

## Über den Einfluss des Alkoholgenusses auf die Harnsäurebildung und -Ausscheidung beim Menschen.

Von

Dr. med. et phil. **Karl Krieger**,  
Arzt, Apotheker und Nahrungsmittelchemiker.

Schon bevor man etwas wusste von der Rolle, welche die Harnsäure bei der Gicht spielt, galt es als eine Erfahrungstatsache, dass reichlicher Alkoholgenuss diese Krankheit ungünstig beeinflusse, ja für ihre Entstehung mitverantwortlich zu machen sei. Nachdem man nun in den gichtisch veränderten Geweben Harnsäureablagerungen fand, lag es nahe, nach einem Zusammenhang zwischen Alkoholgenuss und Harnsäurebildung zu suchen. Mit der Erforschung dieses angenommenen Zusammenhanges haben sich denn auch in den letzten Jahrzehnten verschiedene Forscher beschäftigt. Die Harnsäurebildung war bei diesen Versuchen mit der Harnsäureausscheidung zu identifizieren, da wir zu ihrer Messung kein anderes Mittel haben. Vorausgesetzt werden muss dann allerdings, dass die gebildete Harnsäure alsbald und vollständig ausgeschieden werde.

Zu übereinstimmenden Ergebnissen sind die Untersucher nicht gelangt. Fragt man sich nach den Gründen der sich völlig widersprechenden verschiedenen Versuchsergebnisse, so wird man gewiss einen Teil der Widersprüche den starken individuellen Schwankungen im Purinstoffwechsel zugute halten müssen. Andererseits lässt sich aber auch nicht verkennen, dass durchaus nicht bei allen Versuchen die Versuchsanordnung und Versuchstechnik einwandfreie und gesicherte Resultate erwarten liessen. Ich habe daher die bisherigen und zwei neue, eigene Versuche nach der Versuchsanordnung zusammengestellt und will sie von diesem Gesichtspunkt aus besprechen.

### **I. Versuche mit Harnsäurebestimmung nach der Heintze'schen Salzsäuremethode.**

Bei den sehr geringen Mengen Harnsäure, welche in der jeweils zur Untersuchung verwandten Harnmenge enthalten sind, muss das

Bestimmungsverfahren sehr genau sein, ein Erfordernis, dem die Salzsäuremethode nach den Feststellungen E. Salkowski's so wenig entspricht, dass die Fehlerquellen der Methode vielleicht grösser sind als die zu erwartenden Veränderungen der Harnsäureausscheidung. Die Versuche, welche auf dieser Bestimmungsmethode aufgebaut sind, sind die ältesten und wurden gemacht zu einer Zeit, wo man noch kein besseres Bestimmungsverfahren für Harnsäure kannte. Sie sind längst überholt und verdienen keine Beachtung mehr. Allen unten besprochenen Versuchen liegen die als beste bekannte Silbermagnesiumuratsmethode (Salkowski und ihre Modifikationen) oder die fast ebenbürtige Ammoniumuratsmethode (Hopkins und ihre Modifikationen) zugrunde.

## II. Versuche an Hunden.

Solche sind mit exakter Versuchsanordnung von Chittenden<sup>1)</sup> und mit weniger guter Technik von Donogany und Thibald<sup>2)</sup> angestellt worden. Jedesmal bewirkte der Alkohol eine starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Die Ergebnisse sind jedoch nicht auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen, weil die Harnsäure im Stoffwechsel des Hundes eine ganz andere Rolle spielt als in dem des Menschen. Die Versuche ergaben eine Steigerung der Harnsäureausscheidung.

## III. Versuche von v. Jaksch<sup>3)</sup>.

Die Versuche sind an kranken Kindern gemacht. Sie sind durchaus nicht stichhaltig. Beim physiologischen Versuch an gesunden Menschen sind wir berechtigt, im Anschluss an die Verabreichung eines Stoffes auftretende Veränderungen im Körperhaushalt als durch diesen Stoff bedingt anzusehen. Ob wir dazu auch bei den v. Jaksch'schen kranken Versuchspersonen berechtigt sind, wenn auch bei allen acht eine Verminderung der Harnsäureausscheidung stattfand, ist fraglich. Man könnte auch an durch die Krankheit (Fieber?) verursachte, zufällige Stoffwechselstörungen denken. Aber aus einem weit triftigeren

1) R. H. Chittenden, The influence of Alcohol on Protein Metabolism. The Journ. of Physiol. vol. 12 S. 220 ff. Cambridge 1891.

2) Donogany und Thibald, Einfluss des Alkohols auf den Eiweisszerfall. Ungar. Arch. f. Med. Bd. 3 S. 189 ff.

3) v. Jaksch, Der Weingeist als Heilmittel. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 7 S. 105 ff. Wiesbaden 1888.

Gründe sind die v. Jaksch'schen Versuche unbedingt abzulehnen; v. Jaksch sammelte den Harn nur von 8 Uhr morgens bis 8 Uhr abends, also nicht die ganze Tagesmenge. Man hat also nicht die mindeste Kenntnis darüber, wieviel Harnsäure jeweils im Restharn noch vorhanden war; noch weniger ist man in der Lage, den Mittelwert der täglichen Harnsäureausscheidung ganzer Versuchsperioden zu berechnen. Die Alkoholperioden dauern übrigens in den v. Jaksch'schen Versuchen höchstens drei Tage, sind also doch wohl allzu kurz.

#### IV. Versuche von Camerer<sup>1)</sup>.

Camerer vergleicht nicht alkoholfreie Periode und Alkoholperiode eines und desselben Versuchsobjectes miteinander, sondern Harnsäureausscheidung männlicher und weiblicher Personen bei fünf Ehepaaren, indem er erstere als gewohnheitsmässige Alkoholtrinker, letztere als Abstinenten oder Mässige einander gegenüberstellt. Die Kost hält er bei Ehepaaren ohne weiteres für genügend gleichmässig. Seine Versuche können also eine ernste Beachtung wohl nicht beanspruchen.

