

Über die Anomalie der Harnsäurelöslichkeit (kolloide Harnsäure).¹⁾

Von

Privatdozent Dr. H. Schade, Vorsteher der physiko-chemischen Abteilung,
und Dr. E. Boden, Assistenzarzt der Klinik.

Mit einer Abbildung im Text und einer Tafel in Lichtdruck.

(Aus dem physiko-chemischen Laboratorium der medizinischen Universitätsklinik zu Kiel
[Professor Dr. H. Lütjeh]).

(Der Redaktion zugegangen am 8. Dezember 1912.)

Es ist bekannt, wie sehr gerade in letzter Zeit die Frage der Harnsäurelöslichkeit im Vordergrund bei der Diskussion des Gichtproblems gestanden hat. Die ausgezeichneten Untersuchungen von His und Paul,²⁾ sowie deren Fortsetzung durch Gudzent³⁾ haben für verdünnte, rein wässrige Lösungen eine befriedigende Klärung der Verhältnisse gebracht. Es ist, besonders für die Temperatur von 37°, ein exakter Grenzwert der Löslichkeit für die Harnsäure und die harnsauren Alkalisalze festgestellt. Auch die Dissoziationskonstante wurde zuverlässig bestimmt, und es konnte gezeigt werden, daß die Löslichkeitsbeeinflussung der harnsauren Salze durch andere gleichzeitig in der Lösung vorhandene Elektrolyte qualitativ und quantitativ den Werten entsprach, welche die Berechnung auf Grund dieser Dissoziationskonstante den Gesetzen der Ionenlöslichkeit zufolge hatte vorhersehen lassen. Dabei ergab sich als eine besondere Komplikation, daß die Löslichkeit der harnsauren Salze nicht zeitlich konstant war, sondern daß bei den frisch gelösten Alkalisalzen (Na-, K-, NH₄-Urat) anfänglich höhere Löslichkeitswerte gefunden wurden als später nach Stunden und

¹⁾ Vorgetragen und demonstriert in der medizinischen Gesellschaft zu Kiel am 7. November 1912.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 31, S. 1—42 (1900).

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 56, S. 150; Bd. 60, S. 25, 38; Bd. 63, S. 455.

Tagen. Gudzent hat bekanntlich aus dieser Beobachtung auf das Vorliegen einer intramolekularen chemischen Umlagerung geschlossen, indem er den Vorgang dahin interpretiert, daß primär eine relativ gut lösliche, instabile «Laktamform» vorhanden ist, die durch intramolekulare Umlagerung in die stabilere und zugleich schlechter lösliche «Laktimform» übergeht. Dabei ist für alle Versuche, wie die genannten Autoren selbst nachdrücklich hervorheben, eine ganz außerordentlich penible Innehaltung bestimmter Bedingungen erforderlich, um zu richtigen Löslichkeitswerten zu gelangen. Werden diese Vorsichtsmaßregeln nicht streng beobachtet, so entstehen fast stets mehr oder minder stark übersättigte Lösungen, die mit ungewöhnlicher Hartnäckigkeit in diesem Übersättigungszustand verharren, indem sie auch durch das sonst stets wirksame Mittel der «Impfung», d. h. durch Zufügung des zu erwartenden Bodenkörpers in krystallinischer Form, nicht oder nur schwer zum wahren Grenzwert der Löslichkeit reduziert werden können. Gerade diese auffallende Neigung zur Übersättigung, auf die in den erwähnten Arbeiten zwar mit Nachdruck, aber lediglich im Sinne einer technischen Schwierigkeit hingewiesen wird, schien uns einer näheren Verfolgung zu bedürfen, da sie den Lösungen der Urate eine wesentliche Besonderheit aufprägt, die möglicherweise auch für die Löslichkeitsverhältnisse im menschlichen Körper eine Bedeutung beanspruchen dürfte. Um den heutigen Stand dieser Frage zu charakterisieren, kann man sagen: Für die Harnsäure und ihre Salze läßt sich zwar unter ganz besonderen Bedingungen in reiner wässriger Lösung eine exakte Löslichkeitsbestimmung und zugleich eine Einfügung unter die Gesetze der Ionenlöslichkeit durchführen; aber unter anderen Bedingungen entstehen nicht selten Lösungen, die dem gegenüber abnorm große Mengen von Harnsäure oder harnsauren Salzen enthalten, die sonach übersättigt sind und ihren Übersättigungszustand hartnäckig festzuhalten vermögen. Gewissermaßen zur Erklärung dieses anomalen Verhaltens wird dabei von einer «großen Neigung der Harnsäure und ihrer Salze zur Bildung übersättigter Lösungen» gesprochen. Eine experimentelle Untersuchung dieser Besonderheit steht indes bislang aus.

