Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Jena.

Entstehung und Wesen der Gicht.¹⁾

Von **H. Kionka.**

M. H.! Im Folgenden will ich in Kürze über die Ergebnisse von Untersuchungen berichten, welche im hiesigen Institut angestellt wurden, und die ausführlich an anderer Stelle²⁾ wiedergegeben werden sollen.

In früheren Untersuchungen an Hühnern konnte ich

1) Vortrag, gehalten in der Sitzung der Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Gesellschaft in Jena am 7. Juli 1905. — 2) Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie Bd. 2, S. 1—52.

zeigen, daß es möglich ist, durch ausschließliche Fleischfütterung bei diesen Tieren das Krankheitsbild der echten Vogelgicht mit Harnsäureablagerungen in den Nieren- und Harnwegen, auf den serösen Häuten und unter Umständen auch an den Gelenken hervorzurufen. Da aber bekanntlich die Rolle, welche die Harnsäure im Organismus der Vögel und Reptilien spielt, eine ganz andere ist als im Körper der Säugetiere, so war es wünschenswert, die Wirkungen ausschließlicher Fleischfütterung auch am Organismus der Säugetiere zu studieren. Daß eine solche Ernährungsweise selbst für die wesentlich carnivoren Hunde nicht gleichgültig sei, hat vor einigen Jahren schon Pflüger¹⁾ gezeigt, welcher bei seinen Versuchstieren regelmäßig das Auftreten von Durchfällen sah. Auch Kochmann²⁾ fand in einer im hiesigen Institut angestellten Untersuchung, daß bei Hunden, welche wochenlang ausschließlich mit fettarmem Fleische ernährt wurden, bestimmte, pathologische Veränderungen in Leber und Nieren auftraten. Diese Veränderungen bestanden in trüber Schwellung und beginnender Nekrose der Leberzellen und in nekrotischen Prozessen in den Nieren.

Wenn derartige Schädigungen schon bei Carnivoren durch ausschließliche Ernährung mit Fleisch hervorgerufen werden, so war zu vermuten, daß noch gröbere Veränderungen in Erscheinung treten würden nach Anwendung dieser Ernährungsweise bei Pflanzenfressern. Zunächst versuchte ich daher die Fleischfütterung bei Kaninchen. Jedoch kam ich dabei nicht zu einwandfreien Resultaten. Wohl nahmen Kaninchen ziemlich leicht die ungewohnte Nahrung, aber der für zellulosereiche Pflanzenkost angelegte Darm dieser Tiere versagte bei Fütterung mit Fleisch in seiner Peristaltik. Es kam daher im Darm zu einer Eindickung des Kotes zu einer schwarzen, zähen, stiefelwischse ähnlichen Masse, welche auf lange Strecken den Darm erfüllte und verstopfte. Deshalb war die Resorption eventuell giftiger Zersetzungsprodukte aus dem Darm nicht auszuschließen, und man konnte die alsbald auftretenden Krankheitserscheinungen, die schließlich zum Tode führten, auch als Folgen einer Autointoxikation vom Darm aus auffassen. Indessen waren die pathologisch-anatomisch zu beobachtenden Veränderungen qualitativ die gleichen, wie sie auf reine Fleischkost gesetzte Mäuse darbieten. Diese Tiere vertrugen diese Lebensweise ohne jede Darmerscheinung, sodaß mein oben gegen meine Kaninchenversuche erhobener Einwand gegen die Befunde an Mäusen nicht zu machen ist.

Die Veränderungen, welche bei diesen Versuchen auftraten, und die an der oben genannten Stelle (I)³⁾ ausführlich beschrieben werden, bestanden in zum Teil herdweise auftretenden beginnenden Nekrosen in Leber und Nieren, boten also im großen und ganzen dasselbe Bild, wie es die Hundeversuche Kochmanns und auch meine früheren Hühnerversuche gezeigt hatten. Denn auch bei den Hühnern, die ausschließlich mit Fleisch gefüttert waren, sowie an Hühnern, die an idiopathischer Gicht eingegangen waren, konnte ich, abgesehen von den Uratablagerungen degenerative Prozesse in Leber und Nieren nachweisen. Dieselben sind später ausführlich von Bannes⁴⁾ untersucht und beschrieben worden.

