziehen kann.

Sowohl der Harnsäureinfarct als die eigentlichen Harnsäureconcremente bestehen nach Ebstein's⁵⁾ Untersuchungen aus reiner Harnsäure, wenigstens gilt dies immer von dem Kern. Die Häufigkeit der Concrementbildung bei Kindern beruht wahrscheinlich darauf, dass der Harn der Kinder, selbst älterer, sehr reich an Harnsäure ist; dieser grosse Harnsäuregehalt ist durch reichliche Zellenbildung und Zellenzerfall bedingt, die dem ersten Theil des Lebens eigen ist und die sich auch durch den Reichthum des Blutes an Leukocyten kund giebt.

Es geht aus den vorher referirten Fällen von Harnsäure-

1) l. c.

2) British med. journ. 1891. II. p. 251.

3) British med. journ. 1892. I. p. 856.

4) Amer. journ. of med. science 1893. Januar.

5) l. c.

infarct in Fötus, die vor der Geburt gestorben waren, hervor, dass die Respiration nicht, wie ursprünglich von Virchow¹⁾ angenommen, für die Bildung des Infarctes oder der Concremente nöthig sei.

Man findet oft die Behauptung, dass Männer speciell für Steinleiden prädisponirt sind; dies ist unbedingt richtig, wenn von solchen Concrementen die Rede ist, die eine Operation nöthig machen können. Da alle statistischen Zusammenstellungen über diese Frage von Chirurgen herrühren, kann man sicher annehmen, dass dieses Uebergewicht des männlichen Geschlechts in den anatomischen Verhältnissen begründet ist, indem es dem Manno viel schwerer ist, ein Concrement von einiger Grösse zu entleeren, als dem Weibe; eine grössere Disposition des männlichen Geschlechts zu Bildung von Harnsäureconcrementen kann, wenn eine solche sich wirklich finden sollte, nur dadurch erklärt werden, dass Männer mehr Alkohol geniessen als Weiber und dadurch ihre Harnsäureproduction steigern.

Von meinen 21 erwachsenen Patienten waren 7 männlichen, 14 weiblichen Geschlechts; in 4 Fällen konnte eine hereditäre Prädisposition nachgewiesen werden.

Von jeher ist Lebensweise und Diät unter die wichtigsten ätiologischen Factoren der Concrementbildung gerechnet worden; darüber sind alle Verfasser einig; die Anschauungen trennen sich aber erheblich, wenn man danach fragt, welche Diät als schädlich und welche als nützlich anzusehen sei.

Die meisten, besonders die älteren Verfasser geben einer allzu stickstoffreichen Nahrung die Schuld, besonders wenn sie mit reichlichem Genuss von Alkohol und sehr ruhiger Lebensweise combinirt ist. Diese Betrachtung ist aber im Wesentlichen theoretisch construirt auf Grundlage der allgemein angenommenen Hypothese, dass die Harnsäure durch eine unvollständige Oxydation des mit der Nahrung eingeführten Eiweisses producirt sei; man findet daher auch, dass einige Beobachter, wie z. B.

1) *Gesamm. Abbandl. für wissenschaft. Medicin.* 1856. p. 833.

Magendie¹⁾, ohne sich an die Theorien zu halten, erklären, dass nach ihrer Erfahrung eine stickstoffarme, wesentlich vegetabilische Nahrung ebensowohl die Prädisposition zu der Bildung von Harnsäureconcrementen verursachen könne.

Da die Harnsäureproduction nach allen späteren Erfahrungen durch reichliche Zufuhr von Eiweiss nicht oder doch nicht in bedeutendem Grade vergrössert wird (s. S. 17), ist dadurch die oben genannte diätetische Theorie unhaltbar geworden, und die Frage wird denn auch von Roberts in einer ganz anderen Weise beantwortet.

Nach Roberts²⁾ prädisponirt eine Nahrung, die an salinischen Bestandtheilen sehr arm ist, besonders zu Ausscheidung von Harnsäurekrystallen in den harnleitenden Wegen. Als Belege für diese Auffassung nennt er, dass Harnconcremente bei armen, schlecht ernährten Kindern sehr häufig vorkommen und dass dieses Leiden sehr verbreitet unter den Hindus ist, deren Nahrung fast ausschliesslich aus Reis besteht. Reis ist eine ziemlich armselige Nahrung, die nach seiner Angabe nur 0,39 pCt. salinische Bestandtheile enthält, während Weizenmehl 0,51 pCt., Hafergries 2,50 pCt., Milch 5,5 und Fleisch und Fische 5,0—5,5 pCt. salinische Bestandtheile (von allen festen Bestandtheilen) enthalten.

Diese Zahlen stimmen nicht ganz mit den von Jürgensen³⁾ angegebenen überein, jedenfalls ist doch eine Nahrung, die hauptsächlich aus Reis besteht, sehr arm an stickstoffhaltigen Substanzen.

Roberts erwähnt noch, dass Concrementbildung weit häufiger ist unter den englischen Landarbeitern, welche durchschnittlich von vegetabilischer und stickstoffarmer Kost leben, als unter den Arbeitern in den Städten, die von kräftiger, gemischter Kost leben. Roberts legt auch ein grosses Gewicht darauf, dass Zufuhr von einer reichlichen Menge von Chlornatrium von Bedeutung sei. Nach seiner Angabe leiden Matrosen, die ge-

1) Les causes, les symptomes etc. de la gravelle. II. éd. p. 51.

2) The Lancet 1892. I. c.

3) De menneskelige Fødemidler. Kopenhagen 1888.

pökelttes Fleisch in grosser Quantität geniessen, selten an Harnsäureconcrementen; dies wird von Hutchinson¹⁾ bestätigt, der unter 34000 englischen Matrosen nur einen Fall von Nierenstein finden konnte, während dieses Leiden bei den Marineofficieren, deren Lebensweise von der gewöhnlichen nicht so sehr abweicht, gar nicht selten ist.

Meine eigenen Erfahrungen geben keine Aufklärung über diese Frage, da alle Patienten der verhältnissmässig gut situirten Mittelklasse angehörten und durch recht kräftige, gemischte Kost ernährt waren.

Die Häufigkeit, mit der Lithiasis uratica auftritt, scheint verschieden zu sein in den verschiedenen Ländern und Völkerschaften. Wie schon erwähnt, ist es eine sehr häufige Krankheit bei den Hindus; in England kommt sie nach den Mittheilungen englischer Aerzte recht häufig unter den Landarbeitern vor, besonders in Norfolk; eine einzige Gegend von Norfolk, „the Marshlands“, wo das Trinkwasser so viel Kochsalz enthält, dass man es fast Brackwasser nennen muss, ist nach Plowright²⁾ jedoch hiervon ausgenommen. Auch deutsche Verfasser heben hervor, dass die Krankheit sogar in einander nahe liegenden Städten oder Districten ungleich häufig auftritt, aber sie geben keine befriedigende Erklärung über dieses Factum, ebensowenig wie Lewschin³⁾ es versucht hat, den Grund dafür zu finden, dass die Steinkrankheit in gewissen Gegenden von Mittelrussland so verbreitet ist, z. B. im Gouvernement Moskau, dagegen aber selten in den westrussischen Provinzen und so gut wie nie bei den halbcivilisirten Volksstämmen vorkommt, welche das russische Reich bewohnen, wie Tartaren, Tscheremissen u. a.

Aeltere Verfasser nennen Contusionen und Traumen der Nieren als Ursache zur Steinbildung; aber wenn dies auch der Fall sein kann, gilt es sicherlich nur als seltene Ausnahme.

Verschiedene Krankheiten disponiren in hohem Grade zur

1) S. le Gendre l. c.

2) Med. Times u. Gazette, 1885, p. 491, siehe Hirsch-Virchow's Jahresb., 1885, II. p. 225.

3) l. c.

Lithiasis uratica. Unter diesen Krankheiten muss zuerst die Arthritis genannt werden, welche häufig combinirt wird mit der Ablagerung von Harnsäure im Nierengewebe oder mit der Bildung wirklicher Harnsäuresteine. Diese Combination wird von verschiedenen Verfassern besprochen; Garrod¹⁾ citirt hierüber Aussprüche von Morgagni und Sydenham, welcher sogar selbst sowohl an Arthritis, als an Nierenstein litt; Garrod hat auch selbst die beiden Krankheiten bei demselben Patienten gesehen, doch meint er, dass sie selten gleichzeitig vorkommen. Ebstein²⁾ hat auch die Erfahrung gemacht, dass meistens die Patienten in jüngerem Alter an Nierengries, später aber an Arthritis uratica leiden. Aus dem Folgenden wird hervorgehen, dass die Ausfällung von Harnsäure in den Nieren wie ein Irritant wirkt, welches Nierenleiden hervorrufen kann; hierdurch scheint ein Fingerzeig gegeben zu sein für das Verständniss der Weise, auf welche die Harnsäureconcremente zur Arthritis führen können. Wenn die Niere krank und ihre Function mangelhaft wird, kann die Harnsäure im Blut zurückgehalten werden, und dann hat man die Grundbedingung für Arthritis.

Charcot³⁾ theilt eine von Ball observirte Krankengeschichte von einem 50jährigen Patienten mit, der häufig unter starken Kolikschmerzen kleine Steine ausleerte, welche aus Harnsäure bestanden. Bei Garrod's Fadenmethode zeigte es sich, dass Serum von einem Vesicatorium auf dem Unterleibe eine reichliche Menge Harnsäure enthielt, obgleich der Patient niemals Symptome von Gicht darbot; Charcot meint, dass bei diesem Patienten die Concrementbildung durch das Vorhandensein eines Ueberschusses von Harnsäure im Organismus veranlasst ist. Wie oben erwähnt, kann man doch nicht aus diesem Versuch den Schluss ziehen, dass Vermehrung der Harnsäureproduction das Primäre gewesen ist, da der Reichthum des Blutes an Harnsäure secundär sein kann, hervorgerufen durch das Nierenleiden.

Es giebt indessen Krankheiten, in welchen die Harnsäure-

1) l. c. p. 388.

2) l. c. p. 142.

3) Leçons sur les maladies du foie etc. p. 111.

production krankhaft vermehrt wird und die dadurch zur Steinbildung disponiren. Unter diesen muss besonders die Leukämie genannt werden. Bei dieser Krankheit findet man constant eine Ueberproduction von Harnsäure. Westphal¹⁾ citirt eine ganze Reihe Beobachter (Ranke, Salkowski, Hoffmann, Fleischer etc.), welche dies bewiesen haben; aber auch die Bildung von Harnsäuresteinen in der Niere ist häufig beobachtet. Bartels²⁾ bespricht einen Leukämiker mit einer enormen Milzgeschwulst, der häufig hanfkorn- bis erbsengrosse Concremente von rothbrauner Farbe quittirte, welche aus Harnsäure bestanden. Der Patient starb nach längerer Nierenkolik und 3 tägiger Anurie.

Eichhorst³⁾ erwähnt, dass der Urin der Leukämiker häufig glänzende Krystalle von Harnsäure enthält und oft ein Sediment bildet, welches ausschliesslich aus solchen Krystallen besteht.

Auch andere Krankheiten können die Harnsäurebildung vermehren und dadurch vielleicht Veranlassung zur Concrementbildung geben; als solche müssen nach Horbaczewski's⁴⁾ Untersuchungen alle beginnenden Cachexien genannt werden, besonders solche, welche eine schnelle Entwicklung von carcinomatösen Degenerationen begleiten, ferner verschiedene Vergiftungen, besonders Kohlenoxydvergiftungen, ferner ausgebreitete Verbrühungen, Pneumonie u. a.

Bei der Fettsucht⁵⁾ soll sich ab und zu Neigung zur Steinbildung zeigen, und man findet nicht selten Diabetes mellitus combinirt mit einer abnormen Disposition zur Ausfällung der Harnsäure. Zwei meiner Patienten, die beide an einem leichten Diabetes leiden, haben neben der Zuckerausscheidung häufig Symptome von Nierengries gezeigt; bei dem einen trat sie sogar mit Nierenblutung auf.

Endlich giebt es eine Reihe Nierenleiden, welche sehr oft von Steinbildung begleitet sind; mit Rücksicht auf diese ist es nicht immer leicht, zu entscheiden, ob die Harnsäureausfällung oder

1) Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 51. p. 100.

2) Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 1. p. 13.

3) Pathologie und Therapie. Bd. IV. p. 8.

4) l. c.

5) S. Le Gendre: *Traité de médecine*, 1891, Tom. I. p. 362.

die Veränderungen in dem Gewebe der Niere das Primäre gewesen ist. Von solchen Nierenleiden ist die eigentliche Gichtnieren schon genannt; aber auch andere Formen von chronischen Nierenleiden werden sehr oft mit Harnsäurestein combinirt. So fand Buhl¹⁾ bei 7 pCt. aller von ihm secirter Fälle von granulärer Nierenatrophie Harnsäureconcremente; nach Buhl's Meinung geschehen bei der Neubildung und Retraction in dem interstitiellen Bindegewebe bedeutende Veränderungen sowohl der Kreislaufverhältnisse in der Niere, als auch der Epithelzellen in den Nierenkanälchen, besonders in den Tubuli contorti und den Henle'schen Schleifen. Bei diesen Veränderungen sollte der Urin so verändert werden, dass seine wässerigen Bestandtheile vermehrt wurden, während die Ausscheidung fester Bestandtheile beschwerlicher wurde, was wieder sowohl zur Bildung von Harnsäureconcrementen, als auch event. zur Arthritis führen könnte.

Wenn diese Betrachtung richtig ist, müssen alle Ursachmomente, welche Veranlassung zu chronischer granulärer Nierenatrophie geben können, unter den Ursachmomenten zur Lithiasis uratica genannt werden, und wir werden dann wieder zurückverwiesen auf Alkoholmissbrauch, Bleivergiftung, Feuchtigkeit und Kälte, vielleicht Intermittens u. s. w.

Pathologische Anatomie.

