XVII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E. **Ueber das Vorkommen von Harnsäure im Blute bei Menschen und Säugethieren.**

Von

Karl Petren (Lund, Schweden).

Bekanntlich hat Garrod zuerst die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen von Harnsäure im Blute bei Menschen gelenkt. Er behauptete, dass die Untersuchung darauf Bedeutung für die Diagnose der Gicht habe und stellte als eine schnell ausgeführte und zum klinischen Zwecke verwendbare Untersuchungsmethode die bekannte Fadenprobe dar (Garrod)¹⁾. Vielleicht ist es etwas weniger beachtet worden, dass Garrod in seiner ersten Arbeit²⁾ über diese Frage eine grosse Reihe von Bestimmungen der Harnsäure mit einer weitaus exacteren Methode mitgetheilt hat.

Er ging nämlich in der Weise vor, dass das durch Venäsection entnommene Blut enteiwisst und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde zuerst mit Alkohol und später mit Wasser ausgekocht. Die so erhaltene wässrige Lösung wurde mit Salzsäure versetzt und eingedampft, bis die Harnsäure auskrystallisirte. Auch machte Garrod mit einem Theil dieser Lösung die Murexidprobe.

Mit dieser Methode konnte Garrod bei Gicht eine Menge Harnsäure von 2,5 bis 5 auf 100 000 g Blut sicher stellen; etwa dieselbe Menge erhielt er auch bei Nephritis. Andererseits konnte er doch

1) Garrod, A. B., On the blood and effused fluids in Gout, Rheumatism and Bright's disease. Med. Chir. Trans. Bd. XXXVII, S. 49, 1854.

2) Garrod, Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in Gout Rheumatism and Bright's disease. Med. Chir. Trans. Bd. XXXI, S. 83, 1848.

auch den Beweis für das Vorhandensein einer minimalen Menge Harnsäure bei gesunden Menschen liefern, und zwar hebt er besonders hervor, dass er diese Untersuchung und immer mit positivem Erfolge in vielen Fällen ausgeführt hat. Beim acuten Gelenkrheumatismus fand er Harnsäure nur in der gleichen minimalen Menge wie bei Gesunden.

Die Fadenprobe dagegen ergab bei gesunden Menschen ein negatives Resultat und deshalb stellt Garrod¹⁾ dieselbe als ein Differentialdiagnosticum zwischen Gicht und Gelenkrheumatismus auf. Mit der Fadenprobe hat er in einem Falle von Pneumonie und einem von Bronchitis ein positives Ergebniss erzielt.

Die von Garrod zuerst benutzte Methode scheint, soweit ich aus der Litteratur beurtheilen kann, niemals später zur Anwendung gekommen zu sein. Die Fadenprobe ist wohl vermuthlich oft von den Klinikern geübt worden, einen grösseren wissenschaftlichen Werth will man, wie es scheint, derselben im allgemeinen nicht zuerkennen.

Später hat man ja in der Ludwig-Salkowski'schen Methode ein exactes Mittel bekommen, das Vorhandensein von Harnsäure nachzuweisen und ihre Menge quantitativ zu bestimmen. Soweit man aber aus der Litteratur beurtheilen kann, ist doch diese Methode zur Untersuchung des Blutes nicht besonders oft angewendet worden.

In 4 Fällen von Pneumonie und einem von perniciöser Anämie hat Salomon²⁾ die Harnsäure nachgewiesen. Derselbe Verfasser³⁾ hat bei Gicht die Harnsäure während des acuten Anfalles gefunden, nicht aber in den freien Zwischenzeiten.

In einem Falle von Fettherz hat Abeles⁴⁾ die Harnsäure gefunden; ebenso bei einem durch den Strang justificirten Manne.

Die weitaus grösste Reihe von Beobachtungen ist von Jaksch⁵⁾ mitgetheilt worden. Bei Gesunden bei verschiedenen Nervenkrankheiten, beim Rheumatismus und Diabetes hat er keine Harnsäure nachweisen können, ebenso am öftesten bei Typhus abdominalis.

1) Garrod, On Gout and Rheumatism. The differential diagnosis and the nature of the so called rheumatic Gout. Med. Chir. Trans. Bd. XXXVII, S. 181, 1854.

2) Salomon, E., Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxantin und Milchsäure im thierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. II, S. 65, 1878.

3) Salomon, E., Ueber pathologisch-chemische Blutuntersuchungen. Charité-Annalen Bd. V, S. 137, 1878.

4) Abeles, M., Ueber Harnsäure im Blut und einigen Organen und Geweben. Wien, med. Jahrb. 1887, S. 479.