Es war nun die Frage zu erörtern: Gestatten die übereinstimmend als Folgen ausschließlicher Fleischkost an Vögeln wie an (carnivoren wie herbivoren) Säugern erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde Analogieschlüsse auf den Menschen, für welchen ja schon von jeher übermäßige Fleischnahrung als ein das Zustandekommen der Gicht begünstigendes Moment aufgefaßt wird?

Daß beim Gichtiker wohl regelmäßig die Nieren pathologisch verändert sind, ist bekannt. Aber auch in den we-

nigen Fällen, in denen die Nieren anatomisch normal befunden werden, müssen wir, wie wir unten sehen werden, zum mindesten eine funktionelle Störung annehmen. — Wie steht es aber mit der Leber? — Nach der Anschauung der alten Aerzte wurde ja die Ursache der Gicht häufig in einer Störung der Lebertätigkeit gesucht. Jedoch ließen sich Beweise dafür nicht erbringen. Indessen weisen auch neuerdings die Kliniker immer wieder auf die engen Beziehungen zwischen Gicht und Leber hin, so 1896 v. Leube¹⁾ und erst kürzlich wieder Ebstein²⁾, der hervorhebt, daß cirrhotische Veränderungen an der Leber viel häufiger zu finden sind, als gewöhnlich angenommen wird. Aber derartige Leberveränderungen treten durchaus nicht immer auf. So fand ich in einem Falle schwerster Gelenkgicht, den ich dank der Liebenswürdigkeit von Herrn Geheimrat Marchand in Leipzig mikroskopisch untersuchen konnte, wohl die größten Veränderungen in den Nieren, aber vollständig normale Verhältnisse in der Leber.

Das Entstehen schwerer Gelenkgicht beim Menschen ist also durchaus nicht an eine pathologisch-anatomische Veränderung der Leber geknüpft. Vielleicht besteht aber in allen Fällen auch ohne materielle Veränderungen eine funktionelle Schädigung der Leber. Ist doch dieses Organ nicht nur der Ursprungsort für die Harnsäure, sondern in ihm wird — ebenso wie in den Nieren — auch die gebildete Harnsäure wieder zerstört. Das am meisten in die Augen stechende Symptom bei der menschlichen Gicht ist aber die Störung des Harnsäurestoffwechsels, und Funktionsstörungen in der Leber könnten sehr wohl Veränderungen des letzteren zur Folge haben.

Es schien mir daher aussichtsreich nach Beziehungen zu suchen, welche eventuell zwischen der Harnsäure und Substanzen beständen, die normalerweise in der Leber vorkommen oder gebildet werden (III). Anlehnend an die Untersuchungen früherer Autoren wandte ich mich u. a. dem Glycocoll und dem Harnstoff zu.

Das Glycocoll sollte nach früheren Untersuchungen von Horsford eine Verbindung mit Harnsäure eingehen. Jedoch soll nach den Untersuchungen von His³⁾ diese Angabe unrichtig sein. Das Glycocoll, Amidoessigsäure, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, geht sehr leicht mit Alkalien feste Verbindungen ein, die schön kristallisierende Körper darstellen und in ihren Lösungen alkalisch reagieren. Eine solche Lösung kann man durch allmähliches Zusetzen von Harnsäure neutralisieren, und es schien nicht unmöglich, daß sich hierbei eine Verbindung zwischen Glycocoll-Alkali und Harnsäure in Art eines Doppelsalzes bilde. Es war dies um so wahrscheinlicher als Wägungen ergaben, daß bei der Neutralisation dieser ursprünglich alkalischen Lösungen Harnsäure genau in molekularer Menge in Lösung ging. Weiter zugesetzte Harnsäure blieb ungelöst. Diese Annahme war jedoch falsch; es zeigte sich vielmehr, daß die zugesetzte Harnsäure das Glycocoll aus seiner Verbindung mit dem Alkali verdrängte, d. h. es entstand neutrales Diurat, und daneben befand sich freies Glycocoll in Lösung.