Wenn man bei einer Section Harnsäureconcremente in der Niere findet, können diese sich auf verschiedene Weise präsentieren; während die Ablagerungen beim Harnsäureinfarct so fein sind, dass man mit blossen Augen nicht die einzelnen Körner von einander unterscheiden kann, kann man in anderen Fällen kleine goldglänzende Körner oder bräunlichen Sand in der Niere sehen, oder die Concremente können etwas grösser sein und ein unregelmässiges, maulbeerförmiges Aussehen haben. Während die grösseren Concremente in Calyces und Pelvis gefunden werden, kommen die kleineren in den Sammelröhren der Pyramiden

1) Mittheilungen aus dem pathologischen Institut zu München. 1878. p. 50.

vor, und der feine Sand, der den Infarct ausmacht, kann sogar in der Corticalsubstanz gefunden werden, so dass man selbst die Ablagerungen durch die Capsula Glissonii sehen kann. Endlich können sich im Pelvis grosse, gezweigte, corallenförmige Concremente bilden, welche sich nach dem dilatirten Pelvis formen. Es ist klar, dass solche Concremente, wenn sie längere Zeit in den Nieren liegen bleiben, den Ausgangspunkt für weitere pathologische Veränderungen in den Nieren, in Calyces und Pelvis werden können, aber es würde zu weit führen, näher darauf einzugehen. Hier interessirt uns nur der Bau und die Zusammensetzung der Concremente und namentlich der kleineren, welche man im Gewebe der Niere findet, und welche nicht grösser sind, als dass sie die Ureteren passiren können.

Man hat früher geglaubt, dass diese Steine aus harnsaurem Natron oder harnsaurem Ammoniak gebildet seien; diese Auffassung beruhte theils darauf, dass man annahm, die Nierenconcremente seien auf die Weise gebildet, dass der Urin denselben Bodensatz wie bei Sedimentum lateritium abgesetzt hätte und dass dieser durch das eine oder andere Bindemittel sammengekittet war, — theilweise auch auf weniger zuverlässigen chemischen Untersuchungen. Neuere Verfasser, wie Ebstein und Roberts, sind darüber einig, dass die Concremente aus reiner Harnsäure bestehen, oder dass diese Säure wenigstens immer die Grundlage für diese Steine ausmacht, während die sehr grossen Concremente, die lange im Nierenbecken gelegen und in demselben einen katarrhalischen und entzündungsartigen Zustand hervorgerufen haben, oft Ablagerung anderer chemischer Verbindungen um den Harnsäurekern herum zeigen.

Ebstein¹⁾ hat die grossen und mittelgrossen Harnsäuresteine einer sorgfältigen Untersuchung unterzogen und ist zu dem Resultat gekommen, dass alle, von dem mikroskopischen Körnchen im Harnsäureinfarct bis zu den grösseren Steinen, auf dieselbe Art gebaut sind.

Indem er den dünngeschliffenen Schnitt mittelgrosser Harnsäuresteine untersuchte, fand er, dass diese nach zwei Typen

1) l. c.

gebildet waren. In der einen, die namentlich bei kleinen Steinen bis zur Grösse eines Kirschkerns vorkam, fand sich ein Kern, der aus ganz kleinen rundlichen Körnchen bestand, die zusammengeklebt waren, und aussen um dieselben ein Menge concentrischer Schichten, die hier und da von einem radiären Streifen durchbrochen waren.

Die andere Type kam besonders bei den grossen Concrementen vor; hier war die ganze Anordnung unregelmässiger, die krystallischen Massen waren nicht nach einer bestimmten Zeichnung geordnet, sondern sahen aus, als ob sie auf ganz willkürliche Weise zusammengeballt wären; doch konnte man häufig bei glücklichen Schnitten finden, dass auch diese Steine einen oder mehrere Kerne hatten, welche ebenso wie die kleinen Concremente aus concentrischen Lagen gebaut waren, durchbrochen von radiären Streifen; diese Kerne scheinen die Ablagerungen aus den grossen Sammelröhren gewesen zu sein, welche in Calyces oder Pelvis hinuntergespült sind und da die Grundlage für fortdauernde neue Ablagerung der Harnsäure abgegeben haben.

Alle Concremente ohne Rücksicht auf ihre Grösse bestanden indessen nicht allein aus Harnsäure, sondern hatten ausserdem ein organisches Substrat. Wenn man nämlich einen Harnsäurestein, am liebsten jedoch einen solchen, der nicht zu lange gelegen hat, mit einer schwachen alkalischen Lösung, z. B. von Borax behandelt, so löst sich die Harnsäure nach und nach auf und es bleibt eine organische Masse zurück, so dass man nach und nach, wie die Auflösung fortschreitet, die feste harte Masse von einer immer breiteren Verbrämung eines weichen, flottirenden Gewebes umgeben sieht, welches zuletzt alles ist, was von dem Steine übrig bleibt.

Diese organische Masse zeigte sich bei allen Reactionen als zu den Eiweissstoffen gehörend, sie hatte durch und durch eine gleichartige Consistenz, und man konnte in ihr keine Zellencontouren, Kerne oder ähnliche Zeichen von Organisation nachweisen. Auch den Harnsäureinfarct bei kleinen Kindern hat Ebstein untersucht, und er theilt ausführlich mit, was er bei der Section eines im Alter von 7 Tagen gestorbenen syphili-

tischen Kindes gefunden hat. Der Infarct war bei diesem Kinde nicht, wie man gewöhnlich findet, auf die grossen Sammelröhren in den Pyramiden beschränkt, sondern fand sich auch in der Corticalis im Nierenlabyrinth und schien hier wesentlich seinen Platz in den Tubuli contorti zu haben. Die grossen Sammelröhren waren an vielen Stellen umgebildet zu grösseren ausgebuchteten Hohlräumen, welche theils mit körnigen Massen, theils mit gelben, rundlichen, stark lichtbrechenden Körpern angefüllt waren, welche zuweilen in Reihen geordnet wie ein Rosenkranz, zuweilen aber dicht aufeinander gedrückt lagen. In den Sammelcanälchen konnte Ebstein leicht die Epithelzellen um den Infarct sehen, aber in den feineren Canälchen, Tubuli contorti und den Henle'schen Schleifen, in welchen der Infarct ausschliesslich aus gelben runden Körpern bestand, war das Epithel an vielen Stellen ganz oder theilweise abgestossen, zuweilen war es ganz in Unordnung, so dass das Lumen des Canals mit einer bunten Mischung von Harnsäurekugeln, Zellen, Kernen und einer fein granulirten, structurlosen Masse angefüllt war. Bei späteren Untersuchungen von Nieren mit Harnsäureinfarct glückte es Ebstein übrigens nicht, Harnsäurekugeln in der Corticalis zu finden, so dass sie scheinbar ziemlich früh von hier wieder in die Sammelröhren geführt werden.

Auf die Resultate der oben wiedergegebenen Untersuchungen und nach Erfahrungen über einige niederen Thiere hat Ebstein die Theorie gebaut, dass die Harnsäure im Innern der Epithelzellen abgesondert wird, so dass diese physiologisch oder in jedem Falle bei der Infarctbildung zu Grunde gehen müssen, ehe die Harnsäurekugeln frei werden können. Man hat nämlich gefunden, dass Harnsäure bei Schnecken und einigen anderen niederen Thieren in den Nierenzellen gebildet wird, und einige Beobachter haben gemeint, dasselbe bei den Vögeln wiederzufinden; Ebstein meinte nun diese Beobachtung auch auf Säugethiere und Menschen überführen zu können.

Da die ganze Theorie mit der Beobachtung steht und fällt, dass die Harnsäure bei den Vögeln in den Epithelzellen der Nierencanälchen ausgeschieden wird, kann sie nicht mehr aufrecht erhalten werden, nachdem spätere Untersucher, und

zwar besonders Manfred Bial¹⁾ und Heidenhain²⁾ bei Vögeln keine Harnsäurekrystalle in den Epithelzellen der Nierenkanälchen haben finden können; selbst wenn man Vögel mit Fleisch fütterte oder ihnen die Ureteren unterband und dadurch eine reichliche Ablagerung von Harnsäurekugeln hervorgerufen hatte, lagen diese immer im Lumen der Nierenkanälchen, aber niemals in den Epithelzellen.

Pathogenese.

Während man verhältnissmässig leicht einig werden kann über die Aetiologie der Harnsäureconcremente, indem man statistisch aufzählen kann, wie weit die angeführten Ursachen diese Wirkung mit sich zu führen pflegen, ist es weit schwieriger, über die pathogenetischen Verhältnisse in's Reine zu kommen, und besonders ist es schwierig, zur Klarheit zu kommen mit Rücksicht auf die Gründe, die in einigen Fällen bewirken, dass die Harnsäureausfällung in den Harnwegen der Ausgangspunkt wird für eine wirkliche Steinbildung, während sie in anderen Fällen intermittirend oder längere Zeit hindurch fortgesetzt werden kann, ohne ernste Gefahren mit sich zu bringen; diese Schwierigkeit wird dadurch vermehrt, dass man sehr selten Fälle zur Section bekommt, in welchen die Concrementbildung in ihrem allerersten Stadium ist, vielleicht auch dadurch, dass diese erste Entwicklungsstufe sich wohl leicht der Aufmerksamkeit entzieht.

Es liegen genug Versuche vor, die Steinbildung auf theoretischem Wege zu erklären. Eine der ältesten Theorien war diejenige, dass der Harn unter gewissen Umständen ein Sedimentum lateritium schon in den Nieren ausfalle und dass die Concremente aus diesen Ablagerungen beständen, die entweder geradezu wüchsen durch fortgesetzte Ablagerung, oder durch Schleim oder eine ähnliche organische Masse zusammengehalten würden. Nachdem man darauf aufmerksam geworden war, dass der Urin, nachdem er entleert war, oft nach und nach saurer wurde, erklärte man

1) Pflüger's Archiv, Bd. 47. p. 116.

2) Hermann, Handbuch der Physiologie. Bd. V, s. Bial.

dies Phänomen mit Scherer durch das Eintreten einer sauren Gährung und meinte nun, dass diese saure Gährung so abnorm früh eintreten könne, dass sie eine Harnsäureausfällung in den Nieren mit sich bringen könne. Wieder andere meinten mit Ultzmann, dass der Urin unter gewissen — übrigens unbekanntem — Bedingungen Harnsäurekrystalle ausfalle von besonderer Grösse und scharfkantiger stacheliger Form, und dass die Steinbildung dadurch hervorgerufen werde, dass diese Spitzen und Kanten in Calyces oder Pelvis festgekeilt würden und den Kern zu einem Calculus abgäben.

Diese Erklärungen sind vollständig willkürlich construiert und erklären in Wirklichkeit nichts; ebenso unbefriedigend ist eine neuere Erklärung, dass Mikroben von verschiedener Art bei der Steinbildung eine Rolle spielen sollten entweder dadurch, dass sie krankhafte Zustände im Nierenepithel hervorriefen, oder dadurch, dass sie geradezu die erste Grundlage zur Steinbildung legten, indem sich die Harnsäure um sie in derselben Weise ablagere, wie Bilharz¹⁾ bewiesen hat, dass in Aegypten Distomumeier Ausgangspunkt für eine Concrementbildung in der Blase werden können. Dass die Steinbildung ganz unabhängig von Mikroben entstehen kann, haben Ebstein und Nicolaier²⁾ dadurch bewiesen, dass sie experimentell Nierensteinbildung bei Hunden hervorgerufen haben, welche mit Oxamid gefüttert wurden. Tuffier³⁾, der diese Versuche mit demselben Resultat wiederholt hat, untersuchte die gebildeten Concremente auf Mikroben, fand sie aber absolut steril.

Es ist im Vorstehenden erwähnt, dass Roberts aus seinen Untersuchungen und Versuchen den Schluss zog, dass verschiedene Umstände zu einer Ausfällung freier Harnsäure aus dem Urin beitragen könnten, und dass er als solche nennt: grosse Harnsäuremenge, besonders in Verhältniss zur Harnmenge, die Reaction des Urins, seinen Reichthum an Salzen, besonders an Chlor-natrium und phosphorsaurem Natron, und endlich den Pigment-

1) S. Ebstein, l. c., p. 53.

2) Centralblatt f. Chirurgie, 1891. p. 675.

3) Mercredi med. 28. 12. 92.

gehalt des Urins. Wir werden nun im Folgenden die ätiologischen Verhältnisse durchgehen, welche erfahrungsmässig oft zur Bildung von Harnsäureconcrementen führen, und untersuchen, in wiefern anzunehmen ist, dass sie dies bewirken durch Veränderung der Beschaffenheit des Urins in einer oder mehreren der oben genannten Beziehungen.

Was zuerst die Heredität angeht, so ist durch dies ätiologische Moment nicht viel Aufschluss zu erlangen; so lange man nicht weiss, welche Eigenthümlichkeit im Stoffwechsel es ist, die die Harnsäurediathese bedingt, so lange hat man auch keine Aussicht, zu erfahren, ob die Erblichkeit dadurch wirksam ist, dass sie eine von den Eigenthümlichkeiten in der Zusammensetzung des Urins hervorbringt, auf welche Roberts hingewiesen hat.

Dagegen stimmt es sehr gut mit der Theorie überein, dass das Alter eine grosse Bedeutung hat. Wie oben auseinandergesetzt, enthält der Harn kleiner Kinder eine ganz ausserordentlich grosse Menge Harnsäure, und diese starke Harnsäureproduction dauert fort in dem späteren Kindesalter, wenn auch in etwas geringerem Grade; ja nach Pfeiffer scheint die Harnsäure durch alle Altersklassen nach einer sinkenden Scala producirt zu werden (s. S. 42), so dass sie ihr absolutes Minimum im Greisenalter erreicht.

Es passt gleichfalls gut, dass die Leukämie, unter welcher Krankheit die Harnsäureproduction constant auf das 5—8fache des Normalen steigt, sehr häufig zur Bildung von Harnsäureconcrementen führt.

Auf gleiche Weise können auch andere Krankheiten Ursache zur Lithiasis werden, wenn sie begleitet sind von übertriebener Harnsäurebildung, so z. B. Pneumonie, die von Hahn¹⁾ als eine häufige Ursache hierzu genannt wird.