#### V. Versuche von Laquer<sup>2)</sup>.

Laquer findet die Harnsäureausscheidung unter dem Einfluss des Alkohols sehr stark herabgesetzt. Dieses Resultat sowohl wie die von Laquer angewendeten ausserordentlich hohen, ganz gewiss toxischen Alkoholgaben verschaffen den Laquer'schen Versuchen eine Ausnahmestellung unter den übrigen. Versuchspersonen waren Laquer selbst und ein Dr. G. Die Versuchskost war eine gemischte Kost. Ueber die Art der Nahrungsmittel werden Angaben gemacht, nicht aber über die tägliche Gleichmässigkeit nach Art und Menge. Bier wurde auch in den „Normalperioden“ in mässigen Mengen gegeben. Demnach sind die „Normalperioden“ mässige Alkoholperioden, die „Alkoholperioden“ exzessive Alkoholperioden. Das Harnsäurebestimmungsverfahren war die Silbermagnesiumuratomethode. Im folgenden gebe ich die Versuchsergebnisse in Zahlen wieder.

---

1) W. Camerer, Zur Lehre von der Harnsäure und Gicht. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 17 S. 356 ff. 1891.

2) B. Laquer, Über die Ausscheidungsverhältnisse der Alloxurkörper im Harn. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Bd. 14 S. 333 ff. Wiesbaden 1896.

Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 165.

## a) Versuch an Dr. G.

Gemischte Kost: Morgens Kaffee, Brötchen mit Butter; abends reichliche Fleischmahlzeit, 1 Liter Bier.

Nr.	Datum	Harn- menge ccm	Harn- säure g	Bemerkungen
	1895			
1	—	—	—	Keine Kostzusätze.
2	5./6. Dez.	1350	1,4016	" "
3	6./7. "	1140	0,8220	" "
4	7./8. "	2225	0,9057	" "
5	8./9. "	1825	0,9042	" "
6	9./10. "	1160	0,5916	" "
7	10./11. "	975	0,7587	" "
8	11./12. "	1000	0,7119	" "
9	12./13. "	1220	0,8394	" "
10	13./14. "	1150	0,9360	" "
11	14./15. "	1450	0,6930	" "
12	15./16. "	—	—	" "
13	16./17. "	1500	0,7605	" "
14	17./18. "	1210	0,6315	" "
15	18./19. "	1295	0,5295	" "
16	19./20. "	1065	0,9969	" "
17	20./21. "	1230	0,7491	" "
18	21./22. "	2755	0,9063	" "
19	22./23. "	1935	0,9264	" "
20	23./24. "	1430	0,8364	" "
21	24./25. "	1500	0,5475	" "
22	25./26. "	2830	0,7839	" "
23	26./27. "	} 2950	0,9912	" "
24	27./28. "			
25	28./29. "	2010	0,4059	" "
26	29./30. "	1610	0,9594	" "
27	30./31. "	1150	0,6912	" "
28 {	31. Dez. 1895/ 1. Jan. 1896	} 2880	1,9554	" "
	1896			
29	1./2. Jan.	—	—	" "
30	2./3. "	970	0,6072	" "
31	}	—	—	{ Fachinger-Wasserperiode, nicht be- rücksichtigt.
37		—	—	
38		—	—	
41		—	—	
42	}	—	—	{ Teeperiode, nicht berücksichtigt.
44		—	—	
45		—	—	
51	}	—	—	{ Milchperiode, nicht berücksichtigt.
52		890	0,5448	
53		1300	0,0597	
54		1820	0,6672	
55		2000	0,6201	
56		3200	0,4575	
57		3360	0,7728	
58		2050	0,2133	
59		1750	0,3009	
60		1300	0,0495	
	22. Jan.			1750 ccm Porter = 146 g Alkohol.
	23. "			1750 ccm " = 146 g "
	24. "			1750 ccm Ale = 126 g "
	25. "			1750 ccm " = 126 g "
	26. "			2800 ccm Rheinwein.
	27. "			2100 ccm "
	28. "			1750 ccm Moselwein.
	29. "			2100 ccm "
	30. "			—

Mittelwerte der einzelnen Perioden:

Normalperiode. . .	0,8401 g Harnsäure täglich	} Verminderung:
Alkoholperiode. . .	0,4545 g " "	

45,90 %.

## b) Versuch an Laquer.

Kost: Morgens Tee, mit Fleisch belegtes Butterbrot; mittags Fleisch, Gemüse, Kartoffeln; abends belegtes Butterbrot,  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  Liter Münchener Bier.

Nr.	Datum	Harn- menge ccm	Harn- säure g	Bemerkungen
	1895			
1	4./5. Dez.	1835	0,7413	Keine Kostzusätze.
2	5./6. "	1025	0,4623	" "
3	6./7. "	953	0,5478	" "
4	7./8. "	—	—	" "
5	8./9. "	1725	0,9486	" "
6	9./10. "	1705	0,6036	" "
7	10./11. "	1260	0,6627	" "
8	11./12. "	990	0,5187	" "
9	12./13. "	1385	0,6981	" "
10	13./14. "	1100	0,6297	" "
11	14./15. "	1200	0,9348	" "
12	15./16. "	1235	0,8745	" "
13	16./17. "	1010	0,7932	" "
14	17./18. "	1400	0,6651	" "
15	18./19. "	1490	0,8001	" "
16	19./20. "	1260	0,7887	" "
17	20./21. "	2610	1,5399	" "
18	21./22. "			
19	22./23. "	2120	0,6033	" "
20—22	23./25. "	—	—	" "
23	25./26. "	1540	0,7269	" "
24—27	27./31. "	—	—	Fachinger-Wasserperiode.
28	31. Dez. 1895/ 1. Jan. 1896.	1370	0,8301	Keine Kostzusätze.
	1896			
29	1./2. Jan.	2770	1,3332	" "
30	2./3. "			
31—37	3./10. "	—	—	Fachinger-Wasserperiode.
38	11. "	1200	0,8412	Keine Kostzusätze.
39	12. "	1010	0,9363	" "
40	13. "	850	0,7413	" "
41	14. "	1140	1,1160	Reichliches Mittag- und Abendessen.
42—44	15./17. "	—	—	Leitungswasserperiode.
45—51	18./21. "	—	—	Milchperiode.
52	22. "	1010	0,0210	200 g Whisky = 120 g Alkohol.
53	23. "	1830	0,5361	200 g " = 120 g "
54	24. "	2320	0,6309	200 g " = 120 g "
55	25. "	880	0,2850	Urinverluste.
56	26. "	1520	—	Keine Kostzusätze.
57	27. "	1080	0,4989	" "
58	28. "	1750	—	" "
59	29. "	1160	0,5544	" "
60	30. "	—	—	" "
61	31. "	—	—	" "
62	1. Febr.	—	—	" "
63	2. "	1100	0,0990	" "
64	3. "	1450	—	" "

