

## Die Herkunft der Harnsäure im Blute bei Gicht.

Von

**Bruno Bloch** (Med. Klinik Basel).

Der Redaktion zugegangen am 8. April 1907.)

Unter den pathologisch-chemischen Veränderungen bei der Gicht hat — neben der Ablagerung der Harnsäure in Knorpel und Gelenken — seit Garrod das konstante Vorkommen der Harnsäure im Blute das Interesse der Kliniker und Forscher in Anspruch genommen. Und dies mit Recht! Denn die Überladung des Blutes mit Harnsäure ist ein für diese Stoffwechsell-anomalie fast pathognomonisches Zeichen, obschon sie auch bei andern Krankheitszuständen (Nephritis, Leukämie) und sogar bei Gesunden (nach Überfütterung mit Purinmaterial — Weintraud,<sup>1)</sup> Bloch<sup>2)</sup>) vorkommt, und andererseits bei typischer Gicht, wenn auch anscheinend äußerst selten, sogar fehlen kann.<sup>3)</sup>

Mit der anerkannten Wichtigkeit dieser Tatsache steht der Umstand in merkwürdigem Gegensatz, daß wir, trotz der zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen bei Gicht, bis heute gar nichts über die Ursache und die Bedingungen dieser Harnsäureüberladung wissen. Vor allem wäre es wichtig, zu entscheiden, ob die Harnsäure des Blutes aus den Purinkörpern der Nahrung oder des Organismus stammt, ob sie — mit Burian und Schur zu reden — exogener oder endogener

<sup>1)</sup> Wiener klin. Rundschau 1896.

<sup>2)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. LXXXIII (1905).

<sup>3)</sup> Dies war der Fall bei einem 25jährigen Gichtiker, dessen Blut (200 ccm) ich einige Tage nach seinem ersten (absolut typischen) Anfall im Großzehengelenk mit vollständig negativem Ergebnis auf Harnsäure verarbeitete.

Natur ist. Diese Entscheidung wäre, wie wohl nicht besonders betont zu werden braucht, nicht nur von theoretischem, sondern auch, im Hinblick auf die meist schlecht oder gar nicht fundierten Ansichten über die Regelung der Diät beim Gichtiker, von erheblichem praktischen Interesse. Sie läßt sich, wie ich das schon vor 2 Jahren ausgeführt habe (l. c., S. 507), in relativ einfacher Weise experimentell treffen, dadurch, daß man die Harnsäure im Blute des Gichtikers vor und nach einer längeren Periode mit purinfreier Ernährung quantitativ bestimmt. Verschwindet bei purinfreier Diät die Harnsäure aus dem Blute, so muß sie exogener Natur sein, nimmt sie nicht oder nur in unerheblichem Maße ab, so ist der Schluß gestattet, daß Störungen im endogenen Purinstoffwechsel der Harnsäureüberladung des Blutes zugrunde liegen. Leider war es mir bis jetzt erst möglich, einen typischen Gichtiker in dieser Weise zu untersuchen. Ich möchte trotzdem im folgenden das Resultat mitteilen, weil es mir von prinzipieller Wichtigkeit zu sein scheint, bin mir jedoch dabei wohl bewußt, daß zunächst allgemeine Schlußfolgerungen daraus nur unter großem Vorbehalt gezogen werden können.

Es handelt sich um einen 74-jährigen Patienten der Basler medizinischen Klinik. Derselbe leidet seit vielen Jahren an Gelenkgicht und hat öfters typische Anfälle von akuter Schwellung und Schmerzhaftigkeit in den Großzehengelenken durchgemacht. 1901 lag er 2 Monate auf der Abteilung wegen Arthritis urica (Prof. Müller). Damals wurde von Reach<sup>1)</sup> sein Purinstoffwechsel einer Untersuchung unterworfen. Auf die Ergebnisse dieser Arbeit werde ich weiter unten zu sprechen kommen.

Am 11. Dezember 1906 trat der Patient wieder in das Spital ein. Er klagte über Schmerzen und Bewegungshinderung in verschiedenen (Knie-, Fuß- und Schulter-) Gelenken, über Herzklopfen und etwas Husten.