Arthritis ist oft unter den Krankheiten erwähnt worden, welche Veranlassung zu Steinbildung geben; sicher ist es, dass die beiden Leiden häufig einander compliciren, aber es ist wohl eine sehr grosse Frage, ob hier Arthritis das Primäre ist; hier-

1) Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Article: Gravelle.

gegen spricht u. a. die Erfahrung, welche schon erwähnt ist, dass Harnsäurestein oft in jüngerem Alter bei Individuen vorkommt, welche später arthritische Symptome zeigen; dies spricht eher dafür, dass die Harnsäureausfällung und das dadurch hervorgerufene Nierenleiden das Primäre ist, was auch andere Verhältnisse, die später näher behandelt werden sollen, sehr wahrscheinlich machen.

Indessen ist der relative oder absolute Reichthum des Urins an Harnsäure keineswegs der einzige Factor für die Ausfällung; diese kann sowohl bei normaler, als auch bei abnormer geringer täglicher Harnsäureausscheidung auftreten. So fand Roberts¹⁾ bei der Untersuchung des Urins von 4 Patienten mit Neigung zur Concrementbildung, dass derselbe unmittelbar nach der Ausleerung Harnsäurekrystalle und Agglomerate von solchen enthielt, obwohl die Harnsäuremenge höchst verschieden war, indem

1	enthielt	0,084 pCt.	Harnsäure	(über Durchschnitt),
2	„	0,076	„	„
3	„	0,032	„	(etwas unter Durchschnitt),
4	„	0,022	„	(viel „ „).

Ich habe Aufklärung über dies Verhältniss gesucht, indem ich eine Reihe Untersuchungen meines eigenen Urins vornahm, nachdem ich erst eine deutlich ausgesprochene und vererbte Disposition zur Lithiasis uratica constatirt hatte. Als Einleitung dazu, die mögliche Einwirkung des Piperacins auf die Harnsäureausscheidung zu studiren, wurde der Urin von 24 Stunden an 4 Normaltagen untersucht, an welchen gewöhnliche gemischte Kost ohne Alkohol genossen war, vom 3.—6. Februar 1892. Die Harnsäuremenge wurde bestimmt nach der Fokker-Salkowski'schen Methode und war:

3. 0,603—0,609 Grm. (zwei gleichzeitige Untersuchungen),
4. 0,643—0,650 „ „ „ „
5. 0,714 Grm.
6. 0,580 „

1) l. c.

Der Durchschnitt hiervon, 0,633 Grm. per Tag, hebt sich nicht über den allgemeinen physiologischen Durchschnitt. Bei einer anderen Untersuchung wurde gefunden:

20. Nov.	0,768 (Fokker),	0,775 (Hopkins),
25. Jan.	0,787	„ 0,835
26. „	0,734	„ 0,734

Diese Zahlen sind wohl etwas höher, steigen aber doch nicht über das physiologische Maximum, welches man gewöhnlich auf 0,8 Grm. pro Tag festsetzt.

Dass der Urin die Harnsäure leichter ausfällt, wenn er sie in grosser Menge enthält, zeigte sich doch auch bei meinen Versuchen; als die Harnsäuremenge durch etwas stärkere Körperbewegung am 8. Februar 1892 auf 0,981—0,985 oder den 15. auf 1,089 gebracht wurde, waren die Harnsäurekrystalle schon bei der Ausleerung des Urins in grosser Menge ausgefällt, und bei einer schwachen Vergrösserung (100fach) zeigten die stecknadelkopfgrossen und zum Theil noch kleineren Krystallagglomerate sich als Rosetten von sehr grossen, scharfkantigen Krystallen. Ganz dieselbe Wirkung sowohl mit Rücksicht auf die Menge, als auf die Ausfällung der Harnsäure zeigte sich, wenn dem Organismus etwas Alkohol in Form von Wein zugeführt wurde; am 20. Januar 1893 wurde die Harnsäureausscheidung auf diese Weise auf 0,9947 (Fokker), 0,9918 (Hopkins) vermehrt. In diesem Falle wurde die Harnsäure in Lösung gehalten dadurch, dass auch Alkalien eingenommen waren, aber bei einem ähnlichen früheren Versuch, am 6. Januar 1892, bei welchem nur Alkohol, aber keine Alkalien als Zugabe zur täglichen Kost genossen war, wurden zahlreiche rosettenförmige Krystallagglomerate ausgefällt.

Eichhorst¹⁾ erwähnt übrigens, dass ein ihm wohlbekannter Arzt im Stande ist, Bildung und Abgang von Harnsäureconcrementen willkürlich dadurch hervorzurufen, dass er eine geringe Menge Wein genießt.

Die Reaction des Urins ist von grosser Bedeutung für die

1) Pathologie und Therapie. Bd. II. p. 604.

Löslichkeit der Harnsäure; während neutraler oder alkalischer Urin eine recht bedeutende Menge Harnsäure aufgelöst halten kann, wird diese von saurem Urin leicht ausgefällt. Der Säuregrad des Urins beruht auf dem Vorhandensein von Phosphorsäure in monobasischer Verbindung mit den Alkalien im Urin; diese kommt nie als freie Säure vor. Die Harnsäure hat keine directe Bedeutung für die Reaction des Urins, da sie in aufgelöstem Zustande immer in Verbindung mit Alkalien ist und neutrale Reaction zeigt, und da sie augenblicklich auskrystallisirt, wenn sie in freien Zustand kommt. Indirect kann die Harnsäure jedoch Einfluss auf die Reaction des Harns bekommen; sie wird nämlich, wie oben gezeigt, aus den Nucleinen gebildet, und diese enthalten Phosphor in Form von Phosphorsäure (siehe Weyl: Organische Chemie, S. 548), so dass bei der Spaltung derselben Phosphorsäure frei wird, welche in's Blut aufgenommen und mit dem Urin ausgeschieden wird.

Dies wird dadurch bestärkt, dass Peiper¹⁾ gefunden hat, dass die Alkalinität des Blutes bei Kindern geringer war als bei Erwachsenen, und dass sie ferner vermindert war bei sehr starker Muskelwirksamkeit, bei Strychninkrämpfen, Leukämie, carcinomatöser Cachexie, destructiven Leberkrankheiten und Fieber, Zustände, welche alle einen starken Verfall kernhaltiger Zellen und das Freiwerden sowohl von Harnsäure, als auch von Phosphorsäure aus den Nucleinen bedingen. Dagegen steigt nach demselben Verfasser die Alkalinität des Blutes während der Verdauung, wahrscheinlich weil durch Absonderung des sauren Magensaftes dem Blute eine grössere Menge Säure entzogen wird. Aehnliche Resultate ergaben auch Rumpf's²⁾ Untersuchungen der Alkalinität des Blutes. Hiermit stimmt überein, was Roberts³⁾ und mehrere Verfasser gefunden haben, dass nämlich der Urin kurz nach der Mahlzeit eine mehr neutrale oder sogar alkalische Reaction annimmt, während er nach längerem Fasten stark sauer wird. Seinen höchsten Säure-

1) Virchow's Archiv. Bd. 116. p. 337.

2) Centralblatt für klin. Medicin, 1891, p. 756.

3) l. c.

grad erreicht der Urin am Morgen vor der ersten Mahlzeit; besonders gilt dies in England, wo die Mittagsmahlzeit um 7 bis 8 Uhr die letzte Mahlzeit des Tages ist, so dass also 12 Stunden und mehr vergehen können bis zum Frühstück am nächsten Tage. Der Morgenurin ist daher besonders zur Ausfällung von Harnsäurekrystallen geneigt, obwohl er meistens keine grosse Menge Harnsäure im Verhältniss zu dem Quantum des gelassenen Urins enthält.

Roberts fand endlich, dass Urin, der eine reichliche Menge salinischer Bestandtheile, besonders neutrale oder basische Verbindungen von Phosphorsäure mit Kali oder Natron, sowie von Chlornatrium enthielt, leichter die Harnsäure in Lösung halten konnte als Urin, der arm an diesen Bestandtheilen war.

Hiermit stimmen die ätiologischen Erfahrungen, dass Harnsäureconcremente häufig bei Leuten vorkommen, welche von überwiegend vegetabilischer Kost leben, wie die Hindus, arme Landarbeiter u. s. w., während umgekehrt das Leiden selten ist bei solchen Personen, welche eine grosse Menge Chlornatrium geniessen, wie Seeleute oder die Bevölkerung in the Marshlands, deren Trinkwasser stark salzhaltig ist.

Wenn Diabetiker eine grosse Neigung zur Bildung von Harnsäureconcrementen zeigen, beruht dies vielleicht darauf, dass ihr Urin immer sauer und pigmentarm ist; unklar aber ist es, woher sich auch bei Fettsüchtigen diese Neigung zeigt; vielleicht beruht dies darauf, dass sich bei ihnen eine grosse Neigung zu Nierenkrankheiten findet.

Die Pigmenthaltigkeit des Urins ist ja auch von einer gewissen Bedeutung, und bei verschiedenen chronischen Nierenaffectionen, bei welchen ein sehr blasser, pigmentarmer Urin abgesondert wird, ist häufig eine Complication mit Bildung von Harnsäureconcrementen constatirt.

Es ist indessen klar, dass die Bildung der Harnsäureconcremente in den Nieren nicht allein darauf beruht, dass Harnsäurecrystalle abgelagert werden, welche nach und nach durch Juxtaposition zu makroskopischen Concrementen anwachsen.

Ebstein's Untersuchungen sowohl der grösseren als der

kleineren Harnsäuresteine haben ja gezeigt, was ältere Verfasser schon vermuthet haben, dass nämlich die kleinen, feinen Harnsäurekrystalle durch ein organisches Bindemittel zusammengehalten werden, welches zu den Eiweissstoffen gehört.

Obwohl die grösseren, mandel-bohnergrossen Harnsäuresteine sich im Nierenbecken finden, muss daran erinnert werden, dass ihre erste Grundlage im Nierengewebe selbst gebildet wird, und dass Ebstein sogar den Ursprung zu denselben in den Tubulis contortis gefunden hat; hier und vielleicht auch in den Henle'schen Schleifen und in den Verbindungen dieser mit den Sammelröhren werden also wahrscheinlich die ganz kleinen und feinen Concremente gebildet, welche später mit dem Urinstrom in die Sammelröhren und in das Nierenbecken geführt werden, wo sie unter entsprechenden Verhältnissen den Ausgangspunkt für die Bildung grösserer Steine abgeben können.

Ebstein hat zu erklären versucht, wie das Eiweiss, das die Krystalle zusammenhält, in den Nieren gebildet wird; nach seiner Meinung geschieht das in der Weise, dass die Harnsäure in den Epithelzellen der Nierenkanälchen abgelagert wird, dass sie dort als ein chemisches Gift wirkt und Nekrose der Zellen verursacht; die entarteten Zellen werden abgestossen und geben alsdann das erste Bindemittel für die Concremente ab. In Uebereinstimmung mit dieser Theorie nennt er als die häufigsten disponirenden Momente zur Harnsäuresteinbildung den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen, die Gichtniere und verschiedene andere Nierenleiden.

Nach Ebstein muss der Harnsäureinfarkt als das erste Zeichen der Harnsäurediathese aufgefasst werden, er hinterlässt nach seiner Meinung in einer grossen Menge Fälle einen pathologischen Zustand der Nieren, der zu späterer Concrementbildung prädisponirt; bei Untersuchung einer Niere mit Harnsäureinfarkt fand er in den Canälchen und in den Hohlräumen, die sich in der Niere durch bauchige Erweiterung der Canälchen gebildet hatten, Klumpen von einer eiweisshaltigen Masse, die concentrische Schichtenbildung zeigte und folglich als Grundlage der grösseren schichtweise aufgebauten Harnsteine angesehen werden konnte.

Nach Ebstein giebt die Gichtniere zu Concrementbildung die Veranlassung, entweder dadurch, dass in der Niere Ablagerungen von saurem harnsaurem Natron geschehen, dass dann Stücke von dem nekrotisirten und imprägnirten Nierengewebe in die Nierenanälchen durchbrechen, wo sie dann der Ausgangspunkt der Ablagerung werden, oder dadurch, dass die Gichtniere mit ähnlichen pathologischen Processen als die von ihm bei dem Infarkt gefundenen complicirt wird und dann in derselben Weise zu Concrementbildung disponiren kann. Solche pathologische Veränderungen sind aber von Ebstein nicht in der Gichtniere demonstirt. Schliesslich meint Ebstein, dass jeder krankhafte Process, der zu Nekrotisirung von Nierengewebe führt, auch die Ursache von Concrementbildung werden kann.

Diese seine Ansicht ist jedoch vollkommen theoretisch aufgebaut; wenn auch ausnahmsweise Concremente dadurch gebildet werden können, dass Harnsäurekrystalle sich in oder um nekrotische Gewebstheile abgelagern, und wenn auch Concremente bei Neugeborenen in directem Anschluss an den Infarkt sich ausbilden können, wird doch in der weit überwiegenden Anzahl Fälle seine Erklärung nicht zutreffend sein.

Es ist schon genannt, dass zufolge Untersuchungen anderer Verfasser die Harnsäurekrystalle nicht in den Epithelzellen sondern im Lumen der Canälchen, innerhalb der Zellenreihe, abgelagert werden, ebenso ist es unrichtig, dass die Harnsäure als chemisches Gift wirkt. Unter anderem spricht dagegen die sichere Erfahrung, dass man bei Nierenleiden verschiedener Art, bei Leukämie, bei Pneumonie u. s. w. bedeutende Quantitäten Harnsäure im Blut finden kann, ohne dass dies durch Nekrotisirung von Gewebspartien irgendwo im Körper sich zu erkennen giebt, in vielen Fällen auch ohne Concrementbildung in den Nieren zu verursachen.

Viele Verfasser haben sich mit Ebstein uneinig erklärt und Roberts sagt gerade heraus: „Sicher ist es, dass die Harnsäure bei Lithiasis nur als mechanisches Irritament wirkt und wahrscheinlich findet dasselbe bei Arthritis statt“.