Mittelwerte der einzelnen Perioden:

Normalperiode. . .	0,7524 g Harnsäure täglich	} Verminderung: 48,7 %.
Alkoholperiode. . .	0,3960 g " " "	

Auffällig ist bei beiden Versuchspersonen das starke Schwanken der Harnsäureausscheidung schon in der Normalperiode. Man könnte daraus den Einwand herleiten, die Versuche seien wegen aussergewöhnlicher individueller Stoffwechselunregelmässigkeit oder wegen sehr unregelmässiger Lebensweise der Versuchspersonen nicht beweiskräftig. Von dem Versuch an Laquer selbst, der nur drei Alkoholtage aufweist, möchte ich das gelten lassen. Vergleicht man aber bei dem Versuch an Dr. G. die achttägige Alkoholperiode mit der Normalperiode, so ist die Verminderung der Harnsäure doch so augenfällig und hochgradig, dass sie nicht mehr bloss auf das Konto einer zufälligen Schwankung gesetzt werden kann. Vergleicht man nun diesen Versuch mit den in ihren Ergebnissen völlig abweichenden Versuchen anderer Autoren, so wird man geradezu darauf gestossen, den Grund der Abweichung in dem schon erwähnten anderen Punkte zu suchen, in dem die Versuche differieren, nämlich in der exzessiven Höhe der Alkoholgaben. Diese muss einen toxischen Einfluss auf die Ausscheidungsorgane gehabt haben, so dass die verringerte Harnsäureausscheidung nicht auch eine verringerte Harnsäurebildung bedeutet. Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Harnsäurebildung erfahren wir aber nur dann etwas, wenn wir Bildung und Ausscheidung gleichsetzen können. Für die Erkenntnis des Einflusses des Alkohols auf die Harnsäureausscheidung ist der Versuch bedeutungsvoll.

#### VI. Versuche von Herter und Smith<sup>1)</sup> und von Haeser<sup>2)</sup>.

Bei diesen Versuchen wurde, wie bei Laquer, eine purinhaltige Kost in unkontrollierter Menge gegeben. Der Puringehalt der Nahrung ist also unbekannt und muss als schwankend angesehen werden. Er ist aber von erheblichem Einfluss auf die Harnsäurebildung. Die Harnsäure entstammt bekanntlich einer endogenen Quelle, dem Nuklein der Zellkerne der verbrauchten Körperzellen, und einer exogenen Quelle, dem Purinkörpergehalt der Nahrung. Man hat also in diesen Versuchen schon einen die Harnsäuremenge sicher verändernden Faktor von unbekannter, schwankender Grösse,

---

1) Herter and Smith, Observations on the Excretion of Uric Acid in Health and Disease. New York medical Journ. vol. 55 p. 617 ff. New York.

2) H. Haeser, Der Einfluss des Alkohols auf die Harnsäureausscheidung. Inaug.-Diss. Greifswald 1901.

den Puringehalt der Nahrung. Führt man nun noch einen möglicherweise verändernden Faktor, den Alkohol, ein, so kann dessen Einfluss wohl kaum erfolgreich zum Gegenstand der Untersuchung gemacht werden. Aus den unten angegebenen, von diesen Untersuchern gefundenen Zahlen, die einen Einfluss des Alkohols auf die Harnsäurebildung nach einer bestimmten Richtung hin nicht erkennen lassen, kann man nicht schliessen, dass der Alkohol einen solchen nicht gehabt habe. Die Harnsäure ist in diesen Versuchen bestimmt worden nach der Silbermagnesiumuratinmethode.

#### a) Versuche von Herter und Smith.

Nr.	Harnsäure g	Bemerkungen
1	0,599	Kein Alkohol.
2	0,682	"
3	0,601	Mässiger "Genuss von" Bier und Champagner.
4	0,697	57 g Whisky.
5	0,620	99 g "
6	0,630	170 g "
7	0,657	Kein Alkohol.
8	0,643	"
9	0,754	227 g Champagner.
10	0,655	454 g "
11	0,686	680 g "
12	0,643	Kein Alkohol.

Mittelwerte bei Herter und Smith:

Alkoholfreie Tage . . . . .	0,645 g Harnsäure täglich.
Whiskytage . . . . .	0,649 g " "
Champagnertage . . . . .	0,698 g " "

Keine Erhöhung an den Whiskytagen, 8,22 % Erhöhung an den Champagnertagen.

#### b) Versuch von Haeser.

Datum	Harn- menge ccm.	Harn- säure g	Bemerkungen
1900			
18. Jan.	960	0,9240	Keine Kostzusätze.
19. "	1050	0,9810	" "
20. "	900	0,8760	" "
21. "	1100	0,8475	" "
22. "	1030	0,9240	" "
23. "	1360	0,9072	" "
24. "	700	0,6940	" "
25. "	660	0,6940	" "
26. "	600	0,5900	" "
28. "	1100	0,8500	" "

Datum	Harn- menge ccm	Harn- säure g	Bemerkungen
1900			
6. Febr.	1300	0,6575	1200 ccm Wasser.
7. "	2450	0,5062	1600 ccm "
8. "	1050	0,6000	1200 ccm "
9. "	2760	1,0129	2000 ccm "
16. "	1200	0,7680	75 ccm 96%iger Alkohol + 1500 ccm Wasser.
17. "	2760	0,7314	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
18. "	3400	0,5542	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
19. "	2080	0,6386	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
20. "	2500	0,7450	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
21. "	1680	0,8114	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
22. "	3120	0,9017	75 ccm 99%iger " + 1500 ccm "
23. "	2500	0,7400	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
24. "	2830	0,9679	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "
25. "	1600	0,7856	75 ccm 96%iger " + 1500 ccm "

Mittelwerte des Haeser'schen Versuches:

Normalperiode . . . . . 0,8288 g Harnsäure täglich.

