V.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Göttingen.

Beiträge zur Kenntniss der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. Schreiber und Dr. Waldvogel.

Ehe wir in der Frage nach der Stellung der Harnsäure in der Pathologie das Schlusswort sprechen, ehe wir entscheiden, ob es die vermehrte Bildung oder Anhäufung derselben ist, welche die Ursache der gichtischen Diathese bildet, warten noch eine Reihe von Punkten betreffs der Physiologie der Harnsäure ihrer Erledigung. Wir haben, nachdem uns die Ludwig-Salkowski'sche Methode brauchbare Resultate an die Hand gab, längere Zeit im Laboratorium der medicinischen Klinik versucht, einer Anzahl dieser Fragen näher zu treten und hoffen, dass diese Arbeit dazu beitragen wird, eben weil noch so viele strittige Fragen der Beantwortung durch eine exacte Methode harrrten, unser Wissen über die Rolle der Harnsäure im menschlichen Organismus zu fördern.

2 Kandidaten der Medicin, beide gross, kräftig, wohlgenährt, hungerten 3 Tage und genossen nur Sauerbrunnen. Der eine hatte an den beiden der Hungerperiode vorhergehenden Tagen eine eiweiss-arme Kost genossen, er begann die Hungerperiode mit 0,477 g Harnsäure, der andere dagegen mit 0,718 g, also fast der doppelten Menge.

Ueber die Resultate geben die folgenden Tabellen Auskunft.

Tabelle I.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	$\bar{U}_r$	$\frac{+}{U_r}$	Ges.-N	Ges. Phosphate
2. Nov. eiweissarme Kost	1500	1012	0,477	22,5	7,155	1,58
3. = 1. Hungertag	2780	1007	0,290	38,6	8,821	2,22
4. = 2. =	2820	1008	0,233	34,2	10,090	2,65
5. = 3. =	1540	1015	0,197	34,2	11,678	2,65

Tabelle II.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N.	$\bar{U}_r$	NH ₃	$\frac{+}{U_r}$	Xanthin-basen-N.
1. Hungertag 15. Dec.	1460	1013	9,48	0,718	0,834	24,1	0,07
2. = 16. =	970	1016	11,36	0,405	0,765	8,9	0,07
3. = 17. =	1080	1015	14,33	0,205	1,366	7,1	0,04

Es geht daraus hervor, dass trotz der bedeutenden Differenz der Harnsäuremengen am Anfang beide am 3. Hungertage die gleiche Menge ausschieden, der erste 0,197 g, der zweite 0,205 g. Wir müssen aus diesen Thatsachen schliessen, dass diese Menge, von der Art der Nahrung unabhängig, uns angiebt, wieviel Harnsäure ein normaler Mensch aus dem zerfallenden Nuclein seines Körpers bildet. Wie von der Ernährung, so scheint diese Harnsäuremenge auch unabhängig von der Menge des durch den Urin ausgeschiedenen Stickstoffes zu sein, denn die Zunahme des N beim 1. Versuch betrug 2,8 g, die beim zweiten 4,9 g, und der Ges.-N am 3. Hungertage war im 1. Fall 11,678 g, am zweiten 14,33 g. Es wäre nun interessant, festzustellen, ob diese Verhältnisse auch bei Leuten mit gichtischer Diathese statt haben, und ob dieselbe nicht gerade in den Zahlen, welche die durch Nucleinzerfall des Körpers entstandene Harnsäuremenge ausdrücken, als eine mangelhafte Oxydationsfähigkeit des Gichtikers zu Tage träte, wir haben darüber keine Erfahrungen. Bemerkenswerth in diesen Tabellen ist weiter das Verhalten der Harnstoffausscheidung in den beiden Versuchen, sie zeigen uns wieder die ganze Nichtigkeit der Harnstoffbestimmungen in Bezug auf den Stoffwechsel des Stickstoffes.

Dass es ein Uning ist, die ausgeschiedene Harnsäure in Beziehung zum Ges.-N und zum Harnstoff zu setzen, geht gerade aus diesen Versuchen an Hungernden am deutlichsten hervor. Ferner ist am 3. Hungertage im 2. Falle der als Xanthinbasen ausgeschiedene N fast gleich dem als $\bar{U}$ r ausgeschiedenen gemäss der Abnahme der Oxydationskraft des hungernden Organismus. Weiter ist hervorzuheben, dass es eine Retention der aus der Nahrung gebildeten Harnsäure bei diesen beiden Menschen nicht giebt, sondern dass beide in 6 Tagen zu derselben geringen Menge gelangen, obwohl der eine schon an den 2 Tagen vor dem Versuch eine eiweissarme Kost zu sich genommen hatte. Wenn die Zunahme der Phosphorsäure, wie sie in dem ersten Fall hervortritt, einen Zerfall von Leukocyten anzeigte, so musste nach Horbaczewski's Theorie auch die Harnsäure zugenommen haben, während eine starke Abnahme zu constatiren war, es ist also doch wohl die Prämisse falsch, dass die Phosphorsäurevermehrung durch einen Leukocytenzerfall bewirkt ist. Woher sie aber rührt, ist nicht recht ersichtlich. Auch mit der Ammoniakausscheidung geht die der Harnsäure nicht zusammen, erstere war im 2. Falle durch die starke Säurebildung im Organismus vermehrt, letztere nahm stetig ab.