Das Entstehen der eiweisshaltigen Grundlage der Harnsäure-

steine lässt sich aber auch in weit einfacherer Weise erklären. Werden Harnsäurekrystalle aus dem Urin in den Nierenkanälchen abgelagert, wirken sie, wie ein *Corpus alienum*, in mechanischer Weise irritierend auf die Epithelzellen, und diese reagiren auf diese Irritation durch krankhafte Veränderungen, durch Proliferation und Cylinderbildung. Es bildet sich dadurch eine eiweisshaltige Grundlage, die sich dann mit Krystallen imprägnirt; werden diese kleinsten Concremente mit dem Urinstrom in die Sammelröhren geführt, wo derselbe Process, nur in grösserem Massstabe, sich wiederholt, und kommen zuletzt die Concremente in das Nierenbecken heraus, können sie dort liegen bleiben und den Kern eines wirklichen Nierensteins bilden, der durch immer neue Ablagerungen von Harnsäurekrystallen wächst, während jetzt die Schleimhaut des Nierenbeckens die Ausscheidung des eiweisshaltigen Substrates übernimmt, von welchem die concentrischen Schichten gebildet sind und worin die Crystalle sich ablagern.

Verschiedene Erfahrungen sprechen dafür, dass diese Erklärung stichhaltig ist.

Martin und Ruge¹⁾ fanden bei mikroskopischer Untersuchung des Harns von 24 Neugeborenen, dass dieser in 14 Fällen hyaline Cylinder enthielt, während der Harn in allen Fällen in den ersten Tagen des Lebens Eiweiss enthielt. Wie von den Verfassern bemerkt, muss dies ohne Zweifel durch eine Irritation der Nieren mittelst des Harnsäureinfarktes erklärt werden.

Ultzmann²⁾ hat bei sonst gesunden Menschen periodische Albuminurie gleichzeitig mit Ausscheidung von Harnsäurekrystallen wahrgenommen. Ferner erwähnt er, dass Leube oft bei Patienten, die an periodischer Albuminurie litten, Auskrystallisiren der Harnsäure im Harn gefunden hat, und Ultzmann hat selber constatirt, dass bei mehreren Individuen, die von Leube als an „physiologischer Albuminurie“ leidend beschrieben waren, später deutliche Attaquen von Nierenkolik

1) Zeitschrift für Geburtskunde. 1875. — S. Schmidt Jahrb. 1876. I. p. 169.

2) Eulenburg's Realencyclop. Artikel: Albuminurie.

sich zeigten wie auch, dass sie später Harnsäuresteine entleerten. Er vermuthet daher, dass die Ausscheidung von Harnsäurekrystallen in saurem Urin in Verbindung mit vorübergehender Albuminurie eine Vorstufe zur Bildung von Harnsäuresteinen in der Niere ausmacht.

Von Henoch¹⁾ wird erwähnt, dass bei Kindern manchmal Ausscheidung von eiweisshaltigem Harn eintreten kann, während nachher Monate lang ihr Befinden und die Beschaffenheit des Urins normal sein kann.

Jolles²⁾, der Gaertner's Centrifuge benutzte, um unmittelbar nach der Evacuation den Gehalt des Harns an Formelementen zu untersuchen, fand eine anhaltende Ausscheidung von Harnsäurekrystallen oft von dem Auftreten hyaliner Cylinder begleitet, obgleich sonst keine Symptome eines Nierenleidens sich fanden.

Da Costa³⁾ hat oft Albuminurie in Verbindung mit dem Erscheinen von Harnsäurekrystallen oder von Krystallen von oxalsaurem Kalk im Harn gesehen, speciell bei Knaben.

Sutherland⁴⁾ hat gefunden, dass bei Kindern mit Anlage zu Bildung von Harnsäureconcrementen leicht periodische Hämaturie oder Albuminurie in höchst variirendem Grade sich einstellt, gleichzeitig finden sich oft Cylinder im Harn, doch selten in grösserer Menge.

Eine sehr interessante Zusammenstellung von Beobachtungen ist von Mygge⁵⁾ gemacht worden. Mygge beobachtete den Harn von 232 Individuen, ziemlich durch die Bank genommen, unter den Patienten des Kommunehospitals in Kopenhagen. Der Urin wurde für 24 Stunden gesammelt und jeden zweiten Tag untersucht. Verf. hat Notizen über 3287 Harnproben; davon zeigten 2786 (von 127 Patienten) nie Ablagerung von Harnsäurekrystallen; in 501 Proben (von 105 Individuen) wurde eine derartige Ablagerung gefunden und in 262 Proben (von 59 Pa-

1) Kinderkrankheiten, Vorlesungen über 1881.

2) Internat. klin. Rundschau. 1893. p. 12.

3) Amer. journ. of med. science. Januar 1893.

4) British medic. journal. 1892. II. p. 856.

5) Nordiskt med. Arch. Bd. 18. No. 23.

tienten) war sie in reichlicher Menge vorhanden. Bei 43 Patienten war die Ablagerung ein vorübergehendes Symptom, bei 16 andauernder. Bei 27 von den genannten 50 war die Harnsäureablagerung von deutlicher Albuminurie begleitet, bei 22 fanden sich Spuren von Eiweiss, in den übrigen Fällen war die chemische Untersuchung nicht immer gemacht worden. 25mal wurde das Sediment mikroskopisch untersucht, es fanden sich 14mal darin Cylinder und Nierenepithel, 3mal nur Cylinder.

Ausser den oben genannten 16 Fällen von andauernder Harnsäureablagerung hat Verf. von seiner Spitalsabtheilung ferner 16 Fälle ähnlicher Art, also in Allem 32 Fälle gesammelt. Von diesen litten 9 an einer Nierenkrankheit, 10 an rheumatischen Leiden, 10 an Lungentuberculose, 1 an Pneumonie, 1 an Fb. typhoidea und 1 an Emphysem.

In 21 Fällen war die Harnsäureablagerung von Albuminurie begleitet, doch nur in geringem Grad und vorübergehend; in 25 Fällen wurde das Sediment mikroskopisch untersucht und dabei in allen ohne Ausnahme morphologische Formelemente aus den Nieren gefunden; in 24 Fällen sowohl Cylinder als Epithelzellen von den Nierenkanälchen, in 1 Fall nur Epithel. In verschiedenen Fällen wurde constatirt, dass die Zahl der Cylinder in Proportion zu dem Grad der Harnsäureausscheidung stand.

Von den hier besprochenen Patienten starben 8 und wurden secirt; bei 7 wurden unzweifelhafte Zeichen von theilweise weit vorgeschrittenen Nierenleiden gefunden, während im 8. Fall die Nieren nicht mikroskopisch untersucht wurden; es bleibt also dahingestellt, ob sich in ihnen auch in diesem Fall ein organisches Leiden entwickelt hatte.

Während der letzten Jahre habe ich immer mit dem Mikroskope solche Harnproben untersucht, die schon bei der Evacuation Harnsäurekrystalle enthielten oder doch ganz kurz danach solche ausschieden. Es ist mir aufgefallen, dass dieser Befund sehr häufig mit dem Auftreten von Cylindern complicirt war. Diese waren bald mehr von körniger, bald von hyaliner Art. Da mir anfangs die Bedeutung dieses Fundes nicht klar war, habe ich nicht über alle Fälle, in denen eine derartige

Beobachtung gemacht wurde, Aufzeichnungen gemacht. Nachstehend werden einige der am meisten charakteristischen Beobachtungen der Art mitgetheilt, wesentlich den letzten anderthalb Jahren entnommen.

Sobald ich die Harnprobe erhielt, wurde sie in einem warmen Zimmer in einem hohen, unten spitz zulaufenden Glase aufgestellt und untersucht, wenn ein Niederschlag sich gebildet hatte; in der letzten Zeit wurde das Sediment mittelst Gaertner's Centrifuge ausgeschieden.

Beob. I. Ingrid C., 10 Jahre alt, an deutlich ausgesprochener Nierenkolik leidend; auch ausserhalb der Attaquen werden in ihrem Harn oft Rosetten und Agglomerate von Harnsäure gefunden mit hyalinen Cylindern vermischt.

Beob. II. Tage B., 9 Jahre alt, ausgesprochene hereditäre Harnsäuremediathese. Bei Untersuchung am 21. März 1892 fanden sich in dem eben entleerten Harn zahllose Harnsäurekrystalle, die kleinsten von der Grösse eines Blutkörperchens, die grössten 20—30mal so gross; unter ihnen einzelne hyaline Cylinder; keine amorphen Urate.

Beob. III. Frau M. hatte einige Tage vor dem 18. März 1892 an heftigen Schmerzen in der Nierenregion gelitten; an diesem Tage entleerte sie einen von einer grossen Menge Harnsäurekrystalle getrübbten Urin. Die Krystalle traten theils einzeln auf, theils in grosse Klumpen und Rosetten zusammengeballt; weiter wurden einige körnige Cylinder und zahlreiche Nierenepithelzellen, worin oder an welchen Krystalle abgelagert, vorgefunden. Keine Urate.

Beob. IV. Frau R. leidet seit einiger Zeit an Lendenschmerz, der in das linke Hypochondrium und in den Unterleib irradiirt.

Bei der Untersuchung des Morgenurins am 24. März 1893 wurde dieser von saurer Reaction gefunden, im hohen Glas bildete sich ein wolziger Niederschlag von ca. 3 Ctm. Höhe. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich im Sedimente eine zahllose Menge Harnsäurekrystalle, theils vereinzelt, theils in Rosetten oder in mosaikartigen Flächen vereinigt, augenscheinlich von einem Bindemittel zusammengehalten; ferner

fanden sich cylindrische Anhäufungen von Harnsäurekrystallen, die den Fäden in Kandiszucker ähnlich sahen und Form und Grösse der grösseren Sammelröhren der Niere hatten. Ausser den Krystallen enthielt der Bodensatz zahlreiche Epithelzellen, theils einzeln auftretend, theils in Flächen zusammenhängend; von diesen schienen viele dem Nierenbecken zu entstammen; ferner fanden sich einzelne hyaline Cylinder, aber absolut kein amorphes harnsaureres Natron.

Beob. V. Grosshändler R., 48 Jahre alt, leidet an einer sehr leichten Form von Diabetes, der Zuckergehalt ist nie über 1 pCt. und sinkt oft unter 0,5 pCt. Dabei haben sich bei ihm oft Symptome von Nierengries gezeigt, welche mit Alkalien behandelt wurden. Nachdem die Schmerzen nach einer solchen Attaque etwas geschwunden waren, entleerte er am 27. März 1892 einen schwach alkalischen Urin, der schnell einen weissen flockigen Bodensatz ausschied; es fanden sich darin zahlreiche grosse und schöne Harnsäurekrystalle, theils frei, theils an oder in körnigen Cylindern abgelagert. In einem Präparate war eine sagoähnliche körnige Masse zu sehen, die eine Menge von Krystallen und Klumpen von Harnsäure enthielt; diese Masse war von einer zahllosen Menge ziemlich kleiner, wetzsteinförmiger Krystalle umgeben, die sich augenscheinlich um die körnige Masse herum abgelagert hatten.

Nach einer wiederholten Schmerzattaque fand sich am 14. Juni 1892 in ungefähr neutralem Urin (Behandlung mit Fachingerwasser) ein Bodensatz aus spärlichen Harnsäurekrystallen bestehend, ferner mehrere grössere hyaline Cylinder, einer von diesen war dikotom und in dem einen Zweig waren Harnsäurekrystalle abgelagert.

Von einem ähnlichen Fund berichtet v. Hösslin¹⁾: Ein 35jähr. Epileptiker entleerte nach heftigen kolikartigen Schmerzen, die 18 Stunden dauerten, Urin, der einen Niederschlag von Uraten mit Flocken und Fäden vermischt bildete. Diese zeigten sich unter dem Mikroskop als hyaline, dendritisch verzweigte

1) Münchener med. Wochenschr. 1889. No. 48. — S. Hirsch-Virchow's Jahresb. 1889. I. p. 229.

Cylinder, die in ihrem Innern eine feinkörnige Ablagerung enthielten, welche von Hösslin als Urate bezeichnet wird, wahrscheinlich aber aus Harnsäure bestand. Die Cylinder wurden in Kalilauge gelöst und mussten, nach ihrer Form und Grösse zu urtheilen, in den Sammelröhren gebildet sein.

Cylinder werden jedoch nicht allein in Verbindung mit den Niederschlägen von Harnsäurekrystallen gefunden, indem Ablagerung von oxalsaurem Kalk dasselbe Resultat herbeiführen kann.

Beob. VI. Frau G., die vor etlichen Jahren nach anhaltenden und heftigen Kolikschmerzen einen Stein mit dem Urin entleerte, hat nachher hin und wieder Symptome von Nierengries gespürt. Nach einer Attaque von Schmerz wurde der Harn am 2. April 1892 untersucht; er war jetzt klar, enthielt einen leichten wolkigen Bodensatz von Epithelzellen, einzelne körnige Cylinder und Bruchstücke von solchen, sammt einer grossen Menge kleiner Krystalle von oxalsaurem Kalk, die bei 100facher Vergrösserung nur das Aussehen von glassplitterähnlichen Körnchen hatten, während sie erst bei einer Vergrösserung von 250mal die bekannte Briefcouvertform zeigten.

Beob. VII. Herr K., Untersuchung den 2. Mai 1892. Der Urin enthält eine grosse Menge Krystalle von oxalsaurem Kalk, ferner zahlreiche Rundzellen und einige körnige Cylinder, worin viele kleine Krystalle von oxalsaurem Kalk abgelagert sind.

Nachdem die Häufigkeit, womit Cylinder in Verbindung mit Krystallen verschiedener Art in dem Harn auftreten, mir aufgefallen war, habe ich versucht, soweit mir möglich, den experimentellen Beweis zu liefern, dass Cylinderbildung wirklich durch Ablagerung von Krystallen in den Nierencañälchen entstehen kann. Diesen Versuch habe ich an mir selber angestellt, der ich eine ausgesprochene Disposition zu Harnsäureablagerung habe, die nur durch stete Anwendung von Alkalien bekämpft werden kann.

Sonnabend den 18. Februar 1893 hielt ich inne mit Anwendung von Alkalien, während übrigens Diät und Lebensweise unverändert blieben; der Harn war leicht alkalisch, enthielt keinen Bodensatz irgend einer Art und kein Eiweiss. Mittwoch

den 22. Februar war der Harn unmittelbar nach der Evacuation stark sauer, enthielt einige mittelgrosse und zahllose ganz kleine Krystalle von Harnsäure; ferner fanden sich viele Rundzellen und grössere und kleinere Bruchstücke von körnigen Cylindern. Da der Versuch mir schon Schmerz in der rechten Nierenregion zugezogen hatte, wurde er nicht weitergeführt. Nach mehrtägiger Anwendung von doppelkohlensaurem Natron war der Urin wieder leicht alkalisch, enthielt keine Cylinder, keinen Bodensatz von Harnsäurekrystallen, selbst mehrere Stunden nach der Evacuation.

