

# Ueber das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus.

Von

Franz Soetbeer und Jussuf Ibrahim.

Aus dem Laboratorium der med. Poliklinik und Kinderklinik zu Heidelberg.

Der Redaction zugegangen am 4. Februar 1902.

## I. Das Schicksal der dem Magen einverleibten harnsauren Salze.

Es ist ein Dogma der physiologischen Chemie, dass dem Magen einverleibte harnsaure Salze als solche im Organismus verschwinden.<sup>1)</sup> Der als Harnsäure aufgenommene Stickstoff soll als Harnstoff im Harn wiederzufinden sein.

Andere Autoren<sup>2)</sup> haben nach Einverleibung von Harnsäure dieselbe als solche im Urin wiedergefunden oder sie wollen wenigstens eine Vermehrung der Harnsäure gefunden haben, die sie jedoch als eine secundäre bezeichnen. Sie nehmen nämlich an, dass die einverleibte Harnsäure eine Leucocytose verursache, die die Harnsäurevermehrung bedinge. Die einverleibte Harnsäure werde jedoch als Harnstoff ausgeschieden.

Die Frage, ob circulirende Harnsäure als solche ausgeschieden oder zu Harnstoff umgewandelt wird, erscheint an sich wichtig genug, um sie einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Speciell war für uns die Feststellung des Schicksals der circulirenden Harnsäure für die Deutung von Stoffwechselversuchen bei Gicht unentbehrlich.

1) E. Th. Frerichs und F. Wöhler, *Annal. d. Chemie u. Pharmacie*, Bd. 65, 1848, S. 335. B. Neubauer, Ueber die Zersetzung der Harnsäure im Thierkörper, *Annal. d. Chemie u. Pharmacie*, Bd. 99, 1856, S. 206. Weintraut, *Ctbl. f. innere Medicin*, 1896, S. 752. Stadthagen, *Virch. Arch.*, S. 119, 390. Weiss, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. XXVII, 1899.

2) Haig, *Uric acid*, London 96. Schultze, *Pflüger's Archiv*, Bd. 45, S. 401. Schreiber und Waldvogel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Bd. 42, S. 69.

Unser früherer Colleague an der Kinderklinik zu Heidelberg Dr. Ernst Nohl hatte die Freundlichkeit, sich zu einem Stoffwechselfersuch zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm hier noch einmal verbindlichst danken. Wir setzten uns beide ins N-Gleichgewicht. Nohl mit 23 g N, Soetbeer mit 21,5 g. Die Schwankungen des täglich im Urin ausgeschiedenen N betragen 0,1—0,3 g N.

Tabelle I.

Dat.	Nohl		Soetbeer	
	Ges.-N	U.-N	Ges.-N	U.-N
3. Oct.	22,27	0,34	22,81	0,83
4. „	22,91	0,36	22,28	0,87
5. „	23,41	0,34	21,58	0,79
6. „	23,1	0,35	21,45	0,82
7. „	23,4	0,34	21,3	0,76

Wir ernährten uns beide mit:

- 500 g Leude vom Rind (gebraten),
- 2 Eiern,
- 60 g Butter,
- 2,5 g Kochsalz.

Diese ziemlich unzweckmässige Unterernährung war mit Rücksicht auf eine andere Untersuchung, die gleichzeitig durchgeführt wurde, gewählt worden.

Am 6. October, Morgens 10 Uhr, nahmen wir beide eine Lösung von Harnsäure in einem Gemisch von Kali und Natronlauge. Jeder trank 450 ccm., die mit Essigsäure bis zu leichter Alkalescenz abgestumpft waren, ohne dass die Harnsäure ausfiel.

Der Rest der Lösung wurde analysirt.

In 450 ccm. waren enthalten:

- 0,96 g N = 2,9 Harnsäure
- 0,2754 g Na
- 1,509 g K.

Wäre die Lösung aus dem Magendarmkanal vollkommen resorbirt, so hätte 0,96 g N im Harne mehr auftreten müssen.

Es gelang jedoch nicht, irgend eine grössere Veränderung im Harnstickstoff und Harnsäurestickstoff zu finden (siehe Tabelle I). Die bemerkbaren Schwankungen am Versuchstage bewegen sich vollkommen in den Grenzen der früher erhaltenen Werthe.

Die Zahlen für den Gesamt-N am Versuchstage sind statt grösser 0,3—0,1 g kleiner als am vorhergehenden Tage. Die Zahlen für den Harnsäurestickstoff sind um 0,01 g und 0,03 g höher als am Vortage, jedoch um 0,01 im Falle Soetbeer niedriger, im Falle Nohl gleich dem Durchschnitt der drei vorhergehenden Tage.