Hingegen konnte ich folgende Beobachtung machen: Versetzt man eine Lösung von neutralem harnsauren Alkali (Dialkaliurat) mit Sodalösung, so bildet sich bekanntlich allmählich das schwerer lösliche saure Salz (Monoalkaliurat) und fällt aus. Dieser Vorgang verläuft erheblich schneller bei Anwesenheit von Glycocoll, wie mir sehr zahlreiche Versuche in den verschiedensten Variationen regelmäßig ergaben.

Gerade im entgegengesetzten Sinne ist der Harnstoff wirksam. Durch viele übereinstimmende Versuche ergab es sich, daß das Ausfallen des sauren Urates aus ursprünglich neutralen Uratlösungen in hohem Grade durch Harnstoff verzögert wird. Diese Wirkung ist noch ausgeprägter als die oben geschilderte entgegengesetzte des Glycocolls.

Dies Verhalten läßt sich, wie Frey (IV) gezeigt hat, auch physikalisch-chemisch erklären. Setzt man nämlich zu einer Lösung des neutralen Natriumurats Glycocolllösung zu und fällt diese Lösung des Urats mit Soda, so treten nicht nur die H^+ -Ionen, die

1) Pflügers Archiv 1900, Bd. 80. — 2) Kochmann, Ueber Fleischnahrung und ihre Beziehungen zur Gicht. Pflügers Archiv 1903, Bd. 94, S. 593. — 3) Die in Frage kommenden Arbeiten sind: I. H. Kionka, Zur Pathogenese der Gicht. I. c. Bd. 2, S. 1. — II. H. Kionka, Die gallentreibende Wirkung der Gichtmittel, S. 9. — III. H. Kionka, Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. Eine Theorie der Gicht, S. 17. — IV. E. Frey, Physikalisch-chemisches Verhalten des Glykokolls und Harnstoffs bei der Fällung harnsaurer Salze, S. 26. — V. E. Frey, Das Krankheitsbild „Gicht“ nach Kionkas Theorie, S. 36. — VI. E. Frey, Die quantitative Zusammensetzung der Galle unter dem Einfluß der gallentreibenden Gichtmittel, S. 45. — An den betreffenden Stellen wird auf diese Arbeiten im Texte durch die Zahlen I. bis VI. hingewiesen. — 4) F. Bannes, Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen. Internationales Archiv für Pharmakodynamik und Therapie Bd. 9, S. 123.

1) Rektoratsrede Würzburg 1896. — 2) Die deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts Bd. 3, S. 130. — 3) Die Therapie der Gegenwart 1901, S. 434.

Soda in geringer Menge liefert, auf, sondern es dissoziiert das Glycocoll in dem alkalischen Medium stark in $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COO}^-$ und H^+ , und dadurch wird die Umsetzung des neutralen Urats in das saure harnsaure Natrium begünstigt: es erfolgt das Ausfallen des Mononatriumurats schneller als ohne Glycocollzusatz. Schon das Zerspalten des Glycocolls in H^+ - und OH^- -Ionen überhaupt muß ganz im Sinne einer „Hydrolyse“ wirken wie die Dissociation des Wassers; also schon Glycocoll allein muß das Ausfallen des Urats aus wässriger Lösung bewirken, wie es das Wasser selbst tut, mehr aber noch in alkalischer Lösung, wie es der Versuch zeigt und wie es nach diesen Auseinandersetzungen verständlich ist. Gerade die alkalische Reaktion erleichtert das Auftreten des Glycocolls als Säure, die Abspaltung von H^+ -Ionen, welche die Umsetzung und Ausfällung des Urats bewirken.