Hiermit kann eine Beobachtung von Glaser¹⁾ zusammengehalten werden; G. fand bei zahlreichen Centrifugirungen des Urins von 15 verschiedenen Personen, dass man in den meisten Fällen (33 von 40) die Zahl der Leukocyten beträchtlich über die Norm hinaus vermehren konnte, wenn man die Versuchsindividuen eine grosse Menge Bier trinken liess; 25 mal zeigten sich zugleich Cylinder und Cylindroide im Harn, und wenn der reichliche Genuss von Bier anhielt, entstand ein sehr starker Zuwachs dieser Formelemente im Harn, auch wurden im Sediment sehr häufig Krystalle von Harnsäure oder von oxalsaurem Kalk gefunden.

Glaser meint zwar, die Bildung der Cylinder durch die directe Einwirkung des Alkohols auf die Nieren erklären zu können, wahrscheinlicher ist es aber, dass die Einwirkung von indirecter Art gewesen ist, indem bei der grossen Alkoholzufuhr Harnsäure in vermehrter Quantität gebildet worden, die sich in den Nierencanälchen abgelagert und die Cylinderbildung verursacht hat.

Die im Vorstehenden referirten Facta scheinen alle darauf hinzudeuten, dass die Ausscheidung von Harnsäurekrystallen in den Nierencanälchen eine Desquamation des Epithels und Cylinderbildung bewirken kann; in den in dieser Weise gebildeten Cylindern verschiedener Art können sich wieder Krystalle ab-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. — S. Centralblatt f. klin. Med. 1891. p. 957.

lagern, und in dieser Weise wird dann die erste Grundlage der eigentlichen Nierenconcremente gebildet.

Nach der hier gegebenen Auseinandersetzung ist also die Pathogenese der Nierenconcremente folgende: wenn die chemische Constitution des Harns eine solche ist, dass Harnsäure in den Nieren sich ausfällt, werden Harnsäurekrystalle zuerst in den Canälchen des Nierenlabyrinthes, in den Tubuli contorti etc. abgelagert; so lange dieser Niederschlag noch nicht sehr bedeutend ist, können die Krystalle vom Harnstrom ausgespült werden, ohne besondere Beschwerden zu verursachen; unter speciellen Bedingungen, z. B. wenn der Harnsäuregehalt des Urins plötzlich gesteigert wird, scheidet sich auf einmal eine grosse Menge von Krystallen in den Nierencanälchen aus und wirkt hier als *Corpus alienum*. Es entsteht dann eine Irritation des Epithels, die sich durch Bildung von Cylindern verschiedener Art kennzeichnet, diese werden wieder mit Harnsäurekrystallen imprägnirt und bilden die erste Grundlage der Concremente, welche schon in den Sammelröhren eine gewisse Grösse erreichen können. Wenn ein solches kleines Concrement in Calyces oder in einer Ausbuchtung von Pelvis liegen bleibt, wächst es weiter und verursacht einen krankhaften Zustand der Schleimhaut, wodurch eine eiweisshaltige Substanz abgesondert wird, die sich in concentrischen Schichten abgelagert, je nachdem das Concrement durch Ablagerung von Harnsäure in die älteren Schichten wächst. Wenn die Harnsäureablagerung in einer schon vorher kranken Niere vor sich geht, und wenn die Nierencanälchen schon früher Cylinder gebildet haben, werden die Concremente sich noch schneller bilden und dasselbe wird der Fall sein, wenn sich in der Niere nekrotische Gewebstheile oder *Corpora aliena* finden, die sich zur Imprägnation mit Harnsäurekrystallen eignen.

Durch längere Zeit hindurch fortgesetzt, wird dieser pathologische Process nicht allein zu Bildung von grösseren Concrementen führen, sondern auch ein chronisches Leiden der Niere verursachen können, das vom Epithel der Nierencanälchen sich weiter verbreiten und später auch auf das interstitielle Gewebe übergreifen kann. Man findet daher bei der Section von Pa-

tienten, die lange Jahre hindurch an Nierenstein gelitten haben, sehr häufig granuläre, atrophische Nieren.

Diese chronischen Nierenleiden können schon ziemlich früh die secretorische Fähigkeit der Niere verringern, und es scheint die Harnsäure, wie von Charcot erwähnt, theilweise zurückgehalten zu werden in einem Stadium des Nierenleidens, in welchem der Harnstoff und die übrigen leicht löslichen Bestandtheile des Harns leicht das Nierenfilter passiren.

Hier liegt vielleicht die Erklärung der oft beobachteten Thatsache, dass man sehr oft Symptome von Nierengries oder Nierenstein bei jüngeren Menschen antrifft, welche später im Leben an typischer Arthritis leiden.

Symptome und Verlauf.

Fast alle Verfasser, welche die Symptomatologie der Nierenconcremente besprochen haben, beschränken sich darauf, die eigentlichen Nierenkoliken zu beschreiben. Diese Koliken, welche dann entstehen, wenn grössere Concremente in den Ureter sich einpressen, dort festgekeilt und später unter grossem Schmerz durch krankhafte Contractionen weiter getrieben werden, sind überall sehr lebhaft beschrieben mit genauem Ausmalen aller Nebensymptome, wie Ekel, Erbrechen, irradiirende Neuralgien etc.

Nur ausnahmsweise findet man Andeutungen, dass diese Concremente, deren Entstehen und Wachsen doch in den meisten Fällen eine geraume Zeit in Anspruch genommen haben muss, sich lange vor dem Auftreten der Kolik durch Symptome zu erkennen geben, welche den Arzt zur rechten Zeit auf die Spur bringen können.

So erwähnt Ewald¹⁾, dass Nierenconcremente wohl symptomtenlos sein können, dass sie aber auch oft von einer Reihe dunkler, undeutlicher Symptome begleitet sind, die nicht auf eine bestimmte Ursache zurückgeführt werden können. Unter diesen Symptomen nennt er als die häufigsten Schmerz in der

1) Eulenburg's Realencyclopädie. Bd. XV. p. 229.

Lendenregion, theils continuirlich, theils in Paroxysmen auftretend, sowie auch häufigen Harndrang.

Genauere Mittheilungen finden sich in den Arbeiten einiger Kinderärzte, wie bei Henoeh¹⁾ und bei einigen englischen und amerikanischen Autoren: Sutherland²⁾, Goodhart³⁾, Dana⁴⁾, da Costa⁵⁾; endlich hat der dänische Verfasser Lange⁶⁾ werthvolle Beiträge zur Kenntniss der Symptomatologie der Harnsäurediathese gegeben.

In der Realität findet man aber eine ganze Reihe von Symptomen, welche die Lithiasis uratica von Anfang an begleiten und welche mehr oder weniger constant vorkommen, wenn die objectiven Symptome der Ablagerung von Harnsäurekrystallen in den harnleitenden Wegen bei der Untersuchung des Urins sich finden.

Die Natur und die Localisation der Symptome deuten unzweifelhaft darauf hin, dass die Niere durch die Ablagerung von diesen Krystallen gereizt wird, was sich in verschiedenen Weisen zeigt. Es ist gewiss nicht ausgeschlossen, dass Harnsäurekrystalle sich auch in der Harnblase niederschlagen können; hier finden sich aber sehr selten Verhältnisse, welche die Anhäufung der Krystalle zu einem wirklichen Concrement begünstigen, und die Harnsäureausfällung in der Blase ist daher symptomtenlos, da die Krystalle leicht durch die Harnröhre herausgespült werden; höchstens giebt sie sich durch ein leichtes Brennen in der Harnröhre zu erkennen oder durch häufigen Harndrang.

Da die Symptome sich in etwas verschiedener Weise präsentiren, je nachdem das Leiden bei Erwachsenen oder bei Kindern auftritt, werde ich im Nachstehenden versuchen, diese zwei Typen der Krankheit nach meiner Erfahrung und nach den in

1) l. c.

2) British med. journal. 1892. I. p. 856.

3) British med. journal. 1891. II. p. 251.

4) Medical Record. 1886. No. 3.

5) American journ. of med. science. 1883. p. 313 u. 1893. I. Heft.

6) Periodiske Depressionstilstande. Kopenhagen 1886 und Hospitalstidende R. 3. Bd. IX. p. 553.

der einschlägigen Literatur vorkommenden, ziemlich isolirten Mittheilungen zu schildern.

Henoch¹⁾ erwähnt, dass er bei zwei Kindern im Alter von 2—4 Jahren Paroxysmen von heftigem Schmerz gesehen hat, die von Schüttelfrost und später von Hitzegefühl begleitet waren. Die Attaquen dauerten Stunden lang, kehrten mehrere Tage nach einander zurück und endeten mit der Evacuation eines trüben, mit Uraten überladenen, eiweisshaltigen Urins; nachher war das Befinden der Kinder gut und der Harn normal mehrere Monate hindurch. Da die Schmerzattaquen von Uebelkeit und Obstipation begleitet waren, wurde die Krankheit im Anfang als Darmkolik betrachtet; erst als man die eigenthümliche Constitution des Urins beobachtete, wurde die Aufmerksamkeit auf die Nieren geleitet. Henoch hat nie die Ausscheidung von wirklichem Harnsäuregries bei Kindern beobachtet, dagegen hat er vorübergehend Albuminurie in schmerzvollen Attaquen gesehen; er erklärt den Schmerz durch den Reizzustand der Nieren, der durch die krankhaft veränderte Constitution des Urins verursacht wird, und erwähnt, dass die Krankheit durch die Anwendung von alkalischen Brunnen, wie Vichy, Wildungen und dgl. oder durch den fortgesetzten Gebrauch von doppelkohlen-saurem Natron gehoben wurde.

Kjellberg²⁾ referirt einige Fälle von Hämaturie bei Kindern, die er als durch Gries verursacht betrachtet. Ein 10jähr. Mädchen, das weder an einer scarlatinösen oder einer anderen entzündlichen Nephritis litt, zeigte recidivirende Hämaturie, welche durch Anwendung von hämostatischen Mitteln nicht sistirte.

Es wurde dann entdeckt, dass der Harn einen reichlichen Bodensatz von Harnsäurekrystallen bildete und durch Ordination von Karlsbader Wasser schwanden sowohl Harnsäureausfällung als Hämaturie, kehrten aber wieder zurück, als das Kind mit dem Gebrauch von Alkalien aufhörte. Durch eine längere Karlsbader Kur wurde das Leiden ganz gehoben.

1) l. c. p. 541.

2) Nordiskt. med. Arch. 1870. No. 28.

Bei einem 7jähr. Knaben war der Verlauf der Krankheit ganz derselbe, hier fand sich aber auch Harndrang und Brennen in der Harnröhre, so lange die Hämaturie und die Harnsäureausfällung dauerten. Kjellberg erwähnt auch einige Fälle von Albuminurie mit Niederschlag von Harnsäurekrystallen im Urin; in einem Fall wurde der Urin unmittelbar nach der Evacuation mikroskopisch untersucht; im Sediment wurden Epithelzellen, Rundzellen und Harnsäurekrystalle, aber keine Cylinder gefunden.

Auch in diesem Fall schwanden durch Behandlung mit Karlsbader Wasser erst die Harnsäurekrystalle, dann das Eiweiss aus dem Harn.

Sutherland¹⁾ hat die ausführlichste Schilderung der Symptomatologie des Harnsäuregrieses bei Kindern gegeben, doch ist seine Erklärung der Symptome gewiss unrichtig. Nach seiner Auffassung werden einige Symptome durch einen abnorm grossen Harnsäuregehalt des Blutes, andere durch Ablagerung von Krystallen und kleinen Concrementen in den Nieren verursacht. Die Beschreibung der Patienten und der Symptome ist aber klar und stimmt sehr gut mit meinem Befunde, wenigstens für einen grossen Theil dieser kleinen Patienten.

Nach Sutherland sind die Kinder gewöhnlich in geistiger Beziehung früh entwickelt, mit kleinen, ruhelosen Körpern; sie sind sehr wandelbar und nervös lebhaft, bald ausgelassen munter, bald stark deprimirt; sie schlafen nur mit Mühe ein, der Schlaf ist von kurzer Dauer und unruhig und die Patienten reden oft im Schlaf. Die Kinder essen nur wenig und zeigen ausgesprochene Antipathie gegen gewisse Nahrungsmittel; sie erkälten sich leicht und diese Erkältung giebt dann zu Schmerzattaquen Veranlassung, welche jedoch gewöhnlich nur von kurzer Dauer sind, besonders wenn man das Kind im Bett hält.

Katarrhalische Affectionen von verschiedener Art, Kopfschmerz, Intercostalneuralgie sind bei ihnen häufig, und einige von den Kindern haben unregelmässigen Herzschlag. Leber und Milz können vergrössert sein; zuweilen findet sich keine andere Klage,

1) l. c.

als über Schmerzen im Unterleibe, welche nach Umbilicus oder nach der rechten Regio iliaca localisirt werden.

Es können auch kolikartige Anfälle auftreten, wie auch Goodhart¹⁾ bemerkt hat; da die Schmerzen aber meistens zu Umbilicus localisirt werden, wird das Leiden oft verkannt. In schwereren Fällen kommen Uebelkeit, Erbrechen und auch Hämaturie vor, in den leichteren wird nur über Schmerzen geklagt. Gleichzeitig mit oder unmittelbar nach den Schmerzparoxysmen kann man Albuminurie finden und ebenfalls kann der Urin Cylinder enthalten, doch selten viele auf einmal. Zuweilen können intermittirende Hämaturie oder Albuminurie hervorgerufen werden durch das Vorhandensein von Harnsäure- oder oxalsäuren Kalkconcrementen in der Niere.

Als seltenere Symptome werden Enuresis und Schmerzen bei der Defäcation genannt.