Um der Ursache nachzuspüren, die diesen auffallenden «Übersättigungen» zugrunde liegen mochte, war es nützlich, auf jene älteren Beobachtungen zurückzugreifen, in denen bekanntlich fast stets nach dem heutigen Stande dieser Frage erheblich zu hohe Löslichkeitswerte gefunden worden sind. Als ganz besonders auffallend boten sich dabei die Löslichkeitswerte, welche für die Harnsäure in Lösungen von Lithiumcarbonat registriert sind. So soll nach Lipowitz¹⁾ 1 Teil Li_2CO_3 , gelöst in 90 Teilen siedenden Wassers, volle 4 Teile Harnsäure in klarer Lösung aufnehmen, sodaß hier mehr als eine 4%ige Lösung des Lithiummonourats entstände. Wir haben diesen einfachen Versuch, der bereits aus dem Jahre 1841 stammt und später durch v. Schilling²⁾ bestätigt wurde, namentlich mit Rücksicht auf die erforderliche Reinheit der Präparate nachgeprüft.

Zu diesen und allen folgenden Versuchen wurde stets ein Präparat benutzt, welches wir auf besondere Anfrage hin von der Firma E. Merck als «Acidum uricum purissimum» bezogen hatten. In dem chemischen Institut der hiesigen Universität ist dieses Präparat durch mehrmaliges Umfällen aus der KOH-Lösung mittels Salzsäure nochmals einer Reinigung unterzogen worden. Das bis zum Ausbleiben der Chlorwasserstoffreaktion ausgewaschene, trockene Produkt lieferte bei der Analyse die folgenden Werte, welche die Reinheit der Harnsäure verbürgen:

C = 35,94; berechnet: 35,71

H = 2,58; » 2,38

N = 33,47; » 33,33.

Verschiedentlich wurden von uns auch Kontrollversuche mit Präparaten anderer Herkunft, so von der Firma F. Kahlbaum angestellt; eine Änderung der Resultate wurde dabei nicht beobachtet.

Mit solcher einwandfrei reinen Harnsäure wurde nun eine Bestätigung der Beobachtung von Lipowitz erhalten; die 4 g Harnsäure gingen in den 90 ccm der siedenden Lithium-

¹⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 38, S. 348.

²⁾ Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 122, S. 241.

carbonatlösung klar in Lösung. Beim nachträglichen Abkühlen aber zeigte sich die auffallende Erscheinung, daß die gesamte Masse der Lösung in einiger Zeit zu einer festen kolloiden Gallerte erstarrte. Auch diese Beobachtung ist nicht neu; sie ist ebenfalls bereits von Lipowitz in der genannten Arbeit niedergelegt und hernach sogar von v. Schilling im Dialysierversuch näher verfolgt worden, allerdings ohne daß eine Gesetzmäßigkeit allgemeinerer Art gefunden wurde. Auch später kehren in der Literatur wiederholt gelegentliche Bemerkungen und Vermutungen über kolloide Harnsäure wieder, so wird sie z. B. auch in den Arbeiten von His und Paul kurz als ein störender Nebenbefund erwähnt.

Jene Beobachtung von Lipowitz, die ein Beispiel für eine extrem abnorme Löslichkeit gab und zu zweit in derselben Lösung das Entstehen einer offensichtlich kolloiden Ausfällung zeigte, ist zum Ausgangspunkt der nachstehenden Untersuchung geworden. Zunächst ließ sich feststellen, daß es sich bei dem Auftreten des Kolloids nicht um eine Einzelerscheinung handelte, welche an das Zusammentreffen von Lithiumcarbonat und Harnsäure in der Lösung gebunden war, sondern daß ein gleicher Erfolg eintrat, wenn bei ähnlicher Konzentration statt des Lithiumcarbonats Lithiumhydroxyd benutzt wurde.