Während wir im Vorhergehenden nachgewiesen zu haben glauben,

dass es nicht angeht, die gesammte ausgeschiedene Harnsäure zum Ges.-N in Beziehung zu bringen, so beweisen die folgenden Tabellen, dass ein gewisser Parallelismus zwischen Harnsäure und Stickstoffausscheidung bestehen kann.

2 Assistenten der Klinik mit fast gleichartiger Beschäftigung genossen genau die gleiche Nahrung, und doch scheidet der eine andauernd mehr Harnsäure aus als der andere, die Differenz beträgt bis zu 4 Decigramm, zugleich scheidet aber auch der erste durchgehends 3—4 g Stickstoff mehr aus als der zweite.

Tabelle III.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N	Harnstoff	$\bar{U}_r$	Xanthin- basen-N	Ges.-P.	Acidit.	NH ₃
25. Nov.	1000	1024	18,080	34,6	0,981	0,085	2,98	1,05	1,061
26. "	1110	1024	17,743	33,0	0,901	0,199	2,72	1,04	0,951
27. "	1110	1026	18,117	34,3	1,078	0,113	3,16	1,03	0,966
28. "	1200	1024	20,784	35,5	1,037	0,059	3,02	0,97	1,028
3,0 Natr.-Benz.									
29. Nov.	1200	1023	17,916	33,6	1,001	0,008	2,92	0,95	1,044
3,0 Natr.-Benz.									
30. Nov.	1000	1025	17,690	28,0	0,996	0,137	2,71	0,93	0,666
3,0 Natr.-Benz.									
1. Dec.									
a) 7 Uhr abends	540	1027	9,482	15,1	0,549	0,082	1,50	0,48	—
b) 7 Uhr morgens	590	1036	11,576	15,9	0,768	0,308	1,35	0,28	0,690
					Harn- säure- ausfall				
2. Dec.	1170	1024	21,072	42,9	1,035	0,180	3,05	1,23	1,050
3. "	1160	1027	20,694	24,8	0,978	0,062	3,18	1,10	1,057
4. "	1160	1027	20,712	23,2	1,002	0,070	3,06	0,82	0,899
3,0 Natr.-Sal.									
5. Dec.	1075	1026	18,383	12,3	0,819	0,261	2,69	1,18	1,047
6. "	1110	1025	19,037	13,4	0,966	0,152	2,84	0,83	0,861
7. Dec. 3,0 Ur [†]	920	1028	17,572	12,6	0,856	0,108	2,79	1,15	1,001
8. Dec. vermehrte Thätigkeit	1150	1024	20,286	17,3	1,035	0,158	2,37	0,57	0,845
9. Dec. $\frac{2}{3}$ l Bier	950	1027	18,402	13,5	1,029	0,158	2,69	1,09	1,072
10. Dec. 3,0 g Na.-Sal.	1050	1025	19,929	12,3	1,030	0,209	3,06	1,21	1,014
14. Dec. gewöhnl.	965	1027	14,060	10,1	0,877	0,101	2,58	0,60	0,892

Tabelle IV.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N	Harnstoff	Ur	Ges.-P.	NH ₃
30. Oct.	1580	1016	14,82	39,7	0,616	2,95	1,70
31. =	1260	1018	14,83	37,4	0,605	2,70	1,35
1. Nov.	1345	1018	15,47	38,3	0,625	2,49	1,15
2. =	1230	1019	14,72	40,3	0,629	2,64	1,29
3. = 3 g Na.-Sal.	1350	1020	17,32	41,4	0,911	2,86	1,22
4. = =	1390	1017	16,21	45,7	0,796	2,53	1,10
5. = =	1160	1022	27,66	39,4	0,933	2,70	1,04
6. = =	1400	1019	15,85	37,9	0,945	2,73	1,14
7. =	1300	1020	15,70	37,3	0,585	2,80	1,20
8. =	1400	1018	14,59	35,6	0,665	2,55	1,05
9. Nov. Ur 1 g	1380	1018	14,31	32,7	0,708	2,47	1,04
10. = Ur 2 g	1280	1016	23,94	35,7	0,704	2,21	0,84
11. Nov.	1560	1016	15,27	37,9	0,726	2,40	1,15
12. =	1100	1023	15,50	27,3	0,772	2,48	1,15
13. =	1300	1019	16,61	35,9	0,971	2,52	1,32
14. =	1290	1019	13,96	30,4	0,820	2,37	1,10
15. =	1220	1017	12,32	31,4	0,717	2,28	1,16
16. =	1540	1015	16,20	39,4	0,841	2,59	1,30

Dass dieses Plus auf individuellen Verhältnissen in der Nahrungsausnutzung der 1. Versuchsperson beruht, geht daraus hervor, dass dieselbe mit grosser Mühe nur die vorgeschriebene Fleischmenge zu sich nehmen konnte, und dass bei Rückkehr zu gewöhnlicher Nahrung die Stickstoffausscheidung bei ihr von 20 g auf 14 g sank. Es spielt also auch bei der Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der Nahrungsverwerthung die Individualität eine grosse Rolle. Ueber die in diesem Versuch zu Tage tretende Wirkung der Salicylsäure, der Benzoësäure, der Harnsäure werden wir in einem späteren Abschnitt sprechen.