5) Jaksch, J., Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xantinbasen im Blute, den Exsudaten und Transsudaten. Berlin 1891.

Bei verschiedenen Krankheiten der Baueingeweide (Nieren vgl. unten) und der Lungen (Pneumonie vgl. unten) war das Resultat sehr wechselnd. Dagegen hat Jaksch bei Herzfehlern (wenigstens bei nicht compensirten) und bei Nephritis fast immer, bei Pneumonie und schwerer Anämie immer Harnsäure und zwar oft in beträchtlicher Menge gefunden.

Nachher hat Klemperer¹⁾ 3 Gesunde, einen Fall von Diabetes und einen von Pneumonie mit negativem Ergebniss untersucht; dagegen die Harnsäure in einem Falle von Leukämie, einem von Nephritis und einigen von Gicht nachgewiesen.

Zuletzt hat Magnus-Levy²⁾ mitgetheilt, dass er bei Nephritis in 12 Fällen constant und bei Leukämie in 4 unter 5 Fällen Harnsäure, desgleichen bei Gicht³⁾ sie unter 17 mal constant gefunden hat.

Ich habe in einem Falle von Pneumonie das Blut auf Harnsäure untersucht.

K. S., 41 Jahre, Mann. Katarrhalische Pneumonie, Cyanose der Wangen und Lippen, starke Dyspnoë, Eiweiss im Harn. Temperatur am Tage der Venäsection 38,5—38°. Am folgenden Tage drohender Collaps. Tod 6 Tage später. Nahrung hauptsächlich Milch und Eier.

Durch Aderlass wurden 180 ccm Blut entnommen. Bezüglich der von mir in diesem wie in den anderen Fällen benutzten Untersuchungsmethode will ich folgendes bemerken. Das Blut wurde direct in ganz heissem Wasser (500—1000 ccm) und zwar unter fortwährendem fleissigem Umrühren aufgenommen. In dieser Weise gelang es, eine Coagulation des Blutes zu vermeiden. Möglichst schnell nachher wurde das verdünnte Blut in kochendes, schwach essigsäures Wasser langsam unter Umrühren eingegossen. Zuweilen trat jetzt beim Kochen sofort eine vollständige Ausfällung des Eiweisses ein, sonst könnte ich diese durch vorsichtige, abwechselnde Zufügung von etwas Natronbicarbonat und Essigsäure erreichen. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingedampft, wobei zuweilen noch ein wenig Eiweiss ausfiel, welches sich meist gut abfiltriren liess. Weiteres Verfahren nach Ludwig-Salkowski.

Im betreffenden Falle von Pneumonie eine reichliche Menge charakteristischer Harnsäurekrystalle und die Murexidreaction deutlich positiv.

1) Klemperer, G., Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 655.

2) Magnus-Levy, Ad., Ueber den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie. Virchow's Archiv Bd. CLII, S. 107, 1898.

3) Magnus-Levy, Ad., Verhandlungen des Congresses für innere Medicin zu Breslau 1898.

Die oben gegebene Litteraturübersicht lässt erkennen, dass Harnsäure sich fast immer — wenn wir jetzt die Gicht ausser Betracht lassen — bei Pneumonie, Nephritis, schwerer Anämie (und Leukämie) und wohl auch schweren Herzfehlern nachweisen lässt, und kann man wohl mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen, dass sie bei diesen Krankheiten ein constantes Vorkommen im Blute ausmacht.

Wenn also die Angaben, was diese Krankheiten betrifft, fast einstimmig sind, gilt dasselbe nicht bezüglich gesunder Menschen. Hier stehen nämlich sich die widersprechenden Resultate einerseits von Garrod (und zwar nicht mit der Fadenprobe gewonnenen) und Abeles, andererseits von Jaksch und von Klemperer gegenüber. Die Frage, ob Harnsäure ein constantes Vorkommen im Blute des Menschen bildet, muss also als noch unentschieden betrachtet werden.

C. B., 20 Jahre, Mädchen. Hysterisches Bluterbrechen. Keine sonstigen Erscheinungen eines Magenleidens. Kräftiger Körperbau, sehr guter Nahrungszustand, Aussehen von blühender Gesundheit. Rechtsseitige Hypästhesie des ganzen Körpers (besonders in Form einer starken Analgesie). Daneben lassen sich auch manchettenförmige Hypästhesien an den Extremitäten nachweisen. Herabsetzung der Sensibilität der Sklera. Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Kein Einweiss. Gewöhnliche gemischte Hospitalkost.