Ich habe selbst nicht wenige Male Nierengries bei Kindern beobachtet, und von 7 dieser Fälle, 5 Knaben und 2 Mädchen, habe ich genauere Aufzeichnungen. Sie gehören nicht alle zur selben Kategorie, wie Sutherland's Patienten, da man unter ihnen auch mehr torpide, langsame, zum Theil scrophulöse Kinder findet; alle gehören Familien an, in welchen die Harnsäuremediathese entweder von Vater oder Mutter oder von beiden erblich ist; auf einige meiner Patienten passt jedoch Sutherland's Beschreibung so genau, als ob er bei Abfassung derselben jene vor Augen gehabt hätte, wie der nachfolgende Auszug aus einer der Krankengeschichten zeigen wird.

Ingrid C., 11 Jahre alt, gehört einer nervös belasteten Familie an; die Mutter hat viele Jahre ab und zu an Nierengries gelitten. Die Patientin ist sehr klein für ihr Alter, die Muskulatur ist schwach entwickelt; sie ist ausserordentlich lebhaft und agil, sehr leicht beweglich sowohl zur Freude als zur Trauer und immer geneigt zu Extremen in beiden Beziehungen; sie ist eher bleich als rothwangig, aber geneigt zu plötzlichen Fluxionen, auf welche Blässe und etwas Schläffheit folgt. Die Patientin hat nie Symptome von Scrophulose oder Rachitis

1) l. c.

dargeboten und hat, mit Ausnahme dessen, dass sie schon vor mehreren Jahren die gewöhnlichen Kinderkrankheiten durchgemacht hat, kein anderes Zeichen von Krankheit gezeigt, als dass sie häufig an Schmerzanfällen von grösserer oder geringerer Stärke und Dauer leidet. Die Schmerzen können zu jeder Tageszeit kommen; sie werden in der Umbilicalregion oder in der linken Regio hypochondrica gefühlt, aber nicht in der Nieren-gegend. Die Schmerzanfälle können mehrere Stunden dauern und können sich mehrere Tage nach einander wiederholen; in diesen Perioden ist sie blass, abgespannt, muthlos, isst nur sehr wenig, leidet an Uebelkeit, aber nicht an Erbrechen.

Im Sommer 1892 nahmen die Schmerzanfälle einen so gewaltsamen Charakter an, dass sie typische hysterische Attaquen hervorriefen, unter welchen die Patientin schrie, um sich schlug und zum Theil bewusstlos war.

Es sind niemals Ausleerungen von etwas grösseren Concrementen mit dem Urin beobachtet worden.

Der Urin ist oft gleich nach der Ausleerung untersucht worden; er ist blass, sauer und hat während und nach den Schmerzanfällen zahlreiche und besonders grosse Harnsäurekrystalle enthalten, die zum Theil zu Rosetten geordnet waren; der Urin enthält ausserdem häufig hyaline Cylinder, aber nicht in sehr grosser Anzahl. Er hat nie Urate abgesetzt in der Zeit, die vor der Untersuchung vergangen ist. Die Oeffnung ist immer natürlich gewesen, und man findet bei der Untersuchung kein objectives Symptom von dem Leiden eines Organs u. s. w.

Auch aus dieser Krankengeschichte geht hervor, dass Kinder die Schmerzen fast nie in der Nierenregion verspüren; meistens wird die Umbilicalgegend, in anderen Fällen die Regio hypochondrica sinistra oder die Seitenregion des Unterleibes als Sitz der Schmerzen genannt; sie können auch in den Schenkeln herunter- oder im Rücken hinaufstrahlen.

Es kann Strangurie vorhanden sein, namentlich klagen Knaben zuweilen über Schmerzen beim Wasserlassen.

Die Schmerzen kommen meistens ganz plötzlich und ohne nachweisliche Ursache; zuweilen erwachen die Kinder in der Nacht mit Schmerz und Geschrei. Sehr häufig ist Verstopfung

vorhanden, und dann wird gern angenommen, dass die Schmerzen das Symptom eines Darmleidens sind, oder man giebt „Würmern“ die Schuld.

Ein fast ebenso constantes Symptom wie der Schmerz ist eine plötzlich auftretende, unmotivirte Unpässlichkeit, Müdigkeit, Muthlosigkeit, die sich zu einem vollständig melancholischen Depressionszustand steigern kann und meistens die Eltern sehr beunruhigt, weil sie in keinem Verhältniss steht zu der übrigen, anscheinend ziemlich geringen Veränderung im Befinden der Kinder.

Die Mutter eines dieser Patienten, des 12jähr. Paul G., schilderte mir sein Leiden folgender Weise: „Der Knabe klagt über häufigen Harndrang und mit diesem folgt ein brennendes Gefühl. Er erwacht jede Nacht einmal, um den Harn zu lassen, klagt oft über Schmerzen um den Nabel und hat häufig Drang zu Stuhlgang. Er ist abwechselnd zu Spiel und Arbeit aufgelegt, oder zu Müdigkeit und Muthlosigkeit geneigt, welche letztere ohne sichtbare Veranlassung zu schwarzer Verzweiflung steigen kann.“

Der Urin war ganz klar, sauer und enthielt kein mit blossen Auge sichtbares Sediment. Nach der Centrifugirung fand sich am Boden des Glases eine Anzahl mittelgrosser und einige sehr grosse Agglomerate von Harnsäurekrystallen, aber keine Spur von Uraten.

Eine solche starke psychische Depression ist, was Erwachsene betrifft, von Lange¹⁾ nachgewiesen worden, der in seiner Abhandlung über diesen Gegenstand sagt, dass er zwar keine Gelegenheit gehabt hat, sie bei Kindern zu beobachten, dass er aber nach den Berichten der Patienten sehr geneigt ist zu glauben, dass auch bei Kindern sich Spuren der Krankheit zeigen können.

Bei Erwachsenen ist das Krankheitsbild mehr variirend, vielleicht weil sie besser im Stande sind, die Symptome zu beobachten und zu beschreiben. Das constanteste Symptom ist ein dumpfer Schmerz in der Lendengegend, der Lage einer oder beider Nieren entsprechend; dieser Schmerz ist das einzige

1) l. c. p. 23.

Symptom, welches in den Lehrbüchern der Pathologie als Vorläufer der eigentlichen Kolikanfälle genannt wird; er hat indessen wenig Aehnlichkeit mit der eigentlichen Nierenkolik, indem er continuirend und meistens nicht besonders intensiv ist, mehr einer Empfindlichkeit gleicht, aber nicht durch Druck auf die schmerzende Stelle vermehrt wird. Sehr oft verschlimmert sich der Schmerz, wenn der Patient längere Zeit dieselbe Stellung einnimmt, besonders wenn diese etwas gezwungen ist, z. B. bei längerer Arbeit am Schreibtisch; die Patienten fühlen dann Schmerzen, wenn sie sich aufrichten, aber zugleich haben sie beständig einen gewissen Drang, sich zu richten, die Stellung oder den Platz zu wechseln; der Schmerz hört meistens bei Wärme oder in liegender Stellung auf, stört also den Schlaf nicht.

Von den Patienten wird oft angenommen, dass der Schmerz von einer rheumatischen Lumbago herrührt und diese wird dann ganz fruchtlos behandelt, ja oft wird eine Verschlimmerung hervorgerufen durch Massage, warme und russische Bäder etc. Diese Behandlung ist um so nachtheiliger, als Dampfbäder und langwierige warme Bäder nach Horbaczewski¹⁾ die Harnsäurebildung vermehren und also gerade die Chancen des Patienten verschlimmern.

Die Lendenschmerzen können in verschiedener Richtung irradiiren, theils in Regio hypochondrica sinistra, wo sie häufig Veranlassung dazu geben, dass man die Krankheit mit einem Ventrikelleiden verwechselt, besonders bei jüngeren Frauen mit *Ulcus simplex ventriculi*, theils irradiiren die Schmerzen den Rücken hinauf, zwischen beide Schulterblätter und in selteneren Fällen in die Arme. Sehr oft strahlen die Schmerzen in den einen oder in beide Schenkeln hinunter, wo sie so stark und anhaltend auftreten, dass sie Ischias simuliren. Von diesem Leiden unterscheiden sie sich jedoch dadurch, dass sie immer der äusseren und vorderen Fläche des Schenkels entlang gehen und nahezu der Verbreitung des *Nervus cutaneus externus* zu folgen scheinen. Die Schmerzen gehen daher nur bis zum Knie, und

1) l. c. p. 41.

man findet längs der hinteren Fläche des Schenkels weder empfindliche Punkte, noch Schmerz, ebenso wie die Partie vom Knie abwärts frei ist.

Verschiedene Verfasser haben erwähnt, dass Irritation der Niere durch Nierengries verschiedene Neuralgien, Migräne, stenocardische Attaquen, Asthma u. s. w. hervorrufen kann; dies bespricht Da Costa¹⁾ mit Bezug auf Harnsäuregries; Cantani²⁾ und Kisch³⁾ erwähnen dasselbe als Symptom der Ausfällung von kleeurem Kalk.

Ich selbst habe nur bei einem einzigen weiblichen Patienten Anfälle von Oppression, Herzklopfen und Athemnoth zu Ohnmachten steigend beobachtet, ohne dass bei der Untersuchung des Herzens oder anderer Organe eine Erklärung dafür zu finden und ohne dass irgend ein Leiden vorhanden war, welches diese Anfälle erklären konnte, ausgenommen eine von beiden Eltern ererbte und wohl constatirte Harnsäurediathese mit Symptomen von Nierengries; aber ich werde selbstverständlich aus dieser einen Beobachtung keinen weiteren Schluss ziehen, da dieselbe auch wohl auf andere Weise gedeutet werden könnte.

Man sieht nicht selten Obstipation bei diesen Patienten was auch wohl als ein nervöses Symptom betrachtet werden muss. Bei einer jüngeren Dame, die in einer Reihe von Jahren an einer hartnäckigen Obstipation gelitten hatte, gegen welche eine Reihe starker Abführungsmittel und Brunnenkuren (Marienbad) vergebens in's Feuer geführt waren, brachte eine gegen die vorhandene Harnsäureausfällung gerichtete Behandlung sehr schnell normale Darmfunction zuwege, und diese hat sich später über 2 Jahre normal gehalten unter fortgesetztem Gebrauch kleiner Dosen von doppelkohlensäurem Natron.

Lange⁴⁾ hat darauf aufmerksam gemacht, dass als Folge der Harnsäureausfällung ein ausgebreitetes und lange anhaltendes Hautjucken entstehen kann; dies Symptom wird auch von Da

1) l. c.

2) Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten 1880. Bd. 2.

3) Berl. klin. Wochenschrift. 1892. p. 317.

4) Hospitalstidende. R. 3. B. IX. p. 553.

Costa¹⁾ besprochen; in den von Lange referirten 4 Fällen war das Resultat einer gegen die Harnsäurediathese gerichteten Behandlung sehr augenscheinlich, indem das Jucken aufhörte, wenn die Patienten anhaltend Alkalien gebrauchten, aber wiederkehrte, wenn sie einige Zeit mit der Behandlung innehielten.

Lange²⁾ hat ausserdem eine Reihe Beobachtungen gesammelt, welche zeigen, dass die Harnsäurediathese im Stande ist, eine eigenthümliche Psychopathie hervorzubringen, welche sich durch periodische Depression zeigt ohne Beimischung von hallucinatorischen Elementen; die Patienten verlieren nicht die Fähigkeit, ihren Zustand correct als rein krankhaft aufzufassen, aber sie sind doch vollständig ausser Stande, die Unlust und den Widerwillen gegen Alle und Alles abzuschütteln, die ihnen das Leben so peinlich machen. Gleichzeitig mit der Depression findet man gewöhnlich Müdigkeit, etwas Schlaflosigkeit und Abmagerung.

Unter meinen erwachsenen Patienten habe ich nur in einem Falle ein Krankheitsbild beobachtet, welches dem von Lange aufgestellten genau entspricht, und in diesem Falle handelte es sich um einen Patienten mit schwachen arthritischen Symptomen, aber ohne Zeichen von Nierengries; leichtere Symptome von periodischer Depression habe ich in 3 Fällen von Harnsäureauskrystallisation in der Niere gesehen; bei dem einen dieser Patienten kam es sogar zu ziemlich starken Schmerzanfällen, dieselben erreichten jedoch nicht das klassische Bild der Nierenkolik.

Ausserdem wird man fast immer in Verbindung mit den oft langwierigen Schmerzempfindungen, welche die Griesbildung charakterisiren, eine gewisse Niedergeschlagenheit finden; aber diese Verstimmtheit erreicht selten einen so hohen Grad, dass sie ganz unmotivirt durch das vorhandene Leiden scheint und also in das Gebiet der Psychopathie hineinstreift.

Der objective Fund bei diesem Leiden ist, wie schon früher

1) l. c.

2) Periodiske Depressionstilstande etc. Kopenhagen 1886.

erwähnt, Ausfällung von Harnsäurekrystallen aus dem Urin unmittelbar nachdem er gelassen, oder sogar vor der Evacuation.

Mygge¹⁾ hat eine sehr gute und charakteristische Beschreibung des Urins solcher Patienten gegeben, wenn er für 24 Stunden gesammelt wird. „Für diesen Urin ist es charakteristisch, dass er nur ganz ausnahmsweise trübe wird, aber dass er dagegen, abgesehen vom krystallischen Sediment und reichlichen Schleimwolken, die schnell auf den Grund gehen, auffallend klar ist und sich in der Regel klar hält, selbst wenn er tage-, ja sogar wochenlang unter Bedingungen stehen bleibt, welche als günstig für das Eintreten der alkalischen Gährung angesehen werden. Wenn man die Urinmenge für 24 Stunden in einem Uringlas sammelt und den am Boden des Glases stehenden Theil in ein Spitzglas giesst, so bildet sich in kurzer Zeit auf dem Boden eine compacte Schicht Harnsäurekrystalle von ein paar Millimeter bis 1½ Ctm. Dicke; darüber sieht man meistens eine bedeutende Schleimwolke, welche mit glänzenden minimalen Harnsäurekrystallen durchwebt ist, die auch zuweilen einen diamantstaubähnlichen Belag an der Wand des Glases bilden; der über der Schleimwolke stehende Urin ist dagegen in der Regel vollständig klar und oft auffallend hell.“

Indessen muss man den Urin am liebsten untersuchen gleich nachdem er entleert worden ist, damit kein Zweifel darüber sein kann, dass die Harnsäureausfällung ein primäres Phänomen ist und nicht durch eine secundäre Spaltung von ausgefälltem Quadriurat verursacht ist; man muss daher den Patienten den Urin am liebsten in Gegenwart des Arztes quittiren lassen oder, wo andere Rücksichten das unausführbar machen, ihn so bald wie möglich nach der Ausleerung bekommen. Da der Morgenurin immer die grösste Neigung zur Bildung von Harnsäurekrystallen hat, habe ich meistens eine Probe von diesem verlangt. Der Urin wird in ein Spitzglas gegossen und kann nach Verlauf von 15—20 Minuten untersucht werden. Nachdem ich Gärtner's Centrifuge zur Verfügung bekommen, habe ich den Urin gern 5—10 Minuten in einem Spitzglase stehen lassen,

1) l. c. p. 3.

dann die oberste Schicht vorsichtig abgossen und den tiefer liegenden Theil des Urins centrifugirt. Wenn man dann in dem centrifugirten Bodensatz grosse oder sehr zahlreiche Harnsäurekrystalle mit Rundzellen, Epithelien von der Niere oder sogar mit Cylindern vermischt findet, so ist man berechtigt, die vorhandenen Symptome, wie Lendenschmerzen, ausstrahlende Neuralgien, Depression etc., als durch eine beginnende Griesbildung in den Nieren hervorgerufen zu erklären.