Nur einer Frage, welche mehr die Pathologie der Harnsäure streift, und der wir in diesen Versuchen nahe zu treten uns bemühten, möchten wir hier Erwähnung thun. Die höchste Harnsäuremenge in der Tabelle III wurde am 1. Dec. ausgeschieden, und zwar 1,317 g, davon in den ersten 12 Stunden von morgens 7 bis abends 7 Uhr 0,549 g, in dieser Zeit lebte die Versuchsperson genau wie in den Tagen vorher. Dann begab sie sich zu einem Souper mit Ball, tanzte, rauchte und genoss Alkohol. Wäre die Ausscheidung

in den zweiten 12 Stunden in derselben Menge erfolgt, wie in den ersten, was wohl sicher nicht der Fall ist, denn die Ausscheidung während der Nacht wird kleiner sein, so hätte man eine Ausscheidung von 1 g, wie sie auch in den Tagen vorher und nachher stattfand, erwarten dürfen. Das Zusammenwirken aller bei der Festlichkeit in Frage kommenden Factoren bewirkte aber eine sofortige Mehrausscheidung von 0,3 g, und es wurde zum erstenmale bei dieser Versuchsperson ein Ausfallen von Harnsäure bemerkt, welche seitdem noch nie wieder bei ihr aufgetreten ist. Der Stickstoff überschritt die Zahlen der vorhergehenden und folgenden Tage nicht, dagegen erreichte auch der Xanthinbasenstickstoff eine sonst nie beobachtete Höhe. Auffallen muss die erst am Tage nach der höchsten Harnsäureausscheidung auftretende grosse Harnstoffmenge, und dass die späteren Werthe für den Harnstoff so weit hinter denen zurückbleiben, welche vor diesem Tage gefunden wurden. Während 540 ccm Urin mit einer Acidität von 0,48 imstande waren, 0,549 g in Lösung zu halten, fiel bei einer Urinmenge von 590 ccm mit einer Acidität von nur 0,28 von 0,768 g Harnsäure ein grosser Theil aus, die Temperatur war in beiden Fällen die gleiche. Also trotz einer Vermehrung des Urinwassers, trotz einer Herabsetzung der Acidität um 0,2 bewirkte ein Plus von 0,3 g Harnsäure das Ausfallen; man kommt bei der Betrachtung dieser Zahlen zu der Annahme, dass die Acidität, wie wir sie heute bestimmen, keine grosse Rolle bei der Lösung der Harnsäure spielt. Der Xanthinbasenwerth schwankt in der ganzen 3. Tabelle in weiten Grenzen, vielleicht ist daran die Methode von Malfatti schuld. Die Ammoniakbestimmungen nach Schlösing geben unter sich gut übereinstimmende Resultate, von einer Beeinflussung der Ammoniakausscheidung ist aus diesen Tabellen nichts zu ersehen.

Bringt jeder Zerfall von Körpereiwiss auch eine Vermehrung der Harnsäure, oder spielen hier noch andere Factoren mit, wie die allgemeine Oxydationskraft des Organismus? Wir haben einen Körpereiwisszerfall herbeizuführen gesucht, indem wir in einem Fall von Morbus Basedowii und einem Fall von Adipositas Thyreoidea-tabletten gaben. Besonders in der 5. Tabelle haben wir den Zerfall des Körpereiwisses deutlich verfolgen können, und zwar bis zu einer Reihe von den Endproducten nahestehenden Körpern. Wir fanden eine Vermehrung der Phosphorsäure und wohl mit der vermehrten Säurebildung mehr als mit dem N-Zerfall direct zusammenhängend eine Vermehrung des Ammoniaks. Es zeigte sich eine deutliche Vermehrung des Acetons und der Xanthinbasen, aber eine

Steigerung der Harnstoff- und Harnsäureausscheidung ist ausgeblieben. In der Tabelle VI, die leider nur wenige Beobachtungen enthält, ist wieder am 1. Tage der Thyreoidea-einverleibung eine deutliche Vermehrung des Acetons zu erkennen, die Harnsäureausscheidung aber ist dieselbe wie am Tage vorher, während die Acidität sehr hoch war. Also trotz deutlichen Eiweisszerfalles ist die Harnsäure nicht vermehrt. Noch mehr in Erstaunen setzen muss uns dies Ergebniss, als wir bei dem Basedow am 2. und 3. Tage kurz vor der Einverleibung der Thyreoidea-tabletten und einmal eine halbe, das zweite Mal eine Stunde nachher die Leukocytenzahl feststellten und dabei eine deutliche Vermehrung derselben fanden. Am 1. Juni abends vor dem Essen wurden 7300 Leukocyten gezählt, nach 20 Min. wurden 2 Tabletten genommen, die Zahl der Leukocyten betrug $\frac{1}{2}$ Stunde später 10400. Am 2. Juni vor der Tabletteneinnahme 8500 Leukocyten, eine Stunde nachher 12700. Es macht also wohl nicht jede Leukocytose eine Harnsäurevermehrung. Bei den unter gleichen Verhältnissen vorgenommenen Zählungen an späteren Tagen haben wir übrigens die Leukocytose nicht mehr feststellen können. Es wurden täglich 0,9 g Schilddrüsensubstanz in Form von drei englischen Schilddrüsentabletten (Borroughs Welcome & Co. verabreicht.