Zum vollkommenen Nachweis der Unresorbirbarkeit der Harnsäure im vorliegenden Falle war es nöthig, die eingeführte Harnsäure im Koth wiederzusuchen.

Es gelang jedoch nicht, aus der braunen, unfiltrirbaren Auflösung des Trockenkotes in verdünnter Kalilauge auch nur Spuren von Harnsäure darzustellen. Die Lösung wurde nun mit heissem Wasser auf 10 Liter Flüssigkeit verdünnt, um mit dem nun erhaltenen Filtrat nach Einengung und Silberfällung wenigstens eine qualitative Probe auf Harnsäure zu erhalten. Auch die Murexidprobe fiel negativ aus.

Der Koth war leider nicht genau abgegrenzt, so dass von vornherein auf den ganz genau quantitativen Nachweis verzichtet werden musste.

Es wurde nun bestimmt, um wenigstens einen Anhaltspunkt für den Verbleib der Harnsäure zu gewinnen, der Ges.-N des Kothes und es wurde im Koth des Versuchstages bei Nohl eine Steigerung von 0,464 g, bei Soetbeer eine solche von 0,66 g gefunden.

Tabelle II.

Datum	Nohl	Soetbeer
	Koth-N	Koth-N
5. October	0,361	1,25
6. "	0,825	1,91

Wenn diese Resultate auch nicht erschöpfend den Verbleib der Harnsäure im Organismus nach Einführung in lös-

licher Form durch den Mund erkennen lassen, so ersieht man dennoch aus ihnen zur Genüge:

I. Die Harnsäure ist sicher zum grössten Theil nicht im Dünndarm resorbiert.

II. Die Einführung der Harnsäure im Magendarmkanal macht keine Allgemeinveränderungen des Stoffwechsels, die eine erhöhte Stickstoffzahl oder erhöhte Bildung von Harnsäure bedingen. (Secundäre Vermehrung der Harnsäure durch Leucocytose.)

III. Es wird nicht gelingen, das Schicksal der circulirenden Harnsäure zu eruiern durch Aufnahme von Harnsäurelösungen per os.

## II. Das Schicksal der subcutan eingeführten gelösten Harnsäure.

Der eine von uns hat einer gesunden Versuchsperson, die er nach einer Vorperiode von 8 Tagen ins Stickstoffgleichgewicht gesetzt hatte, eine Lösung von Harnsäure in Piperazin eingespritzt. Die Injection erfolgte ins Unterhautzellgewebe des Bauches.

Nahrung: 2 Liter Milch, 150 g Zwieback = 12,76 g N im Durchschnitt.

Am 26. Februar 1900 erhielt Versuchsperson folgende Lösung injicirt:

In 100 cem Wasser: Piperazin-Stickstoff = 0,458 g  
 Harnsäure-Stickstoff = 0,287  
 Gesamt-Stickstoff = 0,745 g

Das Verhalten der Versuchsausscheidung habe ich auf folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle I.

Datum	Ges.-N	U.-N	U
23. Octob.	10,61	0,068	0,20
24.	10,24	0,066	0,20
25.	10,13	0,062	0,19
26.	10,321	0,269	0,80

U Eine Tasse Milch erbrochen (200 cem.).

Es sind also eingeführt 0,287 g.  $\bar{U}$ -N.

Im Mittel sind ausgeschieden pro Tag 0,065 g  $\bar{U}$ -N.

Nach Abzug dieser Mittelzahl sind am Versuchstage noch 0,204 g U.-N ausgeschieden, das ist eine Menge von 75% der eingeführten Harnsäure.

Leider erbrach die Patientin eine Tasse Milch am Versuchstage, so dass die Ges.-N-Zahl nicht zu verwerthen ist. Es gelang ausserdem nicht, sie zu einer Fortsetzung des Versuchs zu bewegen, so dass die wichtigen Nachtage wegfallen mussten.

Die Unvollkommenheit dieses Versuchs veranlasste uns, eine Wiederholung desselben anzustellen.

Dr. Ibrahim setzte sich selbst mit ca. 23 g N täglicher Ausscheidung ins Stickstoff-Gleichgewicht.

Nach 21 Vortagen, an denen wir die Schwankungen des N-Gleichgewichts und der Harnsäureausscheidung studirten, um nachher ein um so sichereres Urtheil über die erhaltenen Resultate fällen zu können, wurde Ibrahim eine analysirte Lösung von Harnsäure in Piperazin injicirt.