Umgekehrt wirkt der Harnstoff als Base. Schon Ostwald¹⁾ nahm an, daß der Harnstoff in wässriger Lösung OH^- -Ionen abdissoziiert, also sich nach der Formel löst:

Er bildet ja auch mit Säuren Salze (salpetersaurer Harnstoff, oxalsaurer Harnstoff). Er besitzt ferner, wie Frey (IV) nachweisen konnte, die Fähigkeit, Essigsäureäthylester zu zerlegen, und ist imstande, einen deutlich verzögernden Einfluß auf die Rohrzuckerinversion durch Schwefelsäure auszuüben. Und so ist auch seine fällungshemmende Wirkung auf harnsaure Salze durch sein Auftreten als Base bedingt.

Die letztere Eigenschaft wird offenbar der Harnstoff auch im Organismus entfalten. Aber auch das Glycocoll spielt, wie die neueren Untersuchungen von Ignatowski²⁾ gezeigt haben, eine Rolle bei der Gicht. Danach scheidet der Gichtiker beträchtliche Mengen von Glycocoll im Harn aus, während der normale menschliche Harn höchstens Spuren von Amidosauren enthält. Es ist also anzunehmen, daß der Gichtiker auch unzersetztes Glycocoll in seinen Körperflüssigkeiten, in seinem Blute besitzt. Hierdurch werden aber, wie oben auseinandergesetzt, die Löslichkeitsverhältnisse für die Harnsäure verschlechtert, und es muß leichter zum Ausfällen derselben, zum Entstehen von Uratablagerungen in den Geweben kommen können.

Es ist zwar nicht anzunehmen, daß die Harnsäure im Blute in Form von neutralen Uraten kreist, die Verbindung derselben im Gichtikerblute ist überhaupt noch nicht bekannt, jedoch bestehen die Uratansammlungen aus sauren Uraten, und außerdem entfaltet Glycocoll, wie Frey (IV.) weiterhin gezeigt hat, seinen Charakter als „Säure“ auch anderen Harnsäureverbindungen gegenüber, vermag es doch sogar das Ausfällen von Harnsäure aus sauren Uratlösungen zu beschleunigen.

Jedenfalls dürfen wir annehmen, daß Glycocoll und Harnstoff sich im Organismus der Harnsäure und ihren Verbindungen gegenüber analog dem Ausfall unserer Reagensglasversuche verhalten. Das heißt: es werden Uratablagerungen in den Geweben bei Gegenwart von Glycocoll sehr leicht, bei Anwesenheit von Harnstoff nur langsam und schwer zustande kommen.

Der normale Organismus ist vor einer Anhäufung von Glycocoll im Blut und in den Geweben geschützt. Er besitzt in hohem Maße die Fähigkeit im Körper vorhandenes Glycocoll zu zerstören. Selbst nach Einführung großer Mengen (10 bis 15 g). Glycocoll konnte ich übereinstimmend mit den Befunden von Ignatowski und von Stolte³⁾ weder beim Hunde noch beim normalen Menschen Glycocoll im Harn auftreten sehen. Dasselbe wird zerstört und zu Harnstoff oder einer diesem nahestehenden Substanz umgesetzt durch einen in der Leber gebildeten fermentartigen Körper, der früher als „harnstoffbildendes Ferment“ bezeichnet und der von Loewi⁴⁾ einigermaßen isoliert wurde. Die Funktion dieses „Fermentes“ fehlt dem Gichtiker vollständig oder zum großen Teil; daher kann sich Glycocoll in erheblichen Mengen im Körper ansammeln. Und da, wie schon längst bekannt ist, bei dieser Krankheit auch große Mengen von Harnsäure im Blute vor-

handen sind, so sind die Bedingungen für ein leichtes Ausfallen der Urate gegeben.

Es muß aber noch etwas anderes hinzukommen, um das Krankheitsbild der Gicht zustande zu bringen, denn bei der Leukämie fand Ignatowski ebenfalls viel Glycocoll im Harn, und auch hier sind, wie wir aus früheren Untersuchungen wissen, sehr große Mengen Harnsäure im Blute enthalten. Indessen ist die Bindung der Harnsäure im Leukämikerblute — wie Minkowski¹⁾ hervorhebt — sicher eine andere wie im Gichtikerblut, und außerdem sind die Nieren im Gegensatz zur Gicht bei der Leukämie normal, wenigstens in bezug auf die Funktion der Harnsäureausscheidung, wie aus einem Vergleich der Harnsäurewerte im Blute und Harn hervorgeht.

