

II. Aus der II. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Gerhardt in Berlin.

Beobachtungen über ein neues harnsäurelösendes Mittel bei Gichtkranken.

Von Stabsarzt Dr. E. Grawitz,
Privatdocenten und Assistenten der Klinik.

Zu Anfang Juli dieses Jahres wurde mir von Herrn Geheimrath Gerhardt ein Mittel überwiesen zur Erprobung seiner Wirksamkeit bei Gichtkranken der Klinik.

Das Mittel war unter dem Namen „Lysidin“ von Herrn Geheimrath Prof. Dr. Ladenburg in Breslau gesandt mit der Notiz, dass es sich um ein stark alkalisch reagirendes Präparat handele, welches die fünffache harnsäurelösende Wirkung des Piperazin habe und bei Thierversuchen als unschädlich erprobt worden sei.

Das übersandte Material erwies sich als sehr hygroskopische, weissröthliche, krystallinische Substanz von eigenthümlichem, an den Geruch von Mäusen erinnerndem Geschmack, leicht löslich in Wasser.

Zufällig befanden sich zu der erwähnten Zeit gerade zwei Kranke mit ausgesprochenen Zeichen von Gicht auf der Klinik, bei welchen das Mittel sogleich in Anwendung gezogen werden konnte, und zwar handelte es sich bei dem einen Kranken um einen acuten, ziemlich heftigen Gichtanfall, während bei dem zweiten stark ausgesprochene chronische gichtische Veränderungen vorhanden waren.

Diese Kranken nun erhielten das Mittel in kohlensaurem Wasser gelöst, wie das von Herrn Geheimrath Prof. Ladenburg als geeignetes Lösungsmittel zum innerlichen Gebrauche empfohlen war, und zwar wurde es in steigender Dosis von 1 bis 5 g in 500 ccm kohlensaurem Wasser täglich gegeben. Der Geschmack war auch in den Lösungen von 5:500 keineswegs unangenehm und am wenigsten hervortretend, wenn die Lösung kalt, womöglich auf Eis gekühlt, getrunken wurde.

Ich bemerke gleich hier, dass bei dieser Dosirung des Mittels auch bei länger fortgesetztem Gebrauche sich keinerlei störende Nebenwirkungen bemerkbar machten, speciell waren weder Beschwerden in der Verdauung, noch Störungen in der Urinsecretion, Albuminurie etc. zu constatiren, auch trat bei keinem der Kranken ein subjectives Gefühl von Widerwillen gegen das Mittel ein.

Die klinische Beobachtung dieser Kranken nun ergab Folgendes:

Fall 1. Der 66 Jahre alte Arbeiter H. F. stammte angeblich aus einer Familie, in welcher gichtische Anlage nicht erblich ist. Er war 25 Jahre hindurch Rollkutscher gewesen und hatte sich später mit verschiedenartigen Arbeiten beschäftigt. Seit dem Jahre 1885 war er verschiedentlich an Gelenkrheumatismus erkrankt, mehrfach daran auch in der Charité behandelt worden, ferner hatte er hier auch einmal Pleuritis, ein ander mal Pneumonie und Angina überstanden und war zuletzt vom 16. Februar 1893 bis 4. März 1893 ebenfalls auf der II. medicinischen Klinik an Gicht behandelt worden.

Das zu dieser Zeit geführte Krankenjournal erwähnte, dass der Patient Verdickungen an mehreren Metacarpophalangealgelenken mit einem kleinen Tophus am ersten Interphalangealgelenk des linken Zeigefingers und ferner Verdickungen an sämtlichen Fussgelenken gehabt habe. Durch Lithium salicylicum, Fachinger Wasser und Soolbäder war sein Zustand damals in kurzer Zeit gebessert worden.

Nach etwa Jahresfrist bemerkte er wieder eine schmerzhaft Anschwellung der Gelenke der Finger und des linken Fusses, und am 2. Juli schwoll unter lebhaften Schmerzen die linke grosse Zehe derartig an, dass der Patient am folgenden Tage wiederum die Klinik aufsuchte.