Wasserperiode . . . . . 0,6942 g " "

Alkoholperiode . . . . . 0,7644 g " "

In der Alkoholperiode Erniedrigung um 7,77 % gegen die Normalperiode, dagegen Erhöhung um 10,11 % gegen die Wasserperiode.

## VII. Versuche von Leber<sup>1)</sup>, Herrmann<sup>2)</sup>, Beebe Nr. 1, 6, 7, 14, 15<sup>3)</sup>, Rosenfeld<sup>4)</sup>, Pringsheim<sup>5)</sup>.

Auch diese Untersucher gaben eine purinhaltige Kost, ohne deren Puringehalt zu kontrollieren, haben jedoch eine Gleichmässigkeit des Gehaltes zu erreichen gesucht durch Gleichmässigkeit der Art und Menge der täglichen Nahrungsmittel. Inwieweit ihnen das gelungen ist, dafür dürften wir wohl einen ziemlich zuverlässigen Maassstab haben in der mehr oder weniger grossen Gleichmässigkeit der täglichen Harnsäureausscheidung in den alkoholfreien Perioden. Der Hauptnahrung, dem Fleisch, wandten Rosenfeld und Pringsheim

1) H. Leber, Zur Physiologie und Pathologie der Harnsäureausscheidung beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. Bd. 34 b S. 956 ff. Berlin 1897.

2) A. Herrmann, Über die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genussmitteln mit Rücksicht auf die Gicht. Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 43 S. 273 ff. Leipzig 1888.

3) S. P. Beebe, The effect of Alcohol and alcoholic fluids upon the excretion of acid uric in man. American Journal of Physiology vol. 12 p. 13 ff.

4) G. Rosenfeld, Der Alkohol als Nahrungsmittel. Therapie d. Gegenwart, Jahrgang 1900 S. 56 ff. Berlin.

5) J. Pringsheim, Alkohol und Eiweissstoffwechsel. Zeitschr. f. physik. und diätet. Therapie Bd. 10 S. 274 ff. 1906/7.



ihr Hauptaugenmerk zu. Sie kauften gutes Muskelfleisch gleich für den ganzen Versuch, befreiten es von Fett und Sehnen, mahlten es fein und teilten den Fleischbrei in gleich schwere Portionen. Diese Sorgfalt machte sich belohnt durch eine grosse Gleichmässigkeit der Harnsäureausscheidung an den alkoholfreien Tagen. Das gerade Gegenstück dazu bieten die Versuche von Leber, deren alkoholfreie Perioden nicht vertrauenswürdig aussehen. Diese Versuche sind wohl am besten trotz der „nach Art und Menge gleichen Kost“ in die vorhergehende Klasse VI einzureihen. Leber fand denn auch einmal eine nicht bedeutende Erhöhung, das andere Mal eine geringe Erniedrigung der Harnsäureausscheidung. Einen dritten Versuch von Leber habe ich nicht berücksichtigt, weil die Versuchsperson gichtkrank war. Bei den übrigen hier genannten Versuchen findet sich überall eine meist beträchtliche Erhöhung der Harnsäureausscheidung. Das Bestimmungsverfahren war bei Pringsheim die Ammoniumuratsmethode, sonst die Silbermagnesiumuratsmethode. Im folgenden gebe ich die tabellarische Übersicht.

#### a) Versuche von Leber.

##### Versuch Nr. 1.

Datum	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1896			
23. Okt.	2600	1,026	Keine Kostzusätze.
24. "	1330	1,061	" "
25. "	1920	0,999	" "
26. "	1950	1,122	" "
27. "	2170	1,340	" "
28. "	2250	1,276	" "
29. "	1325	0,829	720 ccm Maltonsherry <sup>1)</sup> .
30. "	1400	0,876	720 ccm "
31. "	1630	1,266	450 ccm "
1. Nov.	1700	1,227	720 ccm "
2. "	1750	1,176	1090 ccm "
3. "	1450	1,054	720 ccm "
4. "	1650	1,317	Keine Kostzusätze.
5. "	1600	1,114	" "
6. "	2450	1,080	" "
7. "	1800	1,007	" "
8. "	2100	1,076	" "
			Versuchsperson Leber selbst.

##### Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	1,137 g	Harnsäure täglich	} Verminderung 5,81 %.
Alkoholperiode . . .	1,071 g	" "	
Nachperiode . . . .	1,113 g	" "	

1) In 100 ccm 12,63 g Alkohol.

## Versuch Nr. 2.

Datum	Urin- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1897			
7. Jan.	1200	0,862	Keine Kostzusätze.
8. "	1260	0,857	" "
9. "	1200	0,979	" "
10. "	1020	0,791	" "
11. "	1090	0,961	" "
12. "	1400	0,899	720 ccm Maltonsherry <sup>1)</sup> .
13. "	1560	1,114	720 ccm "
14. "	1810	0,760	720 ccm "
15. "	1400	0,906	720 ccm "
16. "	1940	0,953	720 ccm "
17. "	1120	0,842	Keine Kostzusätze.
18. "	1280	1,032	" "
19. "	1560	0,989	" "
Versuchsperson Laboratoriumsdiener S.			

Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,890 g	Harnsäure täglich	} Steigerung 4,04 %
Alkoholperiode . . .	0,926 g	" "	
Nachperiode . . . .	0,954 g	" "	

## b) Versuch von Herrmann.

Datum	Harn- menge ccm	Harn- säure g	Bemerkungen
1. Tag	2430	0,752	1 Flasche Blutwein.
2. "	1570	0,673	1 1/2 " "
3. "	1900	0,750	1 1/2 " "
4. "	2400	0,639	Keine Kostzusätze <sup>2)</sup> ,
5. "	1940	0,709	" "
6. "	2010	0,684	" "
7. "	2440	0,812	2 Flaschen Blutwein.
8. "	2150	0,676	1 Flasche Bordeaux, 1 Flasche Rauenthaler.
9. "	1670	0,712	1 Flasche Burgunder, 1 Flasche Blutwein.
10. "	1980	0,643	1 Flasche r. Ungarwein, 1 Flasche Brauneberger.
11. "	2630	0,703	1 Flasche Blutwein, 1 Flasche Brauneberger.
12. "	1510	0,644	Keine Kostzusätze.
13. "	2250	0,707	" "
14. "	2140	0,714	" "
15. "	1760	0,648	" "
16. "	2760	0,646	" "
17. "	2000	0,640	" "

Mittelwerte:

An alkoholfreien Tagen	0,670 g	Harnsäure täglich.
An Alkoholtagen . .	0,715 g	" "
Steigerung der Harnsäureproduktion durch Alkohol: 6,72 %.		