Wenn man nicht sogleich Harnsäureausfällung findet, wird es richtig sein, wenn man, wie Roberts empfiehlt, den Urin in der Wärme (ca. 20° C.) stehen lässt, um zu beobachten, ob im Laufe weniger Stunden eine Ausfällung von Krystallen stattfindet; wenn dies geschieht, muss dem Urin doch eine abnorme Neigung zur Auskrystallisation zugeschrieben werden, und diese wird dann bei einer zufälligen Vermehrung der Harnsäureproduction Veranlassung zur Ausfällung in der Niere werden können. Wenn dagegen erst eine Schicht amorphen Quadriurats gebildet ist, kann man nichts schliessen aus dem Umstande, dass man gemischt mit demselben mehr oder weniger Krystalle von Harnsäure findet; denn diese können gebildet sein durch die Zersetzung, welche normal vor sich geht, wenn das Urinsediment eine Zeit lang steht.

Bei der Untersuchung von Urinproben muss man stets erinnern, dass der Säuregrad des Urins, der eine so grosse Rolle für die Ausfällung spielt, von vielen verschiedenen Umständen beeinflusst wird; nach dem Fasten ist der Urin saurer, nach der Mahlzeit mehr neutral oder sogar alkalisch; endlich kann der Genuss alkalischer Nahrungs- oder Heilmittel die Untersuchung fruchtlos machen.

Roberts¹⁾, der sorgfältige Untersuchungen hierüber angestellt hat, fand, dass der Urin eines gesunden Mannes am stärksten sauer war und procentweise die grösste Menge Harnsäure enthielt am Morgen nach 14—16stündigem Fasten; wie früher erwähnt, muss die Untersuchung darum am liebsten mit dem Morgenurin vorgenommen werden.

1) Edinburgh med. journal. 1860. p. 877.

Es kann kaum ein Zweifel darüber sein, dass Lendenschmerzen, Neuralgien u. s. w. Symptome eines Irritationszustandes der Niere sind und dadurch hervorgerufen werden, dass die Harnsäureablagerungen als *Corpus alienum* wirken. In seiner Abhandlung von den Depressionszuständen, welche durch die Harnsäurediathese hervorgerufen werden, kommt Lange zu dem Resultat, dass diese nicht als auf reflectorischem Wege hervorgerufen gedacht werden können, sondern darauf beruhen müssen, dass ein Ueberschuss von Harnsäure im Blut circulirt, also geradezu ein Ausdruck für eine Diathese sind.

Dieser Erklärung kann ich mich jedoch nicht anschliessen; es ist schon oben gezeigt, dass sich bei manchen Krankheiten ein Ueberschuss von Harnsäure im Blut findet, ohne dass dadurch Depressionszustände hervorgerufen werden; weiter hat Roberts durch seine Untersuchungen gezeigt, dass Harnsäureausfällung stattfinden kann, ohne dass der Urin und also wahrscheinlich das Blut einen Ueberschuss von Harnsäure enthält, und dasselbe Resultat haben meine eigenen Untersuchungen ergeben (s. S. 93); endlich haben verschiedene Verfasser, so z. B. Cantani¹⁾ und Kisch²⁾ als charakteristisch für Ausfällung von kleeurem Kalk in den Nieren eine Reihe Symptome beschrieben, die der oben beschriebenen Symptomengruppe sehr ähnlich sind, nämlich: Abmagerung, Muskelschwäche, Lendenschmerzen, Harndrang, Depression etc., endlich in weiter gehenden Fällen Nierenkolik.

Wie man sieht, sind viele Symptome der beiden Leiden so congruent, dass man gezwungen ist, eine gemeinsame Ursache derselben anzunehmen, und diese kann kaum eine andere sein, als eine durch die Ausfällung der Krystalle hervorgerufene Irritation der Niere, welche auf reflectorischem, d. h. unbekanntem Wege die übrigen Symptome mitführt.

Der Verlauf der Krankheit ist in vielen Fällen ungemein chronisch; ich habe Patienten gesehen, welche 20—30 Jahre die oben beschriebenen Symptome gezeigt haben, ohne dass es

1) Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten 1880.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 317.

jemals zu wirklicher Nierenkolik oder anderen schweren Symptomen kam; dagegen ist es selten, dass das Leiden ganz gehoben wird, so dass der Patient in seiner Lebensweise und Diät fernerhin keine Rücksicht auf dasselbe zu nehmen braucht.

Da der Zweck dieser Arbeit ist, nur die Pathologie der geringeren Grade der Harnsäureconcremente zu schildern, die oft der Aufmerksamkeit der Aerzte entgehen oder die als ganz andere Leiden behandelt werden, will ich nicht die Schilderungen der Nierenkolik wiederholen, die fast gleichlautend in allen Pathologien zu finden sind und denen ich nichts hinzuzufügen habe, und ebensowenig werde ich mich mit den Symptomen beschäftigen, welche das Vorhandensein grösserer Concremente in Pelvis oder anderen Theilen der Harnwege hervorrufen kann.

Die Diagnose

der früheren oder milderen Entwicklungsstufen von Lithiasis renalis uratica geht aus dem Vorstehenden hervor. Die Krankheit kann verwechselt werden mit Ulcus simplex ventriculi, Lumbago, Ischias und mit Nervenleiden verschiedener Art; sie wird bei Kindern oft für Darmkolik angesehen, aber eine sorgfältige Zusammenstellung aller subjectiven und objectiven Symptome zusammengehalten mit den Resultaten der Urinuntersuchung wird den Arzt auf die rechte Spur leiten.

Die Behandlung

hat 3 Ziele: 1. Die Reaction und die chemische Zusammensetzung des Urins so zu beeinflussen, dass die vorhandene Neigung zur Ausfällung von Harnsäure vermindert wird; 2. in solchen Fällen, in welchen man Veranlassung hat, eine vermehrte Harnsäureproduction anzunehmen, diese zu vermindern zu suchen; 3. sich zu bestreben, die schon gebildeten Concremente in den Nieren zu entfernen oder wieder aufzulösen.

Diese Ziele hat man theils durch Ordnung der Lebensweise und Diät, theils durch Anwendung verschiedener Heilmittel zu erreichen gesucht.

Verschiedene Verfasser, die sich mit diesem Gegenstand

beschäftigt haben, haben aus ihren Theorien von der Harnsäurebildung gewisse Formen der Diät construirt, welche dazu nützlich sein sollten, jene Production zu vermindern. So hat Cantani¹⁾ eine einseitige Ernährung durch Fleisch, eine Art Banting-Kur, empfohlen, Haig²⁾ die Ernährung durch überwiegend vegetabilische Kost, Ebstein³⁾ dieselbe Diät, die er Patienten mit Fettsucht oder Gicht empfiehlt. Da es nun durch Versuche von Stadthagen, Bleibtreu und Schultze, sowie von Hirschfeld (siehe S. 17) nachgewiesen ist, dass die Harnsäurebildung nicht in wesentlichem Grade durch rein vegetabilische Ernährung vermindert wird, und dass sie bei ausschliesslicher Fleischnahrung etwas grösser wird als bei gewöhnlicher gemischter Kost, ist kein Grund vorhanden, den Patienten den überaus unangenehmen Zwang aufzuerlegen, den eine unerschütterlich geordnete Diät mit sich bringt; man kann sie bei gewöhnlicher gemischter Kost leben lassen, doch soll man sie vor Uebertreibung sowohl in der einen, als in der anderen Richtung warnen. Auch die statistischen Zusammenstellungen sprechen dafür, dass eine Diät, die allzu arm an Eiweissstoffen ist, vielmehr die Bildung von Harnsäureconcrementen begünstigt; Roberts hat darauf hingewiesen, dass diese häufig bei armen, schlecht ernährten Kindern und Landarbeitern gefunden werden, ebenso wie bei den Hindus, während andere Verfasser selbst unter langwierigem Fasten Harnsäureausfällungen gesehen haben. So theilt Senator⁴⁾ mit, dass der Urin des Hungerkünstlers Cetti nach 7 tägigem Fasten Krystalle von harnsaurem Ammoniak in Stechapfelform enthielt, die gross genug waren, ein starkes Brennen in der Harnröhre hervorzurufen.

Dagegen muss man die äusserste Mässigkeit in Bezug auf alle alkoholischen Getränke anrathen; Alkohol ist schädlich sowohl dadurch, dass er die Harnsäureproduction vermehrt, als durch seine Einwirkung auf das Nierengewebe, welches schon vorher durch Ablagerung von Harnsäurekrystallen irritirt wird.

1) l. c.

2) l. c.

3) l. c.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1887. p. 427.

Zur Diät muss auch gerechnet werden, ob man die Patienten viel oder wenig trinken lassen soll. Es ist wohl zweifelhaft, ob es wünschenswerth ist, den Urin allzu wasserhaltig zu machen, so lange er seine physiologische Reaction behält, da das Quadriurat schneller in Wasser decomponirt wird als im normalen Urin; indessen wird ein stärkerer Urinstrom durch die Nierenkanälchen und Pelvis Nutzen thun durch das Ausspülen der kleinen Concremente, und wenn man gleichzeitig Sorge dafür trägt, dass der Urin neutral oder schwach alkalisch wird, entsteht keine Gefahr für Ausfällung von Harnsäurekrystallen; es kann daher sehr empfehlenswerth sein, den Patienten zu verordnen, dass sie als tägliches Getränk das eine oder andere alkalische Wasser trinken, hierzu kann Fachinger-, Wildunger- oder Vichywasser sehr wohl angewendet werden. Die Harnsäureproduction scheint nach Ebstein's¹⁾ Versuchen nicht wesentlich von der dem Körper zugeführten Flüssigkeitsmenge beeinflusst zu werden; seine Versuche sind wohl nicht ganz zuverlässig, da sie nach der Heintz'schen Methode ausgeführt sind, aber Schönborn²⁾ hat mit einer zuverlässigeren Methode dasselbe gefunden.

Eine sitzende Lebensweise muss natürlich mit Rücksicht auf das Allgemeinbefinden widerrathen werden; indessen muss man erinnern, dass es, so lange die übrigen Bedingungen für Ausfällung von Harnsäure vorhanden sind, unzweckmässig ist, die Harnsäureproduction zu vermehren, und dass dies eine sichere Folge jeder starken, anhaltenden Muskelwirksamkeit ist (siehe S. 94). Es ist daher nicht selten, dass Patienten, welche ihre krankhafte Anlage nicht gefühlt haben, oder deren unklare Empfindungen sie nicht dazu gebracht haben, den Arzt um Rath zu fragen, von starker Körperbewegung Nutzen zu haben glauben und daher anfangen zu gymnasticiren, Rad zu fahren oder dergleichen. Dann werden sehr schnell Lendenschmerzen, Neuralgien etc. auftreten, und wenn diese

1) l. c. p. 255.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 44. p. 529. s. Hirsch-Virchow's Jahresbericht 1891. p. 171.

Symptome nun für ein rheumatisches Muskelleiden angesehen und mit Massage und Dampfbädern behandelt werden, welche wieder die Harnsäureproduction steigern, kann das Leiden sich lange hinziehen und einen ernstlichen Character annehmen.

Dagegen ist gegen jede vernünftige Art der Körperbewegung durchaus nichts einzuwenden, sobald die Löslichkeit der Harnsäure im Urin in solcher Weise verändert ist, dass eine grössere Menge ausgeschieden werden kann, ohne ausgefällt zu werden.

Da der Säuregrad des Urins eine so wesentliche Rolle bei der Pathogenese der Harnsäureconcremente spielt, muss man bei der Ordnung des Regimes der Patienten auch dieses Verhältniss vor Augen haben. Sowohl ältere wie neuere Verfasser haben gezeigt, dass der Urin nach längerem Fasten stärker sauer und mehr concentrirt ist als nach der Mahlzeit; hieraus folgt als diätetische Regel, dass die Patienten sich nicht mit wenigen und reichlichen Mahlzeiten begnügen dürfen, sondern dass man die tägliche Nahrung auf verschiedene Mahlzeiten vertheilen muss: Roberts hat besonders Grund gehabt dies einzuprägen, da man in England meistens nur 3 Mahlzeiten hat, so dass vom Mittagessen bis zur nächsten Mahlzeit 12 Stunden und mehr vergehen können; aber auch bei uns kann es gut sein, den Patienten aufzuerlegen, dass sie nicht zu viele Stunden zwischen den einzelnen Mahlzeiten vergehen lassen.

Endlich muss man bei der Diät erinnern, dass Chlornatrium zu den Stoffen gehört, die dazu beitragen, das Quadriurat in Lösung zu halten; unsere Patienten werden also gut thun, sich an einen reichlichen Gebrauch von Salz zu gewöhnen, welches schnell wieder mit dem Urin ausgeschieden wird.