Hier fanden sich diesmal mehrfache Verdickungen der Fingergelenke, zum Theil mit palpablen Rauigkeiten. Die linke grosse Zehe war stark geschwollen und geröthet, die Gelenke derselben bei jeder leisesten Bewegung äusserst schmerzhaft.

Am Ballen der rechten grossen Zehe fand sich eine Verdickung, welche durch Vorsprünge in Facetten getheilt war. Am freien Rande der rechten Ohrmuschel sass ein etwa linsengrosser Tophus im Knorpel. Fieberhafte Temperaturerhöhung bestand nicht.

Am 4. Juli erhielt der Patient unter Ausschluss jeder anderen Medication zunächst 1 g Lysidin, am 5. Juli 2 g, am nächsten Tage 3 g, sodann

5 g und am 8. und 9. Juli zusammen 5 g des Mittels, worauf diese Medication einstweilen sistirt werden musste, da die erste übersandte Portion des Präparates, welches gleichzeitig noch von einem zweiten Kranken genommen wurde, aufgebraucht war.

Bei dieser Behandlung war eine deutliche Verminderung der, zu Anfang sehr erheblichen Schmerzhaftigkeit der Zehe und besonders eine starke Abnahme der Anschwellung bemerkbar, so dass der Patient am 9. Juli bereits mit dem Fusse auftreten konnte.

Am 10. Juli wurde der Kranke von Herrn Geheimrath Gerhardt klinisch vorgestellt mit der Diagnose: Arthritis urica.

Während nun bis zum 13. Juli das Lysidin ausgesetzt und andere Mittel naturgemäss währenddess nicht angewendet wurden, verschlimmerten sich die Schmerzen in der betroffenen Zehe sehr erheblich, auch schwoll dieselbe wieder an und fühlte sich heiss an, während gleichzeitig auch Schmerzen in der Gegend der Malleolen auftraten.

Am 14. Juli erhielt der Patient wieder 5 g Lysidin, desgleichen an den folgenden Tagen bis zum 17. Juli und am 18. Juli noch 3 g.

Bereits am 15. Juli war die Zehe wieder ganz abgeschwollen und nur noch leicht geröthet, am 16. Juli verursachte nur noch starker Druck Schmerzen, und der Patient wurde betroffen, als er gegen das Verbot, aufzustehen, im Saale umherging. Am 18. Juli war die grosse Zehe auch bei starkem Drucke und forcirten Bewegungen völlig schmerzlos, so dass der Patient am 19. Juli geheilt entlassen werden konnte.

Gleich zu Beginn der Behandlung mit Lysidin wurde ein Stoffwechselversuch bei dem Kranken angestellt zur Ermittlung der Stickstoffbilanz und des Verhaltens der Harnsäureausscheidung. Die täglich genau abgewogene und, soweit es nöthig war, analysirte Nahrung musste dem wechselnden Appetite des Patienten Rechnung tragen, der in den ersten Tagen nur gering war, später dagegen ziemlich rege wurde. Die Nahrung bestand aus Milch, von welcher der Kranke in den späteren Tagen 1,5 l pro Tag trank, ferner aus Schabefleisch, Semmel, Brod, Butter, Eiern und Suppen. Die täglichen Stickstoffanalysen wurden nach Kjeldahl, die Harnsäureanalysen ebenfalls täglich nach Ludwig-Salkowski ausgeführt. Die Reaction des Urins war, wie hier vorweg bemerkt sei, an jedem Tage sauer. Eiweiss liess sich an keinem Tage nachweisen. Der Koth wurde von der ganzen Versuchszeit gesammelt, getrocknet, gepulvert und auf seinen Stickstoffgehalt in mehreren Proben analysirt.

Die folgende Tabelle giebt Aufschluss über die Untersuchungsergebnisse an den einzelnen Tagen.