1) In 100 ccm 12,63 g Alkohol.

2) In der Normalkost ist 1 Liter böhmisches Bier mit enthalten.

## c) Versuche von Beebe.

## Versuch Nr. 1 (Versuchsperson A.).

Datum	Harn- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
12. Okt.	1310	0,540	Keine Kostzusätze.
13. "	1310	0,562	" "
14. "	795	0,601	" "
15. "	1000	0,695	" "
16. "	1000	0,624	" "
17. "	820	0,652	" "
18. "	1010	0,675	" "
19. "	880	0,618	50 ccm Alkohol (+ Wasser).
20. "	1120	0,663	60 ccm "
21. "	1320	0,798	70 ccm "
22. "	1300	0,820	70 ccm "
23. "	1200	0,787	80 ccm "
24. "	1600	0,648	90 ccm "
25. "	1400	0,600	Keine Kostzusätze.
26. "	1050	0,634	" "
27. "	930	0,647	" "
28. "	1130	0,579	" "

Mittelwerte:

Vorperiode . . . . 0,635 g Harnsäure täglich.

Alkoholperiode . . . . 0,755 g " "

Nachperiode . . . . 0,615 g " "

Steigerung durch Alkohol gegen die Vorperiode: 18,8 %.

## Versuch Nr. 6 (Versuchsperson A.).

Datum	Urin- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
19. Dez.	1500	0,500	Keine Kostzusätze.
20. "	1400	0,524	" "
21. "	1120	0,556	" " 1)
22. "	1360	0,655	" " 1)
23. "	1500	0,567	" " 1)
24. "	1480	0,824	500 ccm Portwein [15,5% Alkohol] 1).
25. "	1400	0,722	500 ccm "
26. "	1340	0,570	Keine Kostzusätze.
27. "	1260	0,612	" "
28. "	1220	0,617	" "
29. "	1310	0,573	" "
30. "	1340	0,529	" "
31. "	1400	0,672	500 ccm Portwein.
1. Jan.	1340	0,612	500 ccm "
2. "	1540	0,573	Keine Kostzusätze.
3. "	—	0,612	" "

Mittelwerte:

Vorperiode . . . . .	0,560 g	Harnsäure täglich	} Steigerung 38,0 %.
Erste Alkoholperiode .	0,773 g	" "	

1) Leichte Erkältung.

Erste Nachperiode. .	0,580 g	Harnsäure täglich	} Steigerung 10,7 %.
Zweite Alkoholperiode	0,642 g	" "	
Zweite Nachperiode .	0,592 g	" "	

Dieser Versuch sowie die Versuche Nr. 7 und 15 von Beebe sind wegen der allzu kurzen Alkoholperioden weniger wertvoll.

#### Versuch Nr. 7 (Versuchsperson A.).

Datum	Harn- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
21. Febr.	1000	0,516	Keine Kostzusätze.
22. "	1120	0,498	" "
23. "	920	0,528	" "
24. "	890	0,696	350 ccm Portwein.
25. "	890	0,810	350 ccm "
26. "	1000	0,552	Keine Kostzusätze.
27. "	1240	0,576	" "

#### Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,514 g	Harnsäure täglich	} Steigerung 46,5 %
Alkoholperiode . . .	0,753 g	" "	
Nachperiode. . . .	0,564 g	" "	

#### Versuch Nr. 14 (Versuchsperson A.).

Datum	Harn- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
23. Febr.	1060	0,354	Keine Kostzusätze.
24. "	1240	0,432	" "
25. "	1370	0,516	" "
26. "	1000	0,528	" "
27. "	1200	0,516	" "
28. "	1700	0,625	1050 ccm Ale.
1. März	1400	0,768	1050 ccm "
2. "	1460	0,612	1050 ccm "
3. "	1260	0,738	1050 ccm "
4. "	1320	0,558	Keine Kostzusätze.
5. "	1120	0,564	" "
6. "	1000	0,540	" "

#### Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,520 g	Harnsäure täglich	(unter Fortlassung von Tag 1 und 2).
Alkoholperiode. . .	0,685 g	" "	
Nachperiode. . . .	0,554 g	" "	

Steigerung durch Alkohol gegen die Vorperiode: 31,7 %.

Versuch Nr. 15 (Versuchsperson F.).

Datum	Harn- menge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1. Tag	1080	0,378	Keine Kostzusätze.
2. "	820	0,390	" "
3. "	1040	0,432	" "
4. "	1500	0,516	1050 ccm Ale.
5. "	1100	0,490	1050 ccm "
6. "	860	0,402	Keine Kostzusätze.

Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,400 g	Harnsäure täglich	} Steigerung 25,7 %.
Alkoholperiode . . .	0,503 g	" "	

d) Versuch von Rosenfeld.

Datum	Harnsäure g	Mittelwerte	Bemerkungen
1897			
29./30. Sept.	0,506	} 0,503	Keine Kostzusätze.
1. Okt.	0,502		" "
2. "	0,502		" "
3. "	0,555	} 0,574	60 ccm Alkohol
4. "	0,576		60 ccm "
5. "	0,572		120 ccm "
6. "	0,594		120 ccm "
7. "	0,525	} 0,507	155 g Rohrzucker.
8. "	0,489		158 g "

Steigerung der Harnsäurebildung durch Alkohol um 14,11 %  
gegen die Vorperiode.

e) Versuch von Pringsheim.