Die Lösung enthielt in 60 cem. Wasser:

Piperazin-N . . . . .	0,6234 g
Harnsäure-N . . . . .	0,4200 g
<hr/>	
Ges.-N . . . . .	1,0434 g

Der Durchschnitt der letzten 7 Tage Harnsäureausscheidung vor dem Versuchstage betrug 0,3345 g  $\bar{U}$ -N. Nun schied Ibrahim am Versuchstage 0,6739 g U.-N aus, d. i. 0,3394 g U.-N mehr als der Durchschnitt. Injicirt waren 0,42 g  $\bar{U}$ -N. Ibrahim hatte also in 24 Stunden von der injicirten Menge Harnsäure 80,8% ausgeschieden, und zwar als Harnsäure. (Siehe Tabelle II auf folgender Seite.)

Der Gesamtstickstoff vermehrte sich um 1,22 g über den Durchschnitt der letzten 7 Tage.

Am darauf folgenden Tage schied Ibrahim 0,4106 g U.-N aus, das ist 0,0761 g  $\bar{U}$ -N über den berechneten Durchschnitt, das ist 18,1% der injicirten Menge U.-N.

Tabelle II.

Urin- menge	Datum	Ge- samt-N	N aus Harnsäure
1610	22. X.		0,2998
1750	23. »	22,64	0,3332
2200	24. »	23,81	0,3203
2220	25. »	22,49	0,3387
1670	26. »	20,43	0,3647
1670	27. »	20,30	0,3179
2050	28. »	21,24	0,3185
2320	29. »	22,87	0,3378
2050	30. »	20,85	0,3128
2020	31. »	22,28	0,3309
1710	1. XI.	21,60	0,3160
1980	2. »	23,67	0,3437
1580	3. »	21,41	0,3075
1730	4. »	23,35	0,3754
2140	5. »	23,84	0,3116
2240	6. »	22,33	0,3164
1775	7. »	22,82	0,3330
1910	8. »	23,53	0,3503
1910	9. »	23,53	0,3209
1730	10. »	22,19	0,3342
2260	11. »	24,30	0,6739
1725	12. »	23,81	0,4106
1515	13. »	21,25	0,4518
1610	14. »	26,33	0,4283
1610	15. »	26,33	0,4283

Beide Urine  
zusammenge-  
schüttelt.

Es sind also ausgeschieden von der einverleibten Urin-  
menge von 0,42 g U.-N:

am ersten Tage: 0,3394 g, 80,8 %

zweiten » 0,0761 » 18,1

In Summa 0,4155 g, 98,9 %

Damit wäre nachgewiesen, dass subcutan einverleibte  
Harnsäure als solche quantitativ ausgeschieden werden kann.

Die Sache verhält sich aber anders, denn ein Blick auf  
die Tabelle II zeigt uns, dass die erhöhte Harnsäureausscheidung  
auch noch die drei folgenden Tage andauert.

An allen drei folgenden Tagen beträgt die U.-N.-Ausscheidung je 0,1173 g, 0,0938 g U.-N mehr als der Durchschnitt.

Leider musste nun wegen des Gesundheitszustandes der Versuchsperson der Versuch abgebrochen werden.

Die Injection, besonders aber die auf die Injection folgenden Stunden und Tage waren schmerzhaft. An der Injectionsstelle zeigten sich keine Reizerscheinungen, das Gewebe war jedoch noch wochenlang hart infiltrirt ohne Rötung. Die wochenlange gleiche Kost bei der angestregten Thätigkeit in der Klinik, dazu jetzt noch der durch den Schmerz sehr unvollkommene Schlaf liessen es nicht rathsam erscheinen, den Versuch fortzusetzen.

Die erhöhten Zahlen für den Gesamt-N zeigten uns, dass pathologische Vorgänge im Organismus stattfanden. Am 14. und 15. November stieg der Gesamt-N um 3 g über den Durchschnitt. Fieber wurde nicht beobachtet.

Was lehren uns diese Beobachtungen?

Es ist unzweifelhaft, dass circulirende Harnsäure in ihrer Hauptsache als solche und nicht als Harnstoff ausgeschieden wird. Sie scheint jedoch als Gift auf den Gesamtorganismus zu wirken und eine erhöhte Harnsäurebildung und Ausscheidung zu bewirken. Ob auf dem Wege erhöhter Leucocytose oder nicht, können wir nicht entscheiden.

Jedenfalls eröffnet diese Thatsache eine neue Perspective auf die Krankheiten mit höherem Harnsäuregehalt des Blutes.<sup>1)</sup>

Wirkt hoher Harnsäuregehalt des Blutes an sich Harnsäure erzeugend, so schliesst sich bei diesen Krankheiten der *circulus vitiosus*, sei es, dass die Ausscheidung wie bei Nephritis einfach behindert ist, sei es, dass noch andere unbekanntere Factoren die Verhältnisse compliciren, wie bei der Gicht.

1) v. Jaksch. Kl. Diagnostik. III. Aufl. 1892. S. 76, daselbst weitere Litteratur. Magnus Levy. Virchow's Arch., Bd. 152, S. 126. Klemperer. Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 1896. S. 3.