Tabelle V.
Thyreoidea. Frau von H. Basedow.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N	Harnstoff	Harn- säure	Xanthin- basen-N	Ammoniak	Phosphor- säure	Aceton
27. Mai	980	1020	8,733	9,9	0,517	0,0404	0,520	1,568	0,004
28. "	1150	1021	8,165	10,5	0,482	0,0316	0,282	1,323	0,005
29. "	1360	1015	8,813	12,4	0,812	0,0470	0,832	1,659	0,015
30. "	1080	1017	9,001	11,7	0,519	0,0395	0,445	1,642	0,018
31. "	1130	1016	12,207	10,6	0,544	0,0492	0,569	2,011	0,002
1. Juni Thy.	1260	1014	10,181	11,5	0,563	0,0433	1,014	1,890	0,005
2. " "	1000	1019	8,890	10,6	0,489	0,0550	0,884	1,980	0,025
3. " "	1250	1019	12,425	10,8	0,611	0,0595	0,816	2,125	0,040
4. " "	1180	1016	10,160	10,2	0,528	0,0756	0,658	1,864	0,019
5. " "	1280	1016	12,365	10,4	0,572	0,0821	0,992	2,150	0,026
6. " "	1060	1018	10,823	8,1	0,553	0,0680	0,476	1,961	0,014

Tabelle VI.
Thyreidea. Frau L. Adipositas.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-P.	Acidität	Xanthin- basen-N	Ur	Ges.-N	Aceton	Ammoniak
24. April	1370	1018	1,55	0,575	0,0844	0,678	12,884	0,004	0,838
25. "	900	1020	1,26	0,440	0,1058	0,503	10,987	0,006	0,906
26. "	780	1023	1,38	—	0,0994	0,455	11,531	0,007	1,045
27. "	750	1023	—	—	0,1189	0,449	10,103	0,008	0,969
28. = Thyr.	740	1023	1,50	0,835	0,0628	0,446	10,367	0,025	1,027
29. = "	1000	1021	1,50	0,724	0,0849	0,627	11,179	0,005	0,762

Um zu erfahren, wie weit wir im stande sind, durch eine vegetabilische Kost die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure herunterzudrücken, hat der eine von uns vom 1. Februar bis zum 24. März mit Ausnahme von Eierspeisen nur Pflanzenkost genossen. Der in der Tabelle VII zu findende niedrigste Harnsäurewerth ist am 12. März 0,227. Man ist erstaunt über diese nicht geringfügige Verminderung, denn der höchste Werth zu Anfang der Versuchsperiode war 0,675 und der gefundene Werth stimmt auffallend mit denen überein, welche wir in Tabelle I und II bei den beiden Hungernden gefunden haben 0,197 und 0,205. Wir sind demnach wohl berechtigt, die Menge der durch Gewebszerfall des kräftigen thätigen männlichen Organismus entstandenen Harnsäure auf 0,2 g festzusetzen; da die Zahlen an drei verschiedenen Menschen gefunden sind, so scheint die Rolle der Individualität in diesen Verhältnissen eine geringe zu sein. Marés fand dagegen nach 13—27 stündigem Hungern grosse Unterschiede in der Harnsäuremenge und glaubt, in diesen Zahlen individuelle Verhältnisse ausgedrückt zu sehen. Am Tage der geringsten Harnsäuremenge ist auch die Acidität am geringsten, beide Factoren scheinen von einem dritten abzuhängen, aber keineswegs der eine vom anderen, wohl aber ist die Abhängigkeit der NH_3 -Ausscheidung von der Acidität am 14. Februar, an welchem beide die höchsten Werthe erreichen, ganz evident. Die Gesammtphosphate erreichen den Werth von 3,67 g. Der geringste Xanthinbasenstickstoffwerth 0,047 fällt nicht mit der niedrigsten Harnsäuremenge zusammen. Wenn man also auch durch absolute Nahrungsentziehung beide, Harnsäure und Xanthinbasen, in gleicher Weise beeinflussen kann, wie aus Tabelle I und II hervorgeht, und ebenso durch Verabreichung von Salicylsäure, wie wir in Tabelle VIII zeigen werden, so ist doch erstens die gemeinsame Beeinflussung keine konstante, und zweitens

finden doch sehr starke Unterschiede in der Intensität der Wirkung auf beide statt, dafür bietet diese Tabelle viele Beweise. Der geringste Xanthinbasenstickstoffwerth 0,047 ist fast gleich dem des Hungernden am 3. Tage 0,04, es ist also wohl anzunehmen, dass etwa 0,04 g Xanthinbasenstickstoff vom Körper täglich geliefert werden. Auch in dieser Tabelle entspricht dem niedrigsten Gesamtstickstoffwerth nicht die geringste Harnsäuremenge. Ueber die Wirkung der Salicylsäure in diesem Versuche siehe später.