Datum	Harnsäure g	Mittelwerte	Bemerkungen
1905			
15. Okt.	0,68040	} 0,67961	Keine Kostzusätze.
16. "	0,68544		" "
17. "	0,72765		" "
18. "	0,62496		" "
19. "	0,73282	} 0,72107	60 g Alkohol
20. "	0,74571		60 g "
21. "	0,66973		60 g "
22. "	0,73602		120 g "
23. "	0,72345		Keine Kostzusätze.

Steigerung der Harnsäurebildung durch Alkohol um 6,10 % gegen  
die Vorperiode.

### VIII. Versuch Nr. 2 von Beebe<sup>1)</sup> und Selbstversuche des Verfassers.

In allen bisher angeführten Versuchen ist die zweifache Herkunft der Harnsäure nicht berücksichtigt worden. Sie hätte jedoch berücksichtigt werden müssen, denn es erscheint durchaus nicht ausgeschlossen, dass der Alkohol auf die endogene und die exogene Harnsäurebildung verschieden einwirkt. Der Alkohol könnte zum Beispiel eine Wirkung auf das Ausgangsmaterial der Harnsäureproduktion, die Zellkerne, haben. Er könnte als Protoplasmagift lebende Zellkerne des Körpers zum Absterben und zum Abbau zu Harnsäure bringen. Dadurch würde er eine Vermehrung der endogenen Harnsäure allein bewirken. Er könnte ferner die Uricolyse, den Abbau der Harnsäure zu Harnstoff, behindern. Das würde in einer Vermehrung der endogenen und der exogenen Harnsäure zum Ausdruck kommen. Es wäre also wünschenswert, zunächst einmal reine Versuche über die endogene Harnsäure bei Alkoholgenuss zu haben. Bisher lag leider nur ein derartiger Versuch von Beebe vor. Beebe ersetzte in der Versuchskost seiner übrigen Versuche das Fleisch durch Eier und erhielt so eine neue, ausserordentlich purinarmer, praktisch purinfreie Kost, auf der sich sein Versuch Nr. 2 aufbaut. Im folgenden gebe ich die tabellarische Übersicht.

#### Versuch Nr. 2 von Beebe (Versuchsperson A.).

Datum	Harnmenge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
20. Nov.	1200	0,551	Keine Kostzusätze.
21. "	1300	0,562	" "
22. "	1600	0,545	" "
23. "	1350	0,523	" "
24. "	1050	0,534	" "
25. "	1230	0,595	" "
26. "	1200	0,551	" "
27. "	1595	0,552	120 g Whisky von 45 % Alkohol
28. "	1180	0,600	150 g " " 45 % "
29. "	1240	0,628	150 g " " 45 % "
30. "	1310	0,584	150 g " " 45 % "
1. Dez.	1300	0,606	150 g " " 45 % "
2. "	1320	0,656	150 g " " 45 % "
3. "	1320	0,595	150 g " " 45 % "
4. "	1310	0,557	Keine Kostzusätze.
5. "	1200	0,612	" "
6. "	1320	0,573	" "
7. "	1000	0,562	" "
8. "	1250	0,556	" "
9. "	1200	0,628	160 g Whisky von 45 % Alkohol.
10. "	1100	0,628	160 g " " 45 % "

1) Vgl. Anmerkung 3, S. 486.

Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,554 g	Harnsäure täglich	} Steigerung durch
Erste Alkoholperiode .	0,604 g	" "	
Nachperiode . . . .	0,572 g	" "	} Steigerung durch
Zweite Alkoholperiode.	0,628 g	" "	

In der zweiten Alkoholperiode 13,36 % Steigerung gegenüber der Vorperiode.

Ich habe ebenfalls zwei Versuche dieser Art, und zwar an mir selbst; im Mai und Juni 1914 angestellt, nachdem sich in früheren Stoffwechselversuchen mit Alkohol<sup>1)</sup> gezeigt hatte, dass ich infolge besonderer Regelmässigkeit des Stoffwechsels eine sehr geeignete Versuchsperson für Stoffwechselversuche bin. Mein Alter betrug damals 29 Jahre, mein Körpergewicht etwa 55 kg bei 1,59 m Körpergrösse, und ich erfreute mich bester Gesundheit. Die tägliche Versuchskost bestand aus:

1,5 Liter Milch, 80 g Reis, 4 Eiern, 50 g Butter, 300 g Brot, 15 g Zucker, einigen Gramm Kochsalz.

Auf den Tag war die Kost folgendermaassen verteilt: Morgens 8 Uhr: 0,4 Liter Milch, 1 Ei, 15 g Butter, 100 g Brot; mittags: 80 g Reis, 0,7 Liter Milch, 1 Ei, 20 g Butter, 100 g Brot, 15 g Zucker; abends: 0,4 Liter Milch, 2 Eier, 15 g Butter, 100 g Brot.

Im zweiten Versuch nahm ich  $\frac{1}{2}$  Liter Milch weniger und gab dafür, jedoch nur an den alkoholfreien Tagen,  $\frac{1}{2}$  Liter Wasser zu.

Die Alkoholzugabe bestand im ersten Versuch aus 75 ccm (= 60 g) Alcohol absolutus, verdünnt mit 150 ccm Wasser und versetzt mit Spuren Vanillin und Saccharin. Von dem Gemisch wurde je ein Drittel zu den Mahlzeiten genossen.

Im zweiten Versuch wurde helles Bier von 3,6 % Alkoholgehalt in täglich verschiedener, aus der Tabelle ersichtlicher Menge genossen, und zwar je ein Sechstel nach den Mahlzeiten, die übriggbleibende Hälfte des Bieres über den Tag gleichmässig verteilt.

Die Aufwendung an Muskelarbeit, die für die Harnsäurebildung keineswegs belanglos ist, dürfte an den einzelnen Tagen recht gleichmässig gewesen sein. Ich lebte streng gleichmässig nach der Uhr und verrichtete nur ganz leichte Laboratoriumsarbeit.

Als Bestimmungsverfahren für die Harnsäure diente die Silbermagnesiumuratsmethode. Der Harn wurde mit Wasser täglich auf

1) K. Krieger, Die Verwertung der Energie des Alkohols für die Muskelarbeit. Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd 151 S. 479 ff. 1913.