Als eigentlich medicamentelle Behandlung ist von Alters her die Anwendung von Alkalien verordnet worden und mit Recht; die Wirkung der Alkalien, unter welchen das doppelkohlensäure Natron das populärste ist, beruht darauf, dass sie den Urin neutral oder schwach alkalisch machen; man wird gut thun, seine Patienten zu instruiren, dass sie die Wirkung des Mittels mit dem Lakmuspapier controliren und dafür sorgen, dass namentlich der Morgenurin neutral oder schwach alkalisch

ist; es ist daher nach Roberts' Rath auch practisch, zur Bettzeit Sodapulver zu nehmen, um dem Einfluss entgegenzuwirken den die längere Fastenzeit auf die Reaction des Urins hat.

Salkowski und Spilker¹⁾ haben untersucht, ob eine mittelgrosse Menge von Alkalien Einfluss auf die Harnsäureproduction hat. Sie fanden, dass ein gesunder Mann eine tägliche Dosis von 10—15—20—25 Grm. essigsauerm Natron ohne Beschwerde vertrug; es wurde im Urin als kohlen-saures Natron ausgeschieden. Während die tägliche Harnsäureausscheidung vor der Anwendung des Mittels 0,722—1,0708, im Durchschnitt also 0,8218 Grm., war, sank die Ausscheidung etwas bei Anwendung mässiger Mengen von essigsauerm Natron, war einen Tag nur 0,5925 Grm. und variierte sonst zwischen 0,605 und 0,906 (bei täglicher Einnahme von 25 Grm. essigsauerm Natron); die durchschnittliche Harnsäureausscheidung war bei Gebrauch von essigsauerm Natron 0,6923 Grm. täglich, also eine kleine Verminderung.

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht, dass Spilker eine bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung sah, als er einem mittelgrossen Hunde 13—16 Grm. essigsaueren Natron täglich gab. Dies muss indessen nach Horbaczewski²⁾ dadurch erklärt werden, dass man durch Einführung so grosser Mengen von Alkalien in die Gedärme des Hundes in dem folliculären Apparat einen entzündungsartigen Zustand hervorruft, der von reichlicher Neubildung von Leukocyten begleitet ist.

Es geht aus allem hier Angeführten hervor, dass die Alkalien die chemische Constitution des Harns in einer günstigen Weise verändern, und dass sie ausserdem die Harnsäureproduction etwas zu verringern scheinen, wenn man die Grösse der Eingabe nicht in ganz thörichter Weise übertreibt.

Ganz wie die kohlen-sauren und essigsaueren Alkalien wirken auch die verschiedenen Brunnen; Fachinger-, Vichy-, Wildunger-Wasser werden gewöhnlich zu Brunnenkuren verwendet;

1) Virchow's Archiv. Bd. 117. p. 570.

2) l. c. p. 50.

specielle Vorzüge kommen dem einen Brunnen nicht mehr als dem andern zu; ihre Wirksamkeit steht im Verhältniss zu ihrem Gesamtgehalt an Alkalien und zu der Quantität des betreffenden Wassers, welche der Patient ohne Verdauungsbeschwerden vertragen kann.

Da der Harnsäuregehalt des Blutes und des Urins zu der Bildung und dem Verfall der Leukocyten in directem Verhältniss steht, wird man bei gesteigerter Harnsäureproduction Ursache haben, solche Mittel zu verordnen, welche die Menge der Leukocyten verringern. In dieser Absicht kann man Chinin und die speciell von Laache¹⁾ so warm empfohlenen Arsenikpräparate verschreiben.

Es ist in der privaten Praxis sehr schwierig, den Urin der Patienten für 24 Stunden sammeln zu lassen, besonders wenn dies eine längere Zeit hindurch geschehen soll; es ist mir daher nicht gelungen, eine grössere Menge von Untersuchungen des Harns nach Einnehmen von diesen Arzneimitteln zu erhalten. Bei mehreren Kindern, bei denen die Symptome, wie auch die Zählung der Blutkörperchen zur Annahme einer gesteigerten Harnsäureproduction berechtigten und bei welchen unzweifelhafte Symptome einer durch die Harnsäureablagerung verursachten Nierenirritation vorlagen, habe ich die Medication mit Arsenik- und Eisenpräparaten versucht, und es ist mir aufgefallen, dass die Patienten, die vorher an immer wieder recidivirenden Attacken von Schmerzen etc. litten, ein viel besseres Aussehen erhielten und monatelange freie Perioden verbringen konnten, selbst wenn sie nach einiger Zeit nachlässig im Gebrauch der Alkalien wurden.

Eine genauere Untersuchung dieser Frage hoffe ich später durchführen zu können; man muss doch erinnern, das Befinden der Patienten während des Arsengebrauchs genau zu überwachen; Rasch¹⁾ hat neulich die Aufmerksamkeit der Aerzte

1) Die Anämie, Christiania 1883 und Verb. des X. internat. Congr. Berlin 1891. Bd. II. Abth. V. p. 152.

2) Bibliothek f. Läger 1892. H. 8.

darauf gelenkt, dass die uncontrolirte und unbegrenzte Anwendung von Arsen als Arzneimittel grosse Gefahren bergen kann.

So lange die Concremente von kaum makroskopischer Grösse oder doch nicht zu voluminös sind, um mit Leichtigkeit den Ureter zu passiren, wird die oben skizzirte Behandlung genügen. Ganz anders ist die Sachlage, wenn die Concremente so gross geworden, dass sie nur mühsam und mit heftigen Schmerzen die Ureteren passiren können oder vielleicht im Nierenbecken liegen bleiben. Hier wäre es nöthig, Arzneimittel in Anwendung zu bringen, welche die schon gebildeten grösseren Concremente wieder aufzulösen die Kraft hätten. Zu diesem Zweck sind denn auch eine Unzahl von Mitteln in Vorschlag gebracht worden — so viele, dass schon dadurch der Verdacht erregt wird, dass man sich auf keines von ihnen verlassen kann.

Die grösste Heilwirkung gehört wohl den Lithionverbindungen, dem kohlensauren, citronensauren, essigsäuren, benzoesauren und salicylsauren Lithion; doch ist dabei zu erinnern, dass diese Verbindungen nicht in grossen Eingaben vertragen werden und dass sogar die Anwendung von kleineren Dosen, längere Zeit hindurch fortgesetzt, Verdauungsstörungen hervorrufen kann.

Man hat die Lithionsalze empfohlen, weil das harnsaure Lithion in Wasser leichter löslich ist, als die übrigen Verbindungen der Harnsäure; ferner sind die borcitronensaure Magnesia und der Boracitsalmiak in Vorschlag gebracht, welche aber keinen Vorzug vor den Lithionsalzen zu haben scheinen; das neueste Mittel ist endlich die organische Base — das Piperazin.

Den Beweis für die Anwendbarkeit dieser Arzneimittel hat man in der Regel in der Weise geführt, dass man Harnsäure und das zu prüfende Arzneimittel mit Wasser gemischt und die Löslichkeit der gebildeten Harnsäureverbindung untersucht hat. Bei dieser Untersuchung hat man jedoch ganz übersehen, dass in den Nieren ganz andere Verhältnisse vorwalten; hier werden die im Blut enthaltenen alkalischen Salze mit Harnsäure und den anderen sauren Bestandtheilen des Harns zusammen aus-

geschieden, die Alkalien werden mit diesen Säuren in Verbindung gehen und sind somit ausser Stand gesetzt, auf die in der Regel sehr resistenten Calculi eine lösende Wirkung auszuüben.

Als das Piperazin als ein vielversprechendes Arzneimittel von Biesenthal und Schmidt¹⁾ in die Heilmittellehre eingeführt wurde, war es auch nur ausserhalb des Organismus als harnsäurelösendes Mittel geprüft; es wurde so warm empfohlen, weil das harnsaure Piperazin sich in 50 Theilen Wasser löste, während zur Auflösung des harnsauren Lithions 368 Theile Wasser nöthig sind. Das Piperazin wurde in einem grossen Massstabe angewendet, bis Mendelsohn²⁾ nachwies, dass der Urin von Patienten, welche einige Tage hindurch die gewöhnliche Tagesdosis von Piperazin eingenommen hatten, ganz unfähig war, auch nur ganz kleine Harnsäureconcremente aufzulösen, und dass die harnsäurelösende Fähigkeit des Piperazins schwand, sobald man die Lösung des Mittels in Wasser mit Urin vermischte; so war eine Mischung von 1 Theil Piperazin mit 40 Theilen Wasser und 60 Theilen Urin ganz unwirksam.

Auf die Harnsäureproduction übt das Piperazin gar keine Wirkung. Ebstein und Sprague³⁾ haben es in Eingaben von 1—2—3 Grm. täglich verordnet; während dessen war der Urin der Versuchsindividuen bald neutral, bald schwach alkalisch, die Harnsäureausscheidung war ungefähr normal, doch eher grösser als vor Anwendung des Piperazins. Da die Versuchsperson nie Symptome von Harnsäureconcrementen dargeboten und das Piperazin also nicht in den Nieren abgelagerte Harnsäure hatte in Lösung bringen können, muss diese Steigerung, die übrigens nicht bedeutend war, durch den Einfluss des Piperazins auf den Stoffwechsel hergeführt sein.

Meine Versuche an mir selbst scheinen zu zeigen, dass die gewöhnliche Tagesdosis von 1 Grm. Piperazin auf die ausge-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1891. p. 1214.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 384.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1891. p. 341.

schiedene Harnsäuremenge keinen Einfluss hat, während es in derselben Weise wie die unorganischen Basen den Harn neutral oder schwach alkalisch machen kann. Das Piperazin wurde vom 7.—10. Februar 1892 genommen und die Harnsäuremenge nach Fokker-Salkowski bestimmt:

Harn vom 7. (starke Körperübung)	0,981
„ „ 8.	0,739
„ „ 9.	0,628
„ „ 10.	0,547

Ganz wie bei einer entsprechenden Untersuchung des Harns von Normaltagen ohne Piperazingebrauch gefunden wurde:

14. Februar (starke Körperübung)	1,089
16. „	0,552
17. „	0,621
18. „	0,450

Das Piperazin scheint somit ganz in derselben Weise wie die Alkalien zu wirken, nämlich durch Aenderung der Reaction des Harns; da es jedoch nicht von allen Patienten vertragen wird und an Wirkung das billige und unschädliche doppelkohlensaure Natron nicht übertrifft, giebt es keine Ursache, das erstgenannte kostspielige Arzneimittel vorzuziehen.

Glycerin wurde ehemals sehr als Lösungsmittel der Harnsteine empfohlen; Colasanti¹⁾ fand, dass Glycerin bei erhöhter Temperatur Harnsäure löst in der Proportion 0,74—100 Theile Glycerin, da sich die Harnsäure aber wieder aus dieser Lösung ausfällt bei Zusatz von Säuren, Alkalien oder Wasser, ist es wohl zweifelhaft, ob von diesem Mittel etwas zu erwarten ist. Glycerin ist doch vor Kurzem wieder von Hermann²⁾ empfohlen, der Erfolg davon gesehen haben will; er gab Erwachsenen 50—100 Cbctm. Glycerin in ebenso viel Wasser gelöst 2 bis

1) Moleschott, *Unters. z. Naturl. S. Hirsch-Virchow's Jahresb.* 1883. I. p. 126.

2) *Semaine méd.* 10. Dec. 1892.

3 mal täglich. Einige Stunden nachdem das Glycerin eingenommen war, traten in der Nierengegend Schmerzen auf, die sich bis zu wirklicher Nierenkolik steigern konnten und zur Ausleerung von Gries oder Steinen führten. Bei Gesunden verursachte die Behandlung keine Schmerzen.

Es muss jedoch bei Anwendung von Glycerin erinnert werden, dass es gewöhnlich so grosse Menge Säure (Schwefelsäure) enthält, dass es schädlich sein kann; man muss sich daher eines reinen Präparates versichern.

Die beste Wirkung wird jedoch wahrscheinlich von einer kurmässigen Anwendung der Mineralwässer zu erwarten sein.

Fürst¹⁾ hat neulich eine vergleichende Untersuchung angestellt über die harnsäurelösende Wirkung der verschiedenen Brunnen; diese instructiven Versuche wurden folgendermassen ausgeführt:

Ein gesundes Individuum trank 100 Cbctm. von dem Brunnen, dessen Wirkung untersucht werden sollte, und der von ihm entleerte Urin wurde dann in der Weise untersucht, dass 0,5 Grm. trockener Harnsäure in 200 Cbctm. Urin gebracht und bei 37° C. in 15—20 Minuten digerirt wurde. Danach wurde die Harnsäure wieder abfiltrirt, getrocknet und sorgfältig gewogen; als Resultat ergab sich:

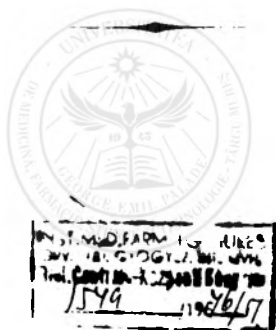
Normaler Urin	schied Harnsäure aus,
Urin nach Gebrauch von Assmannshauser Br.	„ „ „
„ „ „ „ Wiesbadener Kochbr.	„ „ „
„ „ „ „ Salzschlirfer Bonifacius- quelle	„ „ „
„ „ „ „ Fachingerbr.	nahm 0,043 Grm. Harnsäure auf,
„ „ „ „ Vichybr.	„ 0,025 „ „ „
„ „ „ „ Wildungenbr.	„ 0,024 „ „ „

Nach dieser Untersuchung scheint also das Fachingerwasser am wirksamsten zu sein. Uebrigens folgert Fürst aus seinen Versuchen, dass die harnsäurelösende Wirkung eines Brunnen von seinem Gesamtgehalt an kohlensauren Alkalien bedingt

1) Deutsche Medicinalzeit. 1893. Januar.

sei, ohne dass die Natronsalze vor den Verbindungen mit Kali oder Kalk specielle Vorzüge zu haben scheinen.

Ist die Kur in Wildungen oder bei einem der andern Brunnen, die sonst in dieser Krankheit mit Erfolg angewendet werden, ausser Stande, den Patienten von den Concrementen zu befreien, die die Nierenkoliken hervorrufen oder durch ihr Vorhandensein im Nierenbecken dauernd Schmerz und Irritation veranlassen und gefährliche Leiden verursachen können, hat man nur die Wahl, sich auf die Linderung des Zustandes durch Anwendung von schmerzstillenden Mitteln zu beschränken oder die Hülfe der Chirurgie herbeizuziehen.





Fizi

04:1