Wir dürfen also wohl folgende Veränderungen als die Ursachen für die Entstehung der Gicht ansprechen:

1. Eine Funktionsstörung in der Leber — und wohl auch in anderen Organen —, bestehend in dem Ausfall oder der Beschränkung der Tätigkeit des „harnstoffbildenden Fermentes“.

2. Eine Störung der Harnsäureausscheidung durch die Nieren; — möglicherweise auch nur eine funktionelle Störung und vielleicht bedingt durch die Art der Harnsäurebindung im Blute des Gichtikers.

Diese Schädigungen — namentlich das ganze oder teilweise Fehlen der Fermentwirkung, — können angeborene sein: hereditäre Gicht, — oder sie können durch unzureichende Ernährung und Lebensweise oder durch Gifte (Blei, Alkohol etc.) hervorgerufen werden: acquirierte Gicht.

Woher stammt beim Gichtiker das Glycocoll? Einmal ist es ein Abbauprodukt bestimmter Eiweißkörper, sodann aber entsteht es nach Wieners²⁾ Untersuchungen als Zwischenprodukt beim Abbau der Harnsäure. Und diese letzte Quelle wird gerade beim Gichtiker wesentlich in Betracht kommen. Die Umwandlung der Harnsäure zu Glycocoll geschieht nach Wiener durch ein Ferment, welches in der Leber und bei einigen Tieren in den Nieren gebildet wird. Das Glycocoll wird dann durch weiteren Abbau zu Harnstoff zerlegt. Beim Gichtiker bleibt aber der Harnsäureabbau auf der Stufe des Glycocolls stehen, und es wird also umso mehr Glycocoll entstehen müssen, je mehr Harnsäure der Gichtiker im Blute und in den Geweben hat, und das ist — wie schon wiederholt gesagt — eine erhebliche Menge. Daß beim Gichtiker das Harnsäurezerstörungsvermögen („urolytische Fähigkeit“) des Blutes — und also wohl auch der Gewebe — gegenüber der Norm in keiner Weise quantitativ vermindert ist, haben die verschiedenen Untersuchungen Klemperers³⁾ erwiesen. Es wird also der Gichtiker aus seinem reichen Harnsäurevorrat fortwährend auch reichlich Glycocoll bilden.

Daß auf diesem Wege der Abbau der Harnsäure im Blute tatsächlich stattfindet, konnte Frey (V) zeigen, welcher im frisch aus der Ader gelassenen Blute nach Harnsäurezusatz, nachdem es unter antiseptischen Kautelen einige Stunden bei 38° gehalten war, Glycocoll nachweisen konnte, während in den ebenso behandelten Kontrollproben ohne Harnsäurezusatz niemals Glycocoll auftrat.

So führt der Reichtum an Harnsäure beim Gichtiker zur Anreicherung des Körpers mit Glycocoll, und dieses wieder befördert das Ausfallen der Urate. So bedingt das vollständige oder zeitweise Fehlen der Wirkung des glycocollzerstörenden „Fermentes“ den Zustand, den man klinisch als „gichtische Disposition“ bezeichnen würde.

Das Typische und besonders in die Augen fallende beim Krankheitsbilde der Gicht sind die akuten Anfälle und die typische Lokalisation der Uratansammlungen. Das Entstehen der letzteren ist entweder ein allmählicher, meist ohne Beschwerden verlaufender Prozeß, oder es hängt mit dem akuten Anfall direkt zusammen.

Die Orte, an denen die Uratansammlungen entstehen, sind einmal die Gelenke und deren Umgebung, dann der Ohrknorpel. Schon immer wies man darauf hin, daß diese Stellen ihrer exponierten Lage wegen besonderen Schädlichkeiten ausgesetzt

1) Journal für praktische Chemie Bd. XXX, XXXIII und XXXV. — 2) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 42, S. 371. — 3) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie Bd. 5, S. 15. — 4) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 25, S. 511.