240 cem Blut durch Aderlass entnommen. Harnsäure in nicht ganz geringer Menge sowohl durch die mikroskopische Untersuchung als durch die Murexidreaction nachgewiesen. Ich will nur hinzufügen, dass Jaksch bei verschiedenen (organischen) Nervenkrankheiten keine Harnsäure gefunden hat, und dass bezüglich einer Verschiedenheit des Stoffwechsels bei Hysterie im Vergleiche mit demjenigen bei gesunden bisher gar nichts bekannt ist.

B. S., 20 Jahre, Mädchen. Acuter gonorrhöischer Rheumatismus des linken Fussgelenkes. Spärliche Gonokokken im Urethralsecret nachgewiesen. Sehr kräftiger Körperbau und sehr guter Ernährungszustand. Abendtemperatur einige Tage etwa 38° C. Sonst nichts Krankhaftes. Kein Eiweiss. Gewöhnliche gemischte Hospitalkost.

140 cem Blut durch Aderlass. Eine sehr spärliche Zahl von ganz kleinen Harnsäurekrystallen gefunden, deren Form mir doch genügend charakteristisch erschien, um ihr Erkennen sicher zu erlauben. Da diese sehr geringe Menge von Harnsäure mit ziemlich viel Salzen vermischt war, gelang es mir — wie ich es auch erwartete — nicht, eine deutliche Murexidreaction zu bekommen. Die mikroskopische Untersuchung lässt mich doch an dem Vorhandensein von Harnsäure nicht zweifeln und falls ich Recht habe, wäre diese Untersuchung deshalb von einem gewissen Interesse, weil sie ein Beispiel liefert, wie

das Vorhandensein auch nur ganz minimaler Mengen Harnsäure durch die mikroskopische Untersuchung constatirt werden kann.

Bezüglich des „Rheumatismus“ lagen schon (s. oben) die Angaben von Garrod und Jaksch vor; ersterer hatte „Spuren“, letzterer überhaupt keine Harnsäure in solchen Fällen gefunden. Da in meinem Falle Gonorrhoe nachgewiesen war, ist ja der Fall als gonorrhoeischer Rheumatismus aufzufassen. Dass diese Form von Rheumatismus sich bezüglich des Vorkommens von Harnsäure im Blute der gewöhnlichen gegenüber verschieden verhielt, darüber ist nichts bekannt.

Das Ergebniss dieser beiden Untersuchungen spricht — meines Erachtens — dafür, dass die Harnsäure im Blute der Menschen häufig und unabhängig von den besonderen obengenannten Krankheiten vorkommt, wenn sie nicht einen normalen Blutbestandtheil darstellt. Um die Frage sicher zu beantworten, sind natürlich noch weitere Untersuchungen nöthig.

Weiter habe ich eine Reihe von Untersuchungen vorgenommen, um zu entscheiden, ob das Blut einiger Säugethierarten Harnsäure enthält. Durch die Untersuchungen von Mittelbach¹⁾ wissen wir, dass Harnsäure sich im Harne der Pflanzenfresser constant nachweisen lässt und deshalb wäre ihr Vorkommen im Blute bei diesen Thieren möglich. Einige frühere Untersuchungen, und zwar mit negativem Ergebniss, liegen vor. Garrod hat die Harnsäure im Hammelblute vergebens gesucht. Jaksch hat zum Kaninchen-, Hammel- und Rinderblut Harnsäure zugesetzt und so quantitative Controlanalyse gemacht. Immer hat er mehr oder weniger von der zugefügten Harnsäure vermisst, nur einmal fand er mehr. Controlanalyse von derselben Art und mit demselben Ergebnisse hat Schröder²⁾ mit Rinderblut gemacht. Im Pferdeblut hat Abeles (l. c.) keine Harnsäure nachweisen können.

Bezüglich der von mir angewendeten Untersuchungsmethode ist nur zu bemerken, dass das Blut (gewöhnlich etwa 1 Liter) sofort beim Schlachten der Thiere in einem hohen Cylinder aufgenommen wurde. Diesen liess ich so einen Tag lang ruhig in der Kälte (die Untersuchungen wurden während des Winters vorgenommen) stehen und benutzte darnach das abgesetzte Serum (im allgemeinen etwa 200 ccm), das in kochendes, essigsames Wasser eingegossen wurde; weiter wie oben geschildert ist.

1) Mittelbach, F., Ueber das Vorkommen von Harnsäure im Harne der Herbivoren. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XII, S. 463, 1888.