2000 ccm aufgefüllt und gelinde erwärmt, dann nach dem Erkalten in Arbeit genommen. Bestimmt wurde die Harnsäure zweimal je in 100 ccm. (An zwei Tagen, an denen die Harnmenge 2 Liter überstieg, wurde sie im 20. Teil der Harnmenge bestimmt.) Diese Arbeitsweise bewirkte die Wiederauflösung etwa auskristallisierter Harnsäure, eine einfachere Umrechnung und Erhöhung der Genauigkeit durch Arbeiten in gleichen Konzentrationen.

Die Ergebnisse der Versuche zeigen sich in folgenden Tabellen:

#### Erster Versuch des Verfassers.

Datum	Harnmenge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1914 16. Mai	1040	0,4673	Keine Kostzusätze.
17. "	1400	0,4603	" "
18. "	950	0,4335	" "
19. "	1170	0,4872	" "
20. "	1010	0,4435	" "
21. "	900	0,5376	60 g Alkohol, mit Wasser genommen.
22. "	1130	0,5543	60 g " " " "
23. "	890	0,4872	60 g " " " "
24. "	1560	0,5712	60 g " " " "
25. "	1640	0,5107	60 g " " " "
26. "	1620	0,5864	60 g " " " "
27. "	1530	0,6294	60 g " " " "
28. "	1410	0,5409	Keine Kostzusätze.
29. "	1050	0,5006	" "
30. "	1220	0,4570	" "

Mittelwerte:

Vorperiode . . . . 0,4574 g Harnsäure täglich.

Alkoholperiode . . . . 0,5529 g " "

Nachperiode . . . . 0,4995 g " "

Steigerung in der Alkoholperiode um 20,88 % gegen die Vorperiode.

#### Zweiter Versuch des Verfassers.

Datum	Harnmenge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1914 9. Juni	—	—	Keine Kostzusätze.
10. "	850	0,4435	" "
11. "	970	0,4335	" "
12. "	950	0,4301	" "
13. "	800	0,4301	" "
14. "	900	0,4704	1,2 Liter helles Bier.
15. "	1400	0,5611	1,9 " " "



Datum	Harnmenge ccm	Harnsäure g	Bemerkungen
1914			
16. Juni	2600	0,6888	2,4 Liter helles Bier.
17. "	2400	0,6148 !	3,0 " " "
18. "	2000	0,7022	2,4 " " "
19. "	1000	0,7022	1,9 " " "
20. "	1440	0,6417	1,9 " " "
21. "	910	0,5745	1,2 " " "
22. "	1500	0,6014	1,2 " " "
23. "	750	0,5476	Keine "Kostzusätze."
24. "	940	0,4771	" "
25. "	920	0,4535	" "

Mittelwerte:

Vorperiode . . . .	0,4343 g.	Harnsäure täglich	} Steigerung durch Bier 42,23 %.
Alkoholperiode . . .	0,6177 g	" "	
Nachperiode . . . .	0,4927 g	" "	

Mein erster Versuch, der am besten mit dem Versuch Nr. 2 von Beebe vergleichbar ist, zeigt eine Erhöhung der endogenen Harnsäure um 20,88 %. Er ist, wie der Beebe'sche Versuch, mit stark konzentriertem Alkohol angestellt. Man könnte nun folgern, der konzentrierte Alkohol habe „als Ätzmittel“ die oberflächlichen Zellschichten des Magen-Darm-Kanals angegriffen, und die Zellkerne dieser zugrunde gegangenen Zellen hätten das Purinmaterial für die Erhöhung der Harnsäurebildung geliefert. Diese Folgerung setzt mein zweiter, mit Bier angestellter Versuch ins Unrecht, der trotz stärkster Verdünnung des Alkohols eine weit grössere Harnsäuresteigerung aufweist, die allerdings wohl nicht völlig dem Alkohol zur Last zu legen ist (vielleicht zum Teil der Kohlensäure?). Aber eine anders geartete giftige Wirkung des Alkohols, die nichts mit Ätzung zu tun hat, auf die Körperzellen ist vorhanden und gibt sich aus dem Verlauf der Nachperiode aller drei Versuche zu erkennen. Die ganzen Nachperioden zeigen erhöhte Harnsäurewerte mit langsamem Abfall zur Norm. Das lässt an eine allgemeine Zellvergiftung denken, die zum mehr oder weniger langsamen Tode zahlreicher Zellen führte. Hätte die Alkoholwirkung nicht in einer Zellschädigung, sondern nur in der Behinderung der Uricolyse, der Oxydation der Harnsäure zu Harnstoff bestanden, so wäre, da der Alkohol sehr schnell im Körper verbrennt, ein plötzlicher Abfall der Harnsäure zur Norm bei Einsetzen der Nachperiode zu erwarten gewesen. Behinderung der Uricolyse lag neben der Zellschädigung noch vor,

sei es, dass die uricolytischen (oxydierenden) Fermente direkt geschädigt wurden; sei es, dass die ausserordentlich schnelle und lebhaft oxydation des Alkohols sie so stark in Anspruch nahm, dass sie sozusagen von der Harnsäure abgehalten wurden. Bewiesen wird die Schädigung der Uricolyse durch Vergleiche der an derselben Versuchsperson vorgenommenen Versuche Nr. 1 und Nr. 2 von Beebe (Versuch Nr. 1 s. unter VII, c). Versuch Nr. 1 bei purinhaltiger Kost zeigte eine Harnsäureerhöhung von 18,8%, Versuch Nr. 2 eine solche von 9% bei purinfreier Kost.

Der Vergleich zeigt, dass die exogene Harnsäure ebenfalls durch Alkohol vermehrt wird. Das ist aber nur durch Schädigung der Uricolyse denkbar, da hier die gleiche Menge eingeführter Purinstoffe bei Alkoholzufuhr eine grössere Menge Harnsäure liefert als bei Alkoholenthaltung. Weitere in Aussicht genommene Versuche nach dieser Richtung hin verhinderte der Ausbruch des Krieges, der mich zum militärärztlichen Dienst rief.