Tabelle VII.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N.	$\bar{U}_r$	Xanthinbasen-N.	$\frac{+}{U_r}$	Ges. Phosphate	Acidität	NH ₃
1. Febr.	1340	1019	12,10	0,675	0,168	23,4	2,40	0,83	0,765
3. "	1600	1013	7,74	0,456	0,084	23,5	2,33	1,00	0,870
7. "	2200	1009	13,42	0,414	0,088	26,4	3,04	1,37	1,017
8. "	1450	1016	11,17	—	0,124	24,8	2,47	1,44	0,800
9. " Na.-Sal. 3 g	2000	1012	14,40	0,600	0,177	26,2	2,78	1,44	0,925
10. " " "	1640	1018	12,96	0,659	0,141	23,8	3,02	1,68	0,915
11. " " "	1980	1015	13,25	0,578	0,096	23,0	3,01	1,44	0,950
12. "	1370	1019	14,07	0,281	0,122	20,4	3,08	1,58	0,943
14. "	2850	1006	6,04	0,587	0,179	28,8	3,39	2,37	1,357
15. "	1240	1019	12,52	0,491	0,106	17,0	2,46	0,79	0,699
16. "	1870	1013	11,33	0,449	0,070	20,9	2,41	0,76	0,382
17. "	1460	1020	12,82	0,402	0,117	18,0	2,66	0,96	0,703
18. "	1710	1015	14,83	0,440	0,166	20,7	2,79	0,88	0,744
19. "	2290	1013	12,11	0,412	0,085	27,3	3,07	1,61	0,964
20. "	1490	1020	13,43	0,383	0,081	20,3	2,80	1,33	0,912
21. "	1740	1015	14,99	0,374	0,115	19,7	2,40	1,26	0,838
28. "	1840	1019	15,00	0,396	0,111	24,5	3,33	1,25	0,751
1. März	1645	1019	14,72	0,439	0,160	18,5	2,56	0,88	—
2. "	2650	1013	15,01	0,501	0,099	26,8	3,45	1,65	1,153
5. "	1980	1011	10,87	0,610	0,130	21,2	3,07	1,28	0,673
7. "	1275	1020	12,08	0,384	0,121	13,4	2,43	0,65	0,555
8. "	1780	1015	12,53	0,383	0,097	18,5	2,67	0,98	0,775
9. " Na.-Sal. 3 g	1940	1011	14,05	0,550	0,072	17,7	2,48	1,20	0,792
10. " " "	1550	1016	17,42	0,546	0,084	17,1	2,45	1,06	0,765
11. " " "	1700	1017	14,40	0,570	0,122	17,2	2,84	1,27	0,603
12. "	1150	1021	11,88	0,227	0,092	12,8	2,36	0,63	0,352
13. "	2080	1011	14,46	0,464	0,083	22,5	2,85	1,02	0,572
14. "	1410	1021	15,13	0,460	0,089	15,9	3,12	0,71	0,968

Tabelle VII (Fortsetzung).

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Ges.-N.	Ur	Xanthin- basen-N.	+ Ur	Ges. Phosphate	Acidität	NH ₃
17. März	1460	1022	15,08	0,388	0,058	15,5	2,82	0,65	0,604
18. "	1730	1014	16,92	0,356	0,069	15,9	3,08	1,27	1,059
19.	1510	1018	14,38	0,402	0,069	15,3	2,88	1,14	0,924
20. = Na.-Sal. 3 g	2075	1013	14,27	0,518	0,134	17,4	3,41	2,04	0,988
21. " " "	1590	1014	14,83	0,572	0,112	17,5	2,73	0,97	0,765
22. " " "	1730	1016	14,79	0,529	0,098	17,6	3,10	1,21	0,678
23. " " "	2040	1017	14,26	0,553	0,075	20,6	3,35	1,39	0,345
24. " " "	2405	1015	13,11	0,347	0,047	18,3	2,35	0,68	0,504
25. = Bier	2890	1012	15,55	0,526	0,108	22,8	3,67	1,03	0,662
26. "	2280	1018	18,19	0,559	0,096	19,6	3,19	1,11	0,474

In einem gewissen Gegensatz hierzu nährt sich der andere von uns während 5 Tage ausschliesslich von Fleisch und Eiern mit Ausschluss aller Kohlehydrate. Die Acetonmenge hatte sich bereits fest auf 0,05 eingestellt und man fand, dass die Harnsäure keine wesentliche Vermehrung zeigte. Es war dieselbe Versuchsperson wie in Tabelle III, bei der die Harnsäurewerthe immer höher gewesen waren, und die gefundene Menge ist daher nicht als eine hohe zu bezeichnen, es waren 0,879 g, man darf daher den Einfluss des Fleischgenusses auf die Harnsäureausscheidung nicht überschätzen. Statt dessen aber war die Menge des Xanthinbasenstickstoffs so stark erhöht, dass sie die des Harnsäurestickstoffs um 1 cg in 100 cem Urin übertraf. In 100 cem Urin fanden sich 0,026 g N an Harnsäure gebunden, während die durch Xanthinbasen repräsentirte Stickstoffmenge 0,036 betrug, die Tagesmenge an Xanthinbasenstickstoff 0,378 g war die höchste von uns bis jetzt beobachtete. Es ist wahrscheinlich, dass das Dar-niederliegen aller Oxydationsvorgänge im Organismus schuld an dieser massenhaften Ausscheidung von Xanthinbasen ist. In den Tagen vorher, besonders in den ersten Eiweisstagen wird die Vertheilung des Stickstoffs mehr zu Gunsten der Harnsäure ausgefallen sein, auch das Aceton zeigte in den ersten Tagen viel höhere Werthe, als aber der Organismus infolge der einseitigen Ernährung sich auf eine niedere Oxydationsstufe stellte, trat die Vermehrung der Xanthinbasen hervor.