Tag	Einnahme		Ausgabe		N	Koth N	Bilanz N	U	Lysidin 4-7:1	Körper-gew. Kilo
	N	Calorien	Menge	Urin sp. Gew.						
5	12,7	1798	1700	1012	10,2	1,12	+1,4	0,45	2	62,5
6	15,8	2421	2300	1010	10,6	1,12	+4,1	1,19	3	—
7	15,0	2385	2030	1011	9,9	1,12	+4,0	0,43	5	—
8	13,3	2431	1400	1014	8,3	1,12	+3,9	0,29	5	—
9	15,7	2632	2100	1012	10,6	1,12	+4,0	0,65		—
10	16,2	2740	2300	1010	10,3	1,12	+4,8	0,28	—	63
11	17,5	2783	1660(?)	1008	6,5(?)	1,12	?	0,32	—	—
12	17,2	2640	2400	1008	9,7	1,12	+6,4	0,66	—	—
13	17,1	2589	2300	1009	10,6	1,12	+5,4	0,50	—	—
14	16,8	2550	2200	1012	12,8	1,12	+2,9	0,62	5	—
15	16,9	2630	2400	1009	11,0	1,12	+4,8	0,38	5	—
16	16,6	2590	2200	1012	13,0	1,12	+2,5	0,41	5	—
17	16,8	2610	2100	1011	11,9	1,12	+3,8	0,40	5	—
18	16,3	2570	2200	1010	10,3	1,12	+4,9	0,47	3	64,5

Ueberblickt man die bei diesem Kranken gewonnenen objectiven Resultate, so steht zunächst die günstige Wirkung des Mittels auf den acuten Gichtanfall ausser Frage. Dieselbe tritt besonders deutlich durch die unfreiwillige Pause in der Medication vom 10. bis 13. Juli incl. hervor, welche von einer erheblichen Verschlechterung des Zustandes begleitet war, während bei der Wiederaufnahme der Therapie vom 14. Juli ab die Schmerzen und Schwellungen der vornehmlich betroffenen Gelenke prompt und schnell zurückgingen.

Sollte man nach diesen Erfahrungen die Dosirung des Mittels beurtheilen, so dürften für den acuten Gichtanfall nicht zu kleine Dosen am Platze sein, da die versuchsweisen kleinen Gaben der ersten Behandlungstage doch nur eine langsame Besserung gegenüber den stärkeren der zweiten Periode erzielten.

Dieser günstige praktische Erfolg lässt sich nun nicht, wie man hoffen konnte, aus den Ergebnissen des Stoffwechselversuches theoretisch erklären. Es ergibt sich aus letzteren zunächst, dass bei unserem Kranken, dessen Diät seinem grossen, starkknochigen, aber etwas herabgekommenen Körperbau entsprechend kräftig gewählt war, eine nicht unerhebliche Menge von Stickstoff im Körper zurückbehalten wurde, welche vielleicht ihren Ausdruck findet in der Gewichtszunahme von 1,5 kg, vielleicht aber auch derjenigen schwer erklärbaren N-Retention bei Gichtischen zuzurechnen ist, auf welche in letzter Zeit besonders v. Noorden¹⁾ und Vogel²⁾

¹⁾ C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels S. 431.

²⁾ L. Vogel, Ueber Gicht. Zeitschrift für klinische Medicin Bd. 24, Heft 5/6.

auf Grund mehrerer an der II. medicinischen Klinik ausgeführter Stoffwechselversuche bei Gichtischen aufmerksam gemacht haben. Hieran ist umso mehr zu denken, als zu dem in der ersten Columnen der Tabelle aufgeführten N der Nahrung noch derjenige hinzukommt, welcher eventuell in dem Medikament enthalten ist, doch ist mir dieser Factor unbekannt, und ich kann daher zunächst nur die objectiven Thatfachen referiren³⁾

Diese letztere Rolle fällt mir ebenfalls zu bezüglich der Harnsäureausscheidung, von welcher sich nach der vorliegenden Tabelle nur soviel sagen lässt, dass sie sich nicht wesentlich von ähnlichen Beobachtungen anderer Autoren bei Gichtischen unterscheidet, vielmehr besonders in der ersten Hälfte ziemliche Schwankungen der einzelnen Tagesmengen aufweist und nur in der letzten Periode constanter Werthe zeigt.

Eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung während des Lysidingebrauches lässt sich hieraus ebenso wenig constatiren, wie eine Verminderung. Trotzdem halte ich es für werthvoll, diese Zahlen mitzutheilen, weil sie erstens durch exacte Analysen gewonnen sind und später im Verein mit anderen analogen Beobachtungen sicher auch zur theoretischen Erläuterung dieser therapeutischen Frage beitragen werden.

Fall 2. Die nächste Beobachtung betraf den 54 Jahre alten Geschäftsreisenden P., welcher wegen gichtischer Beschwerden am 16. März 1894 die Klinik aufsuchte. Der Kranke gab an, dass gichtische Anlage in seiner Familie erblich sei und dass seine Mutter und Schwester an dieser Krankheit leiden.

Er selbst war in seiner Jugend in einem Manufacturwaarengeschäft thätig gewesen und hatte später eine Stellung als Reisender übernommen, die sehr anstrengend war. Der Patient hatte dabei immer ein gutes Auskommen gehabt und ziemlich reichlich Alkohol genossen. Vor 25 Jahren hatte er eine Gonorrhoe acquirirt, an die sich Gelenkrheumatismus anschloss, später überstand er Pneumonie mit Pleuritis, sodann noch einmal Gelenkrheumatismus und im Winter 1893 Influenza.

Der Patient zeigte bei seiner Aufnahme ein stark entwickeltes Fettpolster, blasser Hautfarbe und gichtische Veränderungen an den verschiedensten Körperstellen. An der rechten Hand traten besonders Verdickungen am ersten Phalangealgelenk des Mittelfingers und ein erheblich über haselnussgrosser, röthlichgelb durchscheinender Tophus über dem Metacarpophalangealgelenk des Zeigefingers hervor. Ähnliche Tophi fanden sich an verschiedenen Gelenken der linken Hand resp. Finger, ein besonders auffälliger, etwa von der Grösse einer kleinen Wallnuss wie ein Sporn über der Achillessehne rechts, ferner ein Knoten an der Ohrmuschel. Ausserdem klagte der Patient über Schmerzen im linken Schultergelenk und im rechten Bein, welche bei Bewegungen Crepitation zeigten. Als Curiosum sei erwähnt, dass Herr College Schultzen auf dem freien Rande der Epiglottis, etwas rechts von der Mitte, ein kleines gelbes Knötchen von harter Consistenz, offenbar einen kleinen Tophus, fand. Aus mehreren der oben erwähnten Knötchen wurden durch einen kleinen Einstich weissliche Bröckel entleert, die massenhaft Krystalle harnsaurer Salze enthielten.

Dieser Patient nun wurde in der üblichen Weise zunächst mit Lithium salicylicum, Lithium carbonicum und reichlichen alkalischen Wässern behandelt, ohne dass in der Zeit vom März bis Juli mehr erreicht worden wäre, als eine Besserung der Schmerzhaftigkeit in den grossen Gelenken. An den Tophis selbst war keinerlei Veränderung bis zum Juli zu beobachten, und der Patient stand im Begriffe, die Klinik zu verlassen, als das Lysidin eintraf, zu dessen Erprobung er sich sogleich bereit erklärte. Auch bei diesem Patienten wurde ein Stoffwechselversuch eingeleitet, den der sehr willige und intelligente Mann fast während vier Wochen durchführte.

Das Mittel selbst wurde in folgenden Dosen gegeben, die Tagesdosis in 500 g kohlensaurem Wasser:

Juli	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Lysidin g	1	2	3	4	5	—	—	—	—	5	5	5	3
Juli	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	Zus.
Lysidin g	3	3	3	1	1	1	—	3	3	3	3	3	60 g

Die Pausen in der Darreichung des Mittels erklären sich auch hier dadurch, dass die übersandten Quantitäten desselben zeitweise eher erschöpft waren, bevor neuer Vorrath zur Disposition war.

Der objective Befund, welcher in dieser Zeit erhoben wurde, liess, wie zunächst bemerkt sei, nicht die geringste Störung des Allgemeinbefindens oder einzelner Organe erkennen.