1) Die Gicht. Wien 1903. — 2) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 42. — 3) Therapie der Gegenwart. August 1901.

sind, die in Ueberanstrengung, schlechter Ernährung, mangelhafter Blutzufuhr, Erfrierungen u. a. m. bestehen. Indessen ist es merkwürdig, daß andere Körperstellen, die doch ebenso häufig die Angriffspunkte von Traumen und anderen Schädlichkeiten werden, nicht gichtisch erkranken. Das erklärt sich wohl durch die Art des Gewebes an diesen bevorzugten Stellen. In allen Fällen handelt es sich nämlich um Bindegewebe oder Knorpelgewebe.

Nun ist das Glycocoll ein Zersetzungsprodukt dieser Gewebe außerhalb des Körpers, und es ist daher wohl denkbar, daß auch im Organismus Bindegewebe und Knorpel in Glycocoll zerfällt.

Daß diese Annahme tatsächlich zulässig ist, konnte Frey zeigen, der nachwies, daß Knorpel, welcher intra vitam einem Trauma (Quetschung) ausgesetzt war, nach 24 Stunden Glycocoll in nachweisbaren Mengen enthielt, während Kontrollbestimmungen am normalen Knorpel stets negativ ausfielen. Findet also bei einem krankhaften Prozeß ein vermehrtes Zugrundegehen von Knorpelsubstanz oder Bindegewebe statt, so muß Glycocoll entstehen. Demnach wären bei der Schädigung von Bindegewebe (Sehnenscheiden, Schleimbeutel etc.) oder Knorpel z. B. durch Trauma, Erfrierung, mangelnde Ernährung und bei gleichzeitig bestehender „gichtischer Disposition“ (siehe oben) die Bedingungen für das Ausfallen der Urate gerade an dieser Stelle gegeben. Ist aber erst einmal eine kleine Uratablagerung entstanden, so wirkt diese, wie Freudweiler¹⁾ seinerzeit gezeigt hat, ihrerseits nekrotisierend auf das Nachbargewebe. Das heißt: es wird weiterer Knorpel in der Nachbarschaft zerstört, daher entsteht neues Glycocoll, daß seinerseits wieder die Urate aus dem Blute an Ort und Stelle zum Ausfall bringt u. s. f. So sehen wir je nach den bestehenden Verhältnissen der Blutversorgung und des Harnsäuregehalts des Blutes, — der seinerseits abhängig ist von der Art und Beschaffenheit der Nahrungsaufnahme, den Verdauungsvorgängen und den Ausscheidungsverhältnissen, — das eine Mal ein ganz allmähliches, ziemlich reizloses Größerwerden des Tophus, das andere Mal ein plötzliches Anwachsen mit den heftigsten lokalen Entzündungserscheinungen, kurz das Bild des akuten Anfalls entstehen.

Betrachten wir jetzt von den oben entwickelten Gesichtspunkten aus die zurzeit üblichen Methoden der Gichtbehandlung.

Von den lokalen Behandlungsweisen kommen in Frage, einmal die von Riedel²⁾ empfohlene operative Entfernung des befallenen Gelenkknorpels, sodann die verschiedenen örtlichen Kälte- und Wärmeapplikationen sowie die Verwendung von Hautreizmitteln (Kampher, Jod etc.). Die Indikationen für letztere sind selbstverständlich. Es handelt sich bei ihrer Anwendung stets um eine Beeinflussung der örtlichen Zirkulationsverhältnisse. Nur wäre dabei zu berücksichtigen, daß durch eine reichlichere Durchblutung des gichtisch erkrankten Gewebes wohl eine vermehrte Ausspülung und wohl auch Urolyse hervorgerufen wird, daß aber andererseits mit dem reichlicher fließenden Blute auch immer mehr Harnsäure hingeschafft wird, die von dem dort entstandenen Glycocoll zum Ausfallen gebracht werden und außerdem bei ihrem Abbau wieder noch neues Glycocoll liefern kann. Vielleicht lassen sich hierdurch die häufig so schwankenden Resultate nach Wärmeapplikation bei der Gicht erklären.