Aus den in unserer Arbeit über Sanose (Deutsche medicinische Wochenschrift 1897, Nr. 41) mitgetheilten Harnsäurebestimmungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen. Die Harnsäuremenge bei

Frauen mit starker Inanition (s. Fall 1, 12) scheint um die Hälfte kleiner zu sein als die vom Körper gelieferte Menge bei Männern, dazu kommt, dass es sich um bettlägerige weibliche Kranke handelte, so dass die oft auffallend geringen Werthe so zu erklären sind. Während die durch die eingeführte Sanose bewirkten Stickstoffausscheidungen oft fast das Vierfache der bisher ausgeschiedenen Menge betrug, hielt die Harnsäuremenge durchaus nicht gleichen Schritt damit, sondern war oft viel geringer (das Zweifache in Fall 3) oder viel grösser (das Achtfache bei doppelter Stickstoffmenge). Hierdurch ist wieder die Unabhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der des Gesamtstickstoffs bewiesen.

Während wir in den bisherigen Versuchen durch Aenderung der Nahrung den Ausscheidungsverhältnissen der Harnsäure nachzugehen strebten, theilen wir jetzt die Resultate mit, die wir durch Eingabe verschiedener Substanzen gewannen. Wie aus Tabelle III hervorgeht, wurden am 7. und 8. je 3 g Harnstoff genommen, dieselben zeigten auf die Harnsäureausscheidung keinen Einfluss, nur die Harnstoffmenge nahm etwas zu. In Tabelle IV sind am 9. 1 g, am 10. 2 g Harnsäure verzeichnet, auch hier kein Einfluss auf die Harnsäureausscheidung. Haig hat behauptet, dass die harnsäurevermehrnde Wirkung der Salicylsäure auf der leichten Löslichkeit der Salicylursäure im Blute beruhe, die Salicylursäure bestehe aber nicht aus Salicylsäure und Harnsäure, sondern aus Salicylsäure und Glykokoll; Glykokoll sei an der Entstehung der Harnsäure beteiligt und dadurch, dass die aus Glykokoll und Salicylsäure entstandene Salicylursäure im Blute viel löslicher sei als die Harnsäure, sich aber in den Nieren wieder in Salicylsäure und Harnsäure trenne, werde die Harnsäure in vermehrter Menge ausgeschieden. Der Gedankengang ist nicht durchsichtig, denn es würde sich darnach nur um eine scheinbare Harnsäureelimination aus dem Körper handeln, in Wirklichkeit wäre es eine Mehrausscheidung von Glykokoll. Ist diese Theorie richtig, dass sich das Glykokoll an der Harnsäurebildung betheiligt, so müsste die Benzoësäure, welche auch das Glykokoll an sich reisst, im Harn aber nicht Harnsäure wieder abgibt, eine verminderte Harnsäureausscheidung machen. Dagegen sprechen die Versuche in Tabelle III, bei denen am 28., 29. und 30. je 3 g Natr. benzoic. genommen wurden, es trat keine verminderte Harnsäureausscheidung auf. Wir wissen ja nun jetzt auch, dass die Harnsäurevermehrung bei der Salicylsäure nicht durch Vermittelung der Salicylursäure zustandekommt, sondern durch die der Leukocytose. Schon aus dem Vegetarianerversuch (Tabelle VII)

muss hervorgehen, dass die Harnsäurevermehrung nicht auf Kosten der Nahrung geschieht, sondern dass der Körper das Plus liefert, denn obwohl dem Körper schon wochenlang Vegetabilien geboten waren, und auch keine Retention vorhanden sein konnte, trat doch die Wirkung der Salicylsäure am 9., 10., 11. und 20., 21., 22., 23. noch prompt ein, ohne eine Abnahme in der Intensität zu zeigen.

Tabelle VIII. Salicylversuch.

Datum	Menge	Ges.-N	$\bar{U}_r$	Leukocyten		Xanthinbasen-N
				morgens	mittags	
7. Juni	930	15,522	0,748	8772	9282	0,0553
8. "	920	14,978	0,767	7956	7548	0,0567
9. = 3 g Na.-Sal.	830	15,065	0,976	9078 $\frac{1}{2}$ St.	11628 $\frac{1}{2}$ St.	0,1192
10. " " "	810	15,868	0,957	7446 $\frac{1}{2}$ St.	11628 1 St.	0,0794
11. " " "	850	15,759	1,005	—	10320 $\frac{1}{2}$ St.	0,1590
12. " " "	820	14,768	0,846	7854 1 St.	8874 $\frac{1}{2}$ St.	0,0636
13. " " "	870	14,103	0,854	10812 $\frac{1}{2}$ St.	8466 1 St.	0,0714