2) Schröder, W. v., Ueber den Harnsäuregehalt des Blutes und der Leber der Vögel. C. Ludwig'sche Festschrift, Leipzig 1887.

In dieser Weise habe ich Schweineblut viermal, Rinderblut dreimal, Hammelblut zweimal und Pferdeblut einmal untersucht und immer mit negativem Erfolge: ich habe niemals charakteristische Krystallformen oder die Murexidreaction zu sehen bekommen.

Um die Empfindlichkeit meiner Methode zu prüfen, habe ich 2 mg Harnsäure zu 200 cem Rinderblutserum gesetzt; ich bekam dann sowohl sichere Harnsäurekrystalle als deutliche Murexidreaction. Dieselbe Controlanalyse ist von Abeles (mit 3 mg) und von Schröder (1 mg) und zwar auch mit positivem Erfolge ausgeführt worden.

Bekanntlich scheiden die Fleischfresser oder wenigstens einige von ihnen weniger Harnsäure als die Pflanzenfresser aus. Durch zahlreiche Untersuchungen von Meissner¹⁾ ist nämlich festgestellt worden, dass bei Hunden und Katzen bei Fleischnahrung theils Harnsäure, theils Allantoin mit dem Harne ausgeschieden werden, dass aber bei vegetabilischer, stickstoffarmer Nahrung die beiden genannten Stoffe im Harne nicht auftreten. So hat man wohl kaum zu erwarten, Harnsäure im Blute bei diesen Thieren nachweisen zu können. Auch hat Abeles (l. c.) sie bei Hunden vergebens gesucht, und Luthje²⁾ hat sie sogar nach Thymusfütterung bei einem Hunde nicht nachweisen können, obgleich die Harnsäureausscheidung hierdurch sehr stark gesteigert wurde, und obgleich eine Beobachtung von Weintraud³⁾ uns lehrt, dass die Thymusfütterung bei Menschen den Harnsäuregehalt des Blutes beträchtlich erhöhen kann; ich habe nur in einem Falle Hundeblut untersucht (160 cem Blut durch Aderlass gewonnen und wie bei den Untersuchungen an Menschen gesammelt), und zwar mit völlig negativem Ergebnisse.

Wir können also schliessen, dass wir mit den uns jetzt zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden Harnsäure im Blute der Säugethiere nicht nachweisen können. Ob sie doch in ganz kleinen Spuren vorhanden ist, darüber lässt sich natürlich gar nichts sagen.

Dagegen scheint es uns ziemlich wahrscheinlich zu sein, dass Harnsäure im Blute bei Menschen ein sehr gewöhnliches oder constantes Vorkommniss ist; jedenfalls tritt sie bei ganz bestimmten Krankheiten in vermehrter Menge auf. 2 Fragen von beträchtlichem Interesse bieten sich jetzt dar: können wir uns die vermehrte Menge,

1) Meissner, G., Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im thierischen Organismus. Zeitschr. f. rat. Medic. Bd. XXXI, S. 234, 1868.

2) Luthje, H., Ueber Bleigicht und den Einfluss der Bleiintoxication auf die Harnsäureausscheidung. Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XXIX, S. 266, 1896.

3) Weintraud, Ueber Harnsäure im Blute und ihre Bedeutung bei der Gicht. Wien, klin. Rundschau 1896, Nr. 1 und 2.

resp. das Auftreten der Harnsäure im Blute bei diesen Krankheiten erklären? Und gestatten diese Erfahrungen irgend welche Schlussfolgerungen bezüglich der Frage von dem Bildungsorte der Harnsäure?

Bekanntlich haben auch in der späteren Zeit einige Verfasser (Weintraud, Kolisch) behauptet, dass die Harnsäurebildung eine Funktion der Nieren wäre. Der Umstand, dass die Harnsäure im Blute bei Nephritis constant vermehrt ist, während ihre Ausscheidung keine bestimmte quantitative Veränderung zeigt, scheint mir aber sich mit der Annahme der Entstehung der Harnsäure in den Nieren nicht ganz leicht in Uebereinstimmung bringen zu lassen.