Bereits am 9. Juli zeigte die Epiglottis an ihrem freien Rande eine spitzwinklige Einkerbung da, wo das oben erwähnte Knötchen gesessen hatte, von dem man jetzt nur noch einen Rest als gelben Punkt sah. Die Gichtknoten an allen übrigen Stellen, besonders auch an den Händen, hatten ihre röthliche Färbung verloren und sich so deutlich verkleinert, dass es auch dem Patienten auffällig war und er die damals in der Medication entstehende Pause gern abzuwarten sich entschloss.

Während der weiteren Behandlung verkleinerten sich sodann die Knötchen stetig und deutlich, und als der Patient am 30. Juli wegen privater Verhältnisse die Klinik verliess, war die Beweglichkeit der grossen

Gelenke schmerzlos und bedeutend freier geworden. Der erwähnte grosse Tophus auf dem rechten Handrücken, der anfänglich weit über Haselnussgrösse zeigte, war etwa bis zur Grösse eines Kirschkernes geschrumpft, der Sporn an der Achillessehne von Wallnuss- zur Kirschgrösse verkleinert, das Knötchen an der Epiglottis gänzlich geschwunden, so dass nur noch eine kleine glatte Narbe zu sehen war.

Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Die Nahrung des Patienten bestand aus Weissbrod, Schwarzbrot, Butter, Eiern, 1 l Milch, Schabefleisch, Suppen, Gelée, Kaffee und Zucker, wozu ein reichlicher Wassergenuss von mehreren Litern kam, an den der Patient schon vorher gewöhnt war.

Vom 25. Juli ab wurden bei völlig gleichbleibender Kostordnung die N-Bestimmungen ausgesetzt und die Untersuchungen auf die Harnsäureausscheidung beschränkt.

Tag Juli	Einnahme		Ausgabe	Ansgabe				Bilanz	U	Lysidin	Körper- gew., Kilo
	N	Calorien		Urin sp. Gew.	N	Koth N	Gesammt N				
3	16.1	2534	3300	1008	15.3	1.04	16.3	-0.2	0.2	—	72.0
4	15.5	2372	3240	1007	14.0	1.0	15.0	+0.5	0.91	—	—
5	14.9	2145	3800	1007	13.3	1.0	14.3	+0.9	1.41	1	—
6	17.1	3024	3600	1007	13.3	1.0	14.3	+2.8	1.02	2	—
7	17.3	3046	3100	1010	14.4	1.0	15.4	+1.9	0.40	3	—
8	17.4	3051	3900	1007	14.1	1.0	15.1	+2.3	0.58	4	—
9	17.2	3045	4100	1009	13.7	1.0	14.7	+2.5	0.61	5	—
10	18.0	3110	3100	1007	13.7	1.0	14.7	+3.3	—	—	—
11	17.8	3090	4000	1009	15.6	1.0	16.6	+1.2	0.80	—	—
12	16.7	2980	3400	1010	14.7	1.0	15.7	+1.0	1.41	—	—
13	17.7	3030	3500	1010	13.7	1.0	14.7	+3.0	0.87	—	73.5
14	17.0	3005	3600	1007	13.1	1.0	14.1	+2.9	0.91	5	—
15	17.5	3040	4000	1007	12.8	1.0	13.8	+3.7	0.72	5	—
16	16.3	2989	4000	1008	13.0	1.0	14.0	+2.3	0.70	5	—
17	17.2	3015	3800	1008	12.7	1.0	13.7	+3.5	0.55	3	—
18	17.6	3050	3900	1009	12.1	1.0	13.1	+4.5	0.78	3	—
19	17.6	3045	3800	1008	14.7	1.0	15.7	+1.9	0.96	3	—
20	17.1	2990	3300	1010	13.5	1.0	14.5	+2.6	1.25	3	—
21	16.5	2989	2900	1010	11.8	1.0	12.8	+3.7	0.84	1	74.0
22	15.4	2880	3000	1009	12.6	1.0	13.6	+1.8	0.73	1	—
23	15.8	2940	3400	1008	13.3	1.0	14.3	+1.5	0.76	1	—
24	15.3	2870	2040	1012	11.1	1.0	12.1	+3.2	1.01	—	—
25	—	—	3400	1008	—	—	—	—	0.81	3	—
26	—	—	3000	1008	—	—	—	—	1.15	3	—
27	—	—	2700	1011	—	—	—	—	1.13	3	—
28	—	—	2600	1009	—	—	—	—	0.84	3	—
29	—	—	2800	1010	—	—	—	—	0.93	3	74.5
30	—	—	3200	1010	—	—	—	—	1.12	—	—