Die Untersuchung ergab Schmerzen und Hemmung bei aktiven und passiven Bewegungen in den Schulter-, Hüft- und Fußgelenken. An den Ohren fanden sich keine Tophi, dagegen

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschrift, 1902.

ein Tophus am rechten Metatarsophalangealgelenk I. Die Haut über demselben war stark gespannt, glänzend, bläulichrot verfärbt, sehr stark druckempfindlich und von kleinen Schweißtröpfchen bedeckt. Das Herz war etwas nach links vergrößert. Urin frei von abnormen Bestandteilen. Einige Tage später, nachdem die Entzündungserscheinungen am Großzehengelenk zurückgegangen waren, wurden dem Patienten durch Aderlaß 200 ccm Blut (vor dem Frühstück, im nüchternen Zustande) entzogen und darin die Harnsäure bestimmt.<sup>1)</sup> Ich fand 9,7 mg reine, krystallisierte Harnsäure. Bis dahin hatte Patient sowohl zu Hause als im Spital gemischte, purinhaltige Kost (1—2 mal täglich Fleisch, Bouillon) genossen. Nun erhielt er — unter genauer Kontrolle — 2 Monate hindurch purinfreie resp. purinarme Nahrung. Dieselbe bestand im wesentlichen aus: Milch, Käse, Butter, Brot, Gemüse, Obst und Zucker. Nach dieser Zeit gewann ich wiederum durch Venaesektion (im nüchternen Zustande) 200 ccm Blut und fand darin 8,9 mg Harnsäure. Es hat also, trotzdem in der Nahrung kein harnsäurebildendes Material zugeführt wurde, die Harnsäure des Blutes nicht oder doch nur in ganz verschwindend geringem Maße abgenommen: sie kann daher nur aus den im Organismus selber entstandenen Purinkörpern stammen und wir müssen annehmen, daß Störungen im endogenen Purinstoffwechsel vorliegen, Störungen im (fermentativen) Abbau und der Ausscheidung der Harnsäure höchstwahrscheinlich, die zur U-Retention und zur Überladung des Blutes mit Harnsäure führen. Es ist dies Resultat um so interessanter, weil Reach bei demselben Patienten Retention der exogenen Harnsäure und das Auftreten eines Gichtanfalles nach Fütterung mit Pankreas konstatierte und daher geneigt ist, in den Störungen im exogenen Purinstoffwechsel die Haupt-

<sup>1)</sup> Methodik: Das Blut wurde in der 10fachen Menge destillierten Wassers aufgefangen, aufgeköcht, mit Essigsäure schwach angesäuert, enteiweißt und vom Niederschlag filtriert, das Koagulum noch zweimal aufgeköcht, die Filtrate vereinigt, eingeengt (bis auf 100 ccm) und von dem Rest des in Flocken ausgefallenen Eiweißes filtriert. Die Harnsäure wurde nach Ludwig-Salkowski bestimmt, durch Krystallform und Murexidprobe identifiziert und gewogen.

ursache für das Zustandekommen der Gicht zu sehen. Es könnte verlockend erscheinen, auf Grund des mitgeteilten Ergebnisses die naheliegende Analogie mit den andern bekannten Störungen des Stoffwechsels hervorzuheben, mit Diabetes, Alkaptonurie und Cystinurie, die ja im Grunde auch nichts anderes vorstellen als Hemmungen des normalen fermentativen Abbaus bestimmter chemischer Körper; doch halte ich ein solches Vorgehen erst für berechtigt, wenn zahlreiche, eindeutige Versuchsergebnisse vorliegen. Es wäre ja sehr wohl möglich, daß nur inveterierte Formen der Gicht das geschilderte Verhalten zeigen und daß im Beginne die Krankheit ein anderes Bild hervortreten läßt, und der Organismus vielleicht nicht mehr die exogene, wohl aber noch die endogene Harnsäure rasch und vollständig abzubauen vermag. Denn daß bei der Gicht auch Störungen im exogenen Purinstoffwechsel — Retention und verzögerte Ausscheidung, Auftreten eines Anfalles nach reichlicher Purinfütterung oder Zerfall von massenhaftem purinhaltigem Material (pneumonisches Exsudat) — vorliegen, beweisen, außer ältern,<sup>1)</sup> insbesondere die neuern Untersuchungen von Brugsch,<sup>2)</sup> Pollak<sup>3)</sup> und Hirschstein.<sup>4)</sup>

Ich habe dann, um diese Verhältnisse beim Patienten näher zu studieren, 10 Tage nach der zweiten Venaesektion einen 20 tägigen Purinstoffwechselversuch unternommen, unter Innehaltung der gleichen purinfreien Diät wie vorher. Die Resultate sind in der Tabelle auf S. 476 verzeichnet:

Was lehren uns diese Zahlen?

Die durchschnittliche endogene U-Ausscheidung beträgt pro Tag (der Vorperiode) : 0,284 g, die Zulage von 190 g Kalbs-thymus und 100 g Fleisch (am 3. Tag) mußte nach Burian und Schur eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure um ca. 0,66 g bewirken. Statt dessen finden wir in unserem Falle ein Plus von nur 0,266 g (Nachperiode bis zum 9. Tage gerechnet).