Wenn in diesen Versuchen bei variiertem LiOH-Menge das jeweilig mögliche Maximum an Harnsäure in Lösung gebracht war, so zeigte sich, daß das Molenverhältnis von Lithium und Harnsäure in der Lösung in Annäherung 1 : 1 betrug, daß somit, wenn man den Vorgang als einfache chemische Salzbildung auffaßte, in Übereinstimmung mit den älteren Analysen dieser Mischung von Lithiumcarbonat und Harnsäure im wesentlichen eine Bildung von Lithiummonurat anzunehmen war. Da aber trotzdem, wie später gezeigt wird, die Verhältnisse keinesfalls einfach liegen und wohl kaum durch den Begriff einer chemischen Salzbildung ausreichend zu kennzeichnen sind, so sei im folgenden dort, wo die Natur der Bindung zunächst offen gelassen werden soll, in Nachahmung früherer Autoren die apostrophierte Bezeichnung «Harnsäure» angewandt.

Um den Grad der bequem zugängigen Übersättigung zu

charakterisieren, ist anzuführen, daß eine neutrale Lösung, bei der in 100 ccm Flüssigkeit durch LiOH 4 g Harnsäure, d. h. bei Berechnung auf das Monourat 4,1% gelöst sind, noch bei 37° unter schonender Behandlung einige Stunden haltbar ist, während die «wahre Löslichkeit» des Lithiummonourats nach der Messung von Vicario (1902)¹⁾ bei der gleichen Temperatur 0,276% betragen soll. Es bleibt somit vorübergehend 4,1 g statt 0,276 g in der Lösung, d. h. wir haben eine temporäre Löslichkeitsüberschreitung vor uns, die im Vergleich zur wahren Löslichkeit eine Zunahme von über 1500% bedeutet.

Die nähere Verfolgung dieser abnormen Lösungsverhältnisse hat nun eine allgemeine Bedingung kennen gelehrt, bei welcher die Harnsäure mit allen Alkalien stark übersättigte Lösungen gibt und bei der stets auch die Ausfällungen in kolloider Form geschehen.

Diese Bedingung der Entstehung starker Übersättigungen ist äußerst einfach: Es muß Harnsäure in einem Wasser gelöst werden, in welchem derart Alkali enthalten ist, daß die sich lösende Harnsäure ständig neutralisiert werden kann, ohne daß die Lösung dabei auch nur vorübergehend ausgesprochen alkalisch war. Der Versuch gestaltet sich praktisch am bequemsten, wenn man Harnsäure in siedendem Wasser als Bodenkörper nimmt und sodann — z. B. unter der Kontrolle eines Phenolphthaleinzusatzes zum Wasser — langsam und successive stets soviel einer verdünnten Alkalilösung hinzufügt, wie jeweilig zur Neutralisation der sich lösenden Säure verbraucht wird. Dabei ist jedoch das Kochen der Lösung nicht ein notwendiges Erfordernis, auch bei niederen Temperaturen, z. B. 37° geht der gleiche Vorgang vor sich; nur ist es für den Experimentator zur Bereitung solcher stark übersättigten Lösungen bequemer, während der Herstellung die Löslichkeitsgrenze und zugleich die Geschwindigkeit der Harnsäureauflösung durch höhere Temperatur gesteigert zu haben.

In dieser Weise gelingt es leicht, ebenso wie bei LiOH so auch bei den anderen einwertigen Alkalien NaOH, KOH,

¹⁾ Journ. de Pharmacie et de Chimie [6], Bd. 15, S. 268.

NH_4OH und gleichfalls bei den Hydroxyden der Erdalkalien $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Sr}(\text{OH})_2$ und $\text{Ba}(\text{OH})_2$, ja sogar in Spuren auch bei dem dreiwertigen $\text{Fe}(\text{OH})_3$, übersättigte Lösung herzustellen, bei denen hernach eine Ausfällung in kolloider Form zu beobachten ist. Die Übersättigung ist derart, daß man z. B. bei vorsichtiger Neutralisierung der kochenden Lösung mit NaOH oder KOH leicht Lösungen gewinnen kann, die auf 100 ccm Wasser 1 g Harnsäure und darüber klar gelöst enthalten.

Versuch: Man nehme 0,5 g Harnsäure als Bodenkörper in 10 ccm siedenden Wassers und füge sodann vorsichtig in kleinsten Mengen bis zur jeweiligen Neutralisation $\frac{1}{10}$ -normal- NaOH oder KOH hinzu. Wenn ca. 31 ccm dieser $\frac{1}{10}$ -Normallösung hinzugefügt sind, hat sich die Harnsäure völlig gelöst; es resultiert eine Lösung, die 0,5 g Harnsäure in einem Volumen von ca. 41 ccm aufgenommen hat.

Versuch: Um eine noch stärkere Übersättigung zu erreichen