Auch bei diesem Patienten ist das Ergebniss der Stoffwechseluntersuchungen in Bezug auf den Eiweissumsatz ähnlich wie bei dem ersten, insofern auch hier eine verhältnissmässig starke Stickstoffretention im Körper stattfand, welche doch wohl nur zum Theil durch die Gewichtszunahme von 2,5 kg erklärt wird.

Man könnte beim Betrachten der Tagesmengen des Urins und seines specifischen Gewichts an das Vorhandensein einer Schrumpfnieren denken, und die Möglichkeit des Bestehens einer solchen lässt sich nicht von der Hand weisen, indess ist doch dabei zu bedenken, dass der Patient zur Unterstützung seiner Cur verordnungsmässig viel Wasser trank und dass sich Eiweiss an keinem der Beobachtungstage in seinem Urin fand.

Die ausgeschiedenen Harnsäuremengen waren in diesem Falle durchschnittlich höher — 0,9 pro die — als bei dem ersten Patienten, doch liegt auch diese Menge nach den neuesten Beobachtungen noch innerhalb des Normalen.

Ob die verhältnissmässig grösseren Harnsäuremengen der letzten Tage durch den Lysidingebrauch bewirkt sind, wage ich nicht zu entscheiden, nur soviel dürfte sich wohl mit einiger Sicherheit behaupten lassen, dass nur ein Theil der aus den Tophis resorbirten Harnsäure sich im Urin als solche hat nachweisen lassen.

Die Verkleinerung der Tophi, soweit sie sichtbar waren, und die Besserung der Beweglichkeit der grossen und kleinen Gelenke war um so auffälliger, als die vorhergegangene mehrmonatliche Cur nur überaus geringe Fortschritte gebracht hatte, und es reicht sich daher der günstige Erfolg des Lysidin bei diesem Falle von chronischer Gicht dem ersten mit acuten Erscheinungen in ebenbürtiger Weise an.

Da sich nun seit Juli keine neuen Fälle von Arthritis urica auf der Klinik eingefunden haben und diese Krankheit überhaupt unter dem Publicum der Charité eine relativ seltene ist, so habe ich die Publication dieser Beobachtungen in Rücksicht auf ihre günstigen Resultate und auf anderweitige Erprobungen des Lysidin für angezeigt gehalten.

Zum Schluss füge ich hinzu, dass das Mittel bei einem Falle von echter Polyarthrit rheumatica keinerlei Einfluss auf

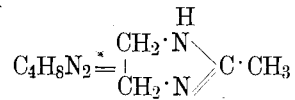
³⁾ Vergl. den nachträglich hinzugefügten Anhang des Herrn Geheimrath Ladenburg.

die Erscheinungen hatte, während durch Antipyrin ein prompter Heilerfolg erzielt wurde.

Anhang von Prof. Ladenburg.

Das hier besprochene Lysidin ist identisch mit dem Aethylenäthyldiamin, das zuerst A. W. Hofmann dargestellt, aber nur oberflächlich untersucht hat.

Ich habe eine einfache Darstellungsweise und die harnsäurelösende Wirkung der Base gefunden. Ihre Zusammensetzung entspricht der Formel



Das Chlorhydrat derselben wird durch trockene Destillation von Natriumacetat mit Aethylendiaminchlorhydrat gewonnen. Aus diesem ist die Base leicht zu erhalten. Dieselbe schmilzt bei 105° und siedet bei 198°. Ihre Darstellung im Grossen haben die Höchster Farbwerke bereitwilligst übernommen.