<sup>1)</sup> Vgl. mein Referat im biochem. Zentralblatt, Bd. V.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie, Bd. II (1906).

<sup>3)</sup> Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. LXXXVIII (1906).

<sup>4)</sup> Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie, Bd. IV (1907).

|     | Diät                            | Ausgeschiedene<br>Harnsäure<br>g | Bemerkungen                                                     |
|-----|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1.  | purinfrei                       | 0,296                            |                                                                 |
| 2.  | "                               | 0,272                            |                                                                 |
| 3.  | 190 g Thymus +<br>100 g Fleisch | 0,303                            |                                                                 |
| 4.  | purinfrei                       | 0,324                            |                                                                 |
| 5.  | "                               | 0,378                            |                                                                 |
| 6.  | "                               | 0,324                            |                                                                 |
| 7.  | "                               | 0,280                            |                                                                 |
| 8.  | "                               | 0,360                            |                                                                 |
| 9.  | "                               | 0,285                            |                                                                 |
| 10. | "                               | 0,414                            | Akuter Gichtanfall in der<br>rechten Großzehe.                  |
| 11. | "                               | 0,350                            |                                                                 |
| 12. | "                               | 0,368                            |                                                                 |
| 13. | "                               | 0,310                            |                                                                 |
| 14. | "                               | 0,322                            |                                                                 |
| 15. | "                               | 0,395                            | Etwas leichterer, typischer An-<br>fall in der linken Großzehe. |
| 16. | "                               | 0,399                            |                                                                 |
| 17. | "                               | 0,266                            |                                                                 |
| 18. | "                               | 0,338                            |                                                                 |
| 19. | "                               | 0,335                            |                                                                 |
| 20. | "                               | 0,315                            |                                                                 |

Der Gesunde scheidet die Hauptmenge verabreichter Purinkörper schon am Tage der Verfütterung aus; unser Gichtiker erreicht den Gipfelpunkt der exogenen Harnsäurekurve erst am dritten Tage. Also auch hier wieder, analog den Beobachtungen von Brugsch, Pollak und Hirschstein: Retention resp. verschleppte Ausfuhr der exogenen Harnsäure. Der Schluß, daß bei der Gicht auch im Abbau der exogenen Harnsäure Störungen vorliegen, ist also mindestens sehr naheliegend. Verfolgen wir unsere Zahlen weiter. Wir sehen, daß mitten in die Periode der purinfreien Ernährung zwei typische Gichtparoxysmen fallen. Ob wir dafür den im Körper verbliebenen Rest der exogenen

Harnsäure (ca. 0,4 g) verantwortlich machen müssen, wage ich nicht zu entscheiden. Manche ganz analoge Beobachtungen (Pollak, Hirschstein) sprechen dafür. Die Ausscheidungskurve selber zeigt ein für Gicht typisches, besonders von Brugsch studiertes, Verhalten: Maximum der endogenen Harnsäureausscheidung während des Anfalles, dann allmähliches Absinken. Der tiefste Wert wird kurz vor einem neuen Anfall erreicht, mit dem Eintritt einer neuen Attacke schnellt die Kurve plötzlich wieder in die Höhe. Es ist genau das Bild, das uns His<sup>1)</sup> schon vor Jahren von der Elimination der Gesamtharnsäure beim Gichtiker gezeichnet hat.

Zusammenfassend können wir sagen:

Bei der Gicht zeigen sich Störungen sowohl im exogenen als im endogenen Harnsäurestoffwechsel. Die exogene Harnsäure wird zum Teil im Körper zurückgehalten, zum Teil viel langsamer und unregelmäßiger ausgeschieden als beim Gesunden und kann, wenn reichlich vorhanden (wohl infolge der Retention), einen typischen Gichtanfall auslösen.

Die endogene Harnsäureausscheidung ist im allgemeinen geringer und unregelmäßiger als beim Gesunden; sie ist am niedrigsten kurz vor, am höchsten während des Anfalles. Die U-Überladung des Blutes kann (wenigstens in unserem Falle) nicht auf Retention der exogenen, aus der Nahrung stammenden, Harnsäure beruhen, sie ist hier der Ausdruck einer Störung des endogenen Purinstoffwechsels. Alle diese Störungen zusammengenommen lassen sich vielleicht einheitlich von dem Gesichtspunkt aus auffassen, daß bei der Gicht eine abnorme Hemmung im fermentativen Abbau (vielleicht neben einer Störung in der Ausscheidung durch die Niere) der Harnsäure vorliegt.

---

<sup>1)</sup> Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. LXV.