Wie haben wir uns die bei gewissen Krankheiten constante Vermehrung der Harnsäure zu erklären? Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei Nephritis. Die Untersuchungen mit zuverlässigen Methoden lehren, dass die Harnsäureausscheidung innerhalb der normalen Grenzen fällt. Also können wir keine Aenderung in der Production der Harnsäure annehmen, sondern müssen die Schlussfolgerung ziehen, dass eine Retention stattgefunden hat. Einige Ueberlegung zeigt sogleich, dass sich die Harnsäureretention im Blute der Ausscheidung nicht bemerkbar zu machen braucht: Die gefundenen Werthe der Harnsäure im Blute steigen fast niemals zu 10 mg auf 100 ccm; nehmen wir eine Blutmenge von 5 kg an, so würde die höchste Menge Harnsäure, die im Blut vorhanden sein könnte, 500 mg ausmachen. Wenn aber die Aufspeicherung dieser ganzen Menge auch in nur ganz wenigen Tagen stattfände, würde sich diese Retention bei etwa normaler Harnsäureproduction doch nicht deutlich bemerkbar machen, weil die normale Harnsäureausscheidung und ihre Schwankungen dazu zu gross sind.

Wir können also den Schluss ziehen, dass eine normale Harnsäureausscheidung eine normale Production beweist (ob etwa eine Steigerung der Harnsäureproduction, die durch eine entsprechende Steigerung der Harnsäurezersetzung innerhalb des Körpers ausgeglichen werde, stattfinden kann, darüber zu urtheilen, entbehren wir ja jeder Grundlage), und dass die bisher beobachteten Vermehrungen der Harnsäure im Blute trotz „normaler“ Ausscheidung nur auf eine Retention zurückgeführt werden können. Klemperer's (l. c.) Ansicht, dass aus dem hohen Gehalte des Gichtblutes an Harnsäure (bei normaler Ausscheidung) eine vermehrte Bildung von Harnsäure folgt, ist, wie die oben angestellte Berechnung lehrt, keineswegs begründet.

Die Harnsäurevermehrung im Blute bei Nephritis ist also ein-

fach als ein Zeichen der gestörten secretorischen Thätigkeit des Nierenparenchyms anzusehen. Auch die Harnsäurevermehrung im Blute bei Herzfehlern, Pneumonie u. s. w. dürfte in gleicher Weise zu erklären sein, denn eine erhebliche Steigerung der Harnsäureausscheidung besteht hier nicht, und die Anhäufung der Harnsäure im Blute überschreitet nicht die in obiger Berechnung eingesetzten Werthe.

Jaksch will die Harnsäurevermehrung im Blute auf eine Veränderung der rothen Blutzellen zurückführen, so dass diese die Harnsäure nicht wie normal sofort, als sie aus den Nucleinen gebildet ist, weiter oxydiren können. Diese Erklärung kann — wenigstens in der von Jaksch gegebenen Form — nicht richtig sein, weil sie eine vermehrte Harnsäureausscheidung voraussetzte, was ja doch im allgemeinen bei diesen Fällen nicht zutrifft.

Wenn wir also die Vermehrung der Harnsäuremenge im Blute im allgemeinen auf eine Retention, eine Herabsetzung der Nierenfunktion zurückführen können, ist dies doch nicht für alle Fälle zutreffend. Wenn die Harnsäureproduction — aus irgend welcher Ursache — stark vermehrt ist, lässt es sich ja gut denken, dass die Nieren, auch wenn sie eine normale Funktionsfähigkeit besitzen, die Ausscheidung nicht mit derselben Vollständigkeit wie sonst besorgen können, dass der Gehalt des Blutes an Harnsäure vermehrt wird. Von dieser Form von Harnsäurevermehrung im Blute hat Weintraud (l. c.) uns ein experimentelles Beispiel gegeben: er fand eine beträchtliche Menge Harnsäure im Blute von Menschen nach Thymusfütterung — trotz stark vermehrter Harnsäureausscheidung. In dieser Weise wäre wohl im allgemeinen die Harnsäurevermehrung des Blutes bei Leukämie¹⁾ zu erklären, da die Ausscheidung hier oft stark gesteigert ist. Auch bei perniciöser Anämie giebt es ja Fälle mit bedeutender Vermehrung der Harnsäureausscheidung; die in solchen Fällen bestehende Harnsäurevermehrung im Blute müsste freilich auch auf vermehrte Bildung oder verminderte Zersetzung zurückgeführt werden. Doch scheint es nicht, dass das für alle Fälle zutrifft; es sind hier, wie von Noorden bemerkt, weitere Untersuchungen abzuwarten.

Auf die Frage nach den Ursachen der Harnsäurevermehrung im Blute bei Gicht beabsichtige ich nicht einzugehen; sie liegt gänzlich ausserhalb meines Themas.

1) cf. Besonders den einen Fall von Magnus Levy, der am Tage fast 9 g Harnsäure ausschied und in 100 ccm Blut 22 mg Harnsäure enthielt.