Was die operative Entfernung eines gichtisch erkrankten Gelenkknorpels betrifft, so wird dieselbe vollkommen indiziert sein, wenn es sich tatsächlich nur um das Befallensein eines einzigen Gelenkes handelt. Da diese Feststellung notwendig erscheint, wird man sich zu diesem Eingriff kaum bei einem ersten Gichtanfall entschließen. Bei einer nur geringen bestehenden gichtischen Disposition wird aber die Entfernung des durch eine schwere Schädigung befallenen Gelenkes von Erfolg sein, da mit ihm ja die wesentlichste Glycocollquelle aus dem Körper entfernt wird.

Von den Mitteln, welche zur Allgemeinbehandlung der Gicht verwandt werden, kommen zunächst alle jene rein symptomatisch wirkenden Narcotica und Antineuralgica in Frage.

Des weiteren wendet man seit langer Zeit Arzneimittel an, durch welche man eine Besserung der Lösungs- und Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure zu bewirken denkt. Hierbei ist nun zu berücksichtigen, daß nach unserem heutigen Stande des Wissens eine Beeinflussung dieser Bedingungen im Blute und in den Geweben durch jene Mittel nicht zu erwarten ist. Wohl aber können diese Substanzen ihre harnsäurelösenden Eigenschaften unter Umständen im Harn entfalten und auf diese Weise die Ausscheidung der Harnsäure erleichtern. Ihre Anwendung bei der Gicht ist daher mit dieser Beschränkung der zu erhoffenden Wirkung wohl indiziert. — Zu dieser Gruppe von Arzneimitteln gehören in erster Linie die Alkalien (namentlich in Form der alkalischen Wässer), ferner die harnsäurelösenden organischen Basen: Piperazin, Lysidin, Lycethol u. a., ferner der Harnstoff und die im Körper Formaldehyd abspaltenden Präparate (Urotropin, Helmitol u. a.).

Schließlich verwendet man häufig mit Erfolg eine Anzahl sogenannter „spezifisch“ wirkender Gichtmittel, für deren Wirkungsweise wir bisher keine Erklärung hatten. Es sind dies das Colchicin, die Chinasäure und ihre Verbindungen sowie die Salicylpräparate, die wohl nicht ausschließlich wegen ihrer antineuralgischen Wirkung bei Gicht benutzt werden.

Für diese drei letztgenannten Gruppen von Gichtmitteln habe ich nach einer gemeinsamen Wirkungsart gesucht.

Wie oben schon ausführlich auseinandergesetzt, war ich durch meine experimentell-pathologischen Untersuchungen zu der Wahrscheinlichkeitsannahme gelangt, daß die Ursache für die Gicht hauptsächlich oder wenigstens zum größten Teil in einer pathologischen Veränderung der Leberfunktionen zu suchen sei. Ich fahndete daher auf irgend eine Wirkung, welche die letztgenannten Gichtmittel auf die Leber ausübten.

Nun ist klinisch bekannt, daß die Salicylsäure intensiv gallentreibend wirkt. Ferner ist von der Chinasäure bekannt und erst kürzlich wieder von Schmid¹⁾ am Menschen nachgewiesen worden, daß sie, soweit sie nicht unverändert ausgeschieden wird, schon im Darm zu Benzoesäure gespalten wird. Chinasäurewirkung ist also mit Benzoesäurewirkung zu identifizieren, und die alten Aerzte gaben bei Gicht vielfach Benzoesäure. Diese gehört aber zu unseren stärksten wirkenden Cholagogen.

Ich vermutete nun, daß vielleicht auch dem dritten der genannten Mittel: dem Colchicin, welches in seinen Darm- und Drüsenwirkungen ja dem Physostigmin ziemlich nahe steht, von dem auch gallentreibende Wirkungen angenommen wurden, cholagoge Fähigkeiten zukämen. Daher prüfte ich (II.) an einer Anzahl von Gallenfistelhunden, die ich unter bestimmten gleichbleibenden Ernährungsbedingungen hielt, den Einfluß des Colchicins, der Benzoesäure und Salicylsäure sowie einiger anderer Substanzen auf ihren Einfluß auf die Gallensekretion. Alle drei: Colchicin, Benzoesäure und Salicylsäure erwiesen sich als starke Cholagoga. Ich konnte also tatsächlich eine gemeinsame Wirkung dieser „spezifischen“ Gichtmittel auf eine Funktion der Leber nachweisen.

Es war nun festzustellen, ob die Vermehrung der Gallensekretion nur in einer Vermehrung des in der Galle ausgeschiedenen Wassers und der Salze bestände oder ob auch die spezifischen Gallenbestandteile vermehrt ausgeschieden würden. Frey (VI.), welcher die experimentelle Prüfung dieser quantitativen Verhältnisse übernahm, kam dabei zu folgenden Schlüssen: Die gallentreibende Wirkung der untersuchten drei Substanzen äußert sich nach einmaliger Darreichung in Vermehrung der Gallenmenge ohne gleichzeitige Vermehrung der Gallensäuren; jedoch tritt bei länger fortgesetzter Darreichung dieser Mittel auch eine Steigerung der Gallensäureausscheidung auf. Danach ist anzunehmen, daß diese Stoffe durch Aenderung der Zirkulationsbedingungen, d. h. durch Vermehrung der Blutdurchströmung der Leber, gallentreibend wirken. Diese vermehrte Blutdurchströmung vermag aber auf die Dauer die spezifische Lebertätigkeit zu steigern, da bei länger fortgesetzter Medikation auch die Ausscheidung der Gallensäuren, nicht nur der Gallenflüssigkeit, ansteigt.

1) Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten. Habilitationsschrift Zürich 1900. — 2) Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 35, S. 1265.

1) Zentraiblatt für innere Medizin 1905, No. 3, S. 81.

Wir sind also vielleicht berechtigt anzunehmen, daß die genannten Mittel auch bei der Gicht ihre Heilerfolge wenigstens zum Teil einer spezifischen Einwirkung auf die Leberfunktionen verdanken, für welche wir in der oben beschriebenen Wirkung auf die Gallensekretion ein Beispiel haben. Einen Antrieb dieser Funktion erzielt man aber auch bei der Darreichung von Abführmitteln; und reicht man solche fortgesetzt längere Zeit, so kann wohl ebenso wie bei den untersuchten Stoffen eine Anregung und Steigerung der spezifischen Leberfunktionen resultieren. Vielleicht finden auf diese Weise die Erfolge eine Erklärung, welche man häufig mit Abführkuren, namentlich mit der Darreichung der abführenden Mineralwässer (Salzschlirf, Karlsbad u. a.) bei Gichtikern erzielt.

Schließlich könnte man auch für die neueste von Falkenstein¹⁾ empfohlene Behandlung der Gicht mit Darreichung größerer Mengen von Salzsäure durch diese Ueberlegung eine Erklärung finden. Mineralsäuren vermögen nämlich, wie Wertheimer²⁾ gefunden hat, ins Duodenum gebracht, die Gallensekretion auf das energischste anzuregen.

Aber abgesehen von dieser gallentreibenden Wirkung, welche ja wohl bei längerem Gebrauch auch eine Steigerung der Tätigkeit der Leberzelle zur Folge hat, die man aber nach einmaliger Darreichung ohne weiteres kaum annehmen kann, kommt für zwei der genannten Arzneigruppen noch eine andere Wirkungsart bei der Gicht in Betracht; diese Mittel sind: die Benzoessäure, bzw. Chinasäure und ihre Verbindungen und die Salicylpräparate.

Benzoessäure verläßt, wie bekannt, ebenso wie Salicylsäure den Organismus gepaart mit Glycocoll, die Benzoessäure als Hippursäure, die Salicylsäure als ein ähnlich gebauter Körper. Bei dieser Paarung findet also eine chemische Bindung des Glycocolls statt, das, wie wir oben gesehen haben, einen schädlichen Einfluß bei der Gicht auszuüben imstande ist. Es wird also durch diese Mittel das Glycocoll festgelegt und so seine fällende Wirkung auf die Harnsäure verhindert.