Die Tabelle VIII giebt uns ein gutes Bild von der Wirkung der Salicylsäure, die Zahlen hinter den Leukocytenzahlen bezeichnen die Zeit, welche zwischen Salicyleinnahme und Zählung verstrichen war. Wir fanden eine geringe Steigerung des Gesamtstickstoffs und eine Steigerung der Harnsäure und Xanthinbasenmenge. Trotz andauernder Salicyleinverleibung hört die Wirkung am 4. Tage auf, die Werthe bleiben am 4. und 5. Tage noch etwas höher als in den Tagen der Einstellung auf die Diät, die Zahl der Leukocyten geht damit Hand in Hand. Die Versuchsperson war dieselbe wie in der Tabelle III, und wir sind erstaunt in dieser Tabelle eine Harnsäurevermehrung völlig zu vermissen. Dafür trat einmal am Tage nachher eine Vermehrung des Xanthinbasenstickstoffs um das Dreifache ein, das andere Mal eine solche um 0,05. Der einzige Unterschied in der Versuchsanordnung war der, dass diese Versuchsperson in Tabelle III die für das Mittagessen festgesetzte Fleischmenge kaum bewältigen konnte, in der Tabelle VIII aber 50 g Fleisch weniger genoss. In der Tabelle VII, in der der zweite von uns nur Vegetabilien genoss, ist die Harnsäurevermehrung eine prompte, die Xanthinbasen aber nehmen sogar ab. Auch in Tabelle VI zeigt dieselbe Versuchsperson wieder deutlich die harnsäurevermehrnde Wirkung der Salicylsäure. Es kann also die Salicylsäure entweder eine Harnsäure- oder Xanthinbasenvermehrung machen oder beides zusammen wie in Tabelle VIII. Auch das öfter beobachtete Nachlassen der Wirkung auf die Harnsäureausscheidung am 2. Tage der Einverleibung

ist nicht constant, in Tabelle VII ist sogar noch eine Zunahme am 2. Tage verzeichnet, jedenfalls aber erschöpft sich die Wirkung nach längerer Einverleibung. Es sind also in der Frage nach der Wirkung der Salicylsäure auf die Harnsäure und Xanthinbasenausscheidung noch 2 Punkte zu klären.

1. Warum tritt einmal eine reine Harnsäurevermehrung, ein anderes Mal eine reine Xanthinbasenzunahme, ein 3. Mal beides ein?

2. Wodurch ist das Nachlassen dieser Wirkung bedingt? Die letzte Thatsache wird wahrscheinlich durch eine Gewöhnung des Körpers an den Reiz der Salicylsäure zu erklären sein.

In den folgenden 4 Tabellen haben wir der Harnsäureausscheidung in Krankheitsfällen nachgehen wollen. In der Tabelle IX handelt es sich um einen Jungen von 10 Jahren ohne Krankheitserscheinungen, der vor mehreren Wochen eine Pneumonie durchgemacht hatte und der quantitativ und qualitativ dieselbe Kost genoss wie der achtjährige Knabe in Tabelle X, welcher an Chorea litt. Die Versuche sind angestellt, um die Behauptung Haig's nachzuprüfen, dass die Chorea durch eine Harnsäureretention veranlasst werde.

Tabelle IX.
Pneumoniereconvalescent 10 Jahre.

Datum	Menge	$\overline{U_r}$	Xanthinbasen-N.
24. Aug.	1000	0,233	0,219
25. "	1500	0,842	0,585
26. "	1600	0,515	0,373
27. "	1500	0,150	0,144
28. "	1250	0,227	0,106
29. "	1350	0,502	0,120

Tabelle X.
Knabe mit Chorea 8 Jahre.

Datum	Menge	$\overline{U_r}$	Xanthinbasen-N.
24. Aug.	600	0,292	0,111
25. "	1200	0,427	0,088
26. "	950	0,312	0,110
27. "	750	0,149	0,077
28. "	750	0,270	0,086
29. "	900	0,375	0,171

Wir finden nun, dass die Harnsäurezahlen des gesunden Knaben grösser sind und vor allem grössere Schwankungen aufweisen, welche zwar der Choretiker auch deutlich mitmacht, aber in weit geringerem Maasse. Auch die Xanthinbasenstickstoffwerthe sind bei dem Gesunden grösser, machen die Harnsäureschwankungen deutlich mit, während bei dem Jungen mit der Chorea dieses Zusammengehen fehlt, und die Xanthinbasenwerthe geringer sind. In den 6 Versuchstagen hat der Gesunde ausgeschieden 2,469 g $\bar{U}r$, 1,547 g Xanthinbasenstickstoff, der choreatische 1,825 g Harnsäure und 0,643 g Xanthinbasenstickstoff. Wir möchten aus diesem einen Versuch keine bindenden Schlüsse ziehen, aber er scheint eine Stütze der Haig'schen Ansicht zu sein; denn durch die geringe Altersdifferenz sind unseren jetzigen Erfahrungen nach diese Unterschiede nicht ganz zu erklären. In den beiden folgenden Tabellen handelt es sich beide Male um Diabetes, in Tabelle XI mit Gicht, in Tabelle XII mit Morb. Basedowii complicirt.

Tabelle XI. Diabetes und Gicht.