Wir sehen in meinem zweiten Versuch, dass die Harnsäureausscheidung mit steigenden Alkoholdosen grösser und mit fallenden geringer wird, aber nicht entsprechend der jeweiligen Alkoholdosis, sondern etwas nachhinkend. Das Nachhinken würde sich ungezwungen aus meiner oben ausgesprochenen Annahme eines teils langsameren, teils schnelleren Todes der vergifteten Zellen erklären. Ein besonderes Verhalten zeigt der 17. Juni. An diesem Tage der grössten Alkoholgabe zeigt sich ein beträchtlich geringerer Harnsäurewert, als man nach dem sonstigen Gang der Ausscheidung erwarten musste. Diese Erscheinung erinnert an die Laquer'schen Versuche und bekräftigt den von mir aus diesen Versuchen gezogenen Schluss, dass bei einer gewissen Höhe der Alkoholdosis das Ausscheidungsvermögen für die gebildete Harnsäure so weit herabgesetzt wird, dass die Ausscheidung der Bildung nicht mehr Schritt zu halten vermag. Ich denke, das begegnet auch dem Einwand, die vermehrte Harnsäurebildung durch Alkohol in den hier angeführten Versuchen sei nur eine scheinbare, in Wirklichkeit handle es sich dagegen um eine vermehrte Ausscheidung früher im Körper lieengebliebener Harnsäure. Man kann doch nicht wohl dem Alkohol einmal Behinderung, das andere Mal Begünstigung der Ausscheidung zuschreiben. Ausserdem hätte man, wenn der letzte Einwand zuträfe, recht geringe Werte in den Nachperioden erwarten müssen. Während des Krieges bin ich noch auf eine Arbeit von Landau aufmerksam

geworden, von der mir leider nicht das Original, sondern nur ein von Landau selbst gegebenes Referat<sup>1)</sup> zugänglich war. Die Alkoholdosis betrug in Landau's Versuchen 150 ccm 57 % Alkohol. Von sieben Untersuchten war bei fünf eine meist beträchtliche (bis 50 %) Erhöhung der endogenen Harnsäure nachweisbar. Bei einem trat keine besondere Erhöhung ein, bei dem anderen eine Erniedrigung, und zwar infolge toxischer Wirkung des Alkohols. Diese toxische Wirkung konnte dann durch Verabreichung der halben Alkoholdosis beseitigt werden.

Zur Untersuchung der exogenen Harnsäure fügte Landau zur purinfreien Kost Hypoxanthin und Nukleinnatrium hinzu. Nunmehr trat bei Alkoholdarreichung Verminderung der Harnsäureausscheidung ein. Landau ist jedoch der Ansicht, dass es sich hier nicht um eine Verminderung der Harnsäurebildung handle. Er will aus den Versuchen den Schluss ziehen, dass die Harnsäure von den Nieren normalerweise noch soeben, bei Alkoholdarreichung nicht mehr bewältigt werden konnte.

#### **Zusammenfassung.**

1. Alkohol steigert die Produktion der Harnsäure im ganzen (Herrmann, Beebe, Rosenfeld, Pringsheim), und zwar
  - a) der endogenen durch Schädigung der Körperzellen und der Uricolyse (Beebe, Krieger, Landau);
  - b) der exogenen durch Schädigung der Uricolyse (Beebe).
2. Alkohol kann trotz vermehrter Bildung die Ausscheidung der Harnsäure vermindern (Laquer, Krieger, Landau).

#### **Anhang.**

Beebe<sup>2)</sup> hat noch Versuche angestellt über den zeitlichen Verlauf des Einflusses des Alkohols auf die Harnsäureausscheidung. Er gab am „Kontrolltag“ eine Mittagsmahlzeit, bestehend aus 100 g Schinken, 75 g Brot, 25 g Butter, 400 ccm Kaffee, 100 g Bananen; am „Alkoholtag“ dieselbe Mahlzeit mit ziemlich grossen Mengen Alkohol in Form von verdünntem Spiritus, Ale oder Portwein. Die Versuche an verschiedenen Versuchspersonen zeigten am Kontrolltag

---

1) A. Landau, *Przemiana ciał purynowych w ustroju ludzkim oraz wpływ na niego alkoholu*. Medycyna i Kronika Lekarska Bd. 2 S. 1094. Warschau 1908.

2) Vgl. Anmerkung 3, S. 486.

nach der Mittagsmahlzeit, der einzigen Mahlzeit am Tage, ein Steigen der Harnsäureausscheidung bis zu einem Maximum gegen 5—6 Uhr nachmittags. Am Alkoholtage trat dieselbe Erscheinung ein, aber mit wesentlich höheren Zahlen. Nur bei zwei Versuchspersonen war ein Einfluss des Alkohols nicht zu erkennen. Wegen der vorzüglichen Übereinstimmung der übrigen Versuche (Nr. 4, 5, 8, 9, 10, 11) beschränke ich mich darauf, nach Beebe eine Tabelle der Durchschnittsresultate aus diesen wiederzugeben.

Zeit	Harnsäuremenge am Kontrolltag g	Harnsäuremenge am Alkoholtage g
9 Uhr vormittags . . . . .	0,0189	0,0190
10 „ „ . . . . .	0,0157	0,0163
11 „ „ . . . . .	0,0171	0,0164
12 „ mittags . . . . .	0,0161	0,0144
1 „ nachmittags . . . . .	0,0128	0,0162
2 „ „ . . . . .	0,0156	0,0195
3 „ „ . . . . .	0,0193	0,0257
4 „ „ . . . . .	0,0236	0,0283
5 „ „ . . . . .	0,0248	0,0342
6 „ „ . . . . .	0,0255	0,0288
Rest bis 9 Uhr vormittags . . . . .	0,3380	0,4420
In 24 Stunden. . . . .	0,5274	0,6608

Die Tatsache, dass während der Verdauung einer purinhaltigen Kost eine Steigerung der Harnsäureproduktion stattfindet, und dass diese Steigerung bei Alkoholgenuss erheblich grösser wird, zeigt, dass der Alkohol störend in den Abbau der Purinsubstanzen eingreift. Sie ist ein weiterer Beweis für die Schädigung der Uricolyse durch Alkohol.