Datum	Menge	Spec. Gewicht	Album.	Sacch.	$\bar{U}r$	Xanthinbasen-N.
20. Aug.	2760	1021	2,76	104,9	0,566	1,136
23. "	2860	1021	2,86	114,4	1,099	0,069
24. "	2160	1022	2,70	86,4	0,519	0,017
25. "	1850	1025	3,24	59,2	0,354	0,066
11. Nov.	1800	1022	3,60	43,2	—	—

Der Gichtische hatte in dieser Zeit keinen Anfall, es hatte eine Amputation eines Beines wegen Gangrän vorgenommen werden müssen, man fand sehr starke Uratablagerungen in allen Gelenken des amputirten Gliedes, ausserdem bestand Nephritis. Die Harnsäurewerthe schwanken zwischen 0,354 und 1,099, zeigen also kein typisches Verhalten. Der höchste Werth wird am Tage der stärksten Zuckerausscheidung gefunden, während ein Parallelismus zwischen den Xanthinbasen und der Zuckermenge nicht besteht, der Tag der höchsten Xanthinbasenmenge geht dem der höchsten Harnsäuremenge voraus. Ein Einfluss des Zustandes der Nieren ist vielleicht darin zu erkennen, dass bei zunehmender Eiweissmenge Zucker, Harnsäure und Xanthinbasen abnehmen.

Tabelle XII. Diabetes und Basedow.

Datum	Urin		Zucker		Aceton, tägl. Menge	Harnstoff		Harnsäure		Xanthinbasen-N		Gesamt-N	
	Menge	Spec. Gewicht	Proc.	tägliche Menge		Proc.	tägliche Menge	Proc.	tägliche Menge	Proc.	tägliche Menge	Proc.	tägliche Menge
10. März	1550	1028	3,6	55,8	0,142	1,01	15,65	0,040	0,625	0,015	0,239	0,895	13,87
11. "	1570	1032	4,6	72,2	0,204	1,20	18,84	0,044	0,688	0,014	0,220	0,910	14,29
12. "	1550	1032	4,4	68,2	0,111	1,08	16,74	0,035	0,546	0,012	0,191	0,910	14,11
13. "	1670	1029	4,0	66,8	0,205	1,02	17,03	0,037	0,616	—	—	—	—

Auch in dem Fall von Diabetes und Basedow, dessen klinisches Verhalten in der Göttinger Dissertation von Osterwald aus dem Jahre 1898 über Diabetes mellitus bei Morbus Basedowii näher beschrieben ist, fällt die höchste Harnsäuremenge mit der grössten Zuckermenge zusammen, die Xanthinbasen haben wieder am Tage vorher ihren Maximalwerth erreicht, auch Gesamtstickstoff, Harnstoff und Aceton nehmen am Tage der höchsten Zukerausscheidung ebenfalls zu. Auffällig ist die Vermehrung aller dieser Harnbestandtheile an einem Tage, und es liegt viel näher, eine gemeinsame Ursache hierfür anzunehmen als eine Abhängigkeit der einzelnen unter sich. Auch bei einem Fall von Osteomalacie und Basedow haben wir Ges.-N- und $\bar{U}$ -Bestimmungen gemacht. Die Werthe für ersteren hielten sich zwischen 7 und 8 g, die $\bar{U}$ -Werthe schwankten zwischen 0,4 und 0,6. Irgend welche Schlüsse lassen sich aus diesen Bestimmungen nicht ziehen.

Schlussätze. 1. Es ist unzulässig, die Ausscheidung der Harnsäure einerseits zur Ausscheidung des Gesamtstickstoffes, sowie des Harnstoffes und zur Acidität des Urins andererseits in constante Beziehung zu setzen.

2. Bei der durch die Nahrung gelieferten Harnsäuremenge spielen individuelle Verhältnisse eine grosse Rolle, bei der durch Körper-substanzzerfall gelieferten sind unter normalen Verhältnissen die Werthe ziemlich constant.

3. Erhöhter Körpereiwisszerfall macht nicht immer Harnsäurevermehrung.

4. Rein vegetabilische Kost vermag die Harnsäureausscheidung nicht aufzuheben, rein animalische kann ohne Erhöhung der Harnsäuremenge nur eine starke Xanthinbasenvermehrung zustande bringen.

5. Excesse im Essen und Trinken können zu starker Harnsäurevermehrung und zum Ausfallen der Harnsäure führen.

6. Salicylsäure macht entweder Harnsäure oder Xanthinbasenvermehrung oder beides.

7. Die in pathologischen Fällen seither gemachten Beobachtungen fordern zur weiteren Prüfung auf, da sie nur gering an Zahl Bemerkenswerthes enthalten.

Wir haben absichtlich jede Litteraturangabe in dieser Arbeit vermieden, da Schreiber die gesammte Harnsäurelitteratur in seiner demnächst erscheinenden Arbeit: „Die Harnsäure in ihren physiologischen und pathologischen Beziehungen“, zusammengestellt hat und es den Rahmen der Arbeit weit überschreiten hiesse, wollten wir die ins Ungeheuere gewachsene Litteratur noch einmal hier einfügen.

Herrn Geheimrath Ebstein sprechen wir für die Anregung zu dieser Arbeit unseren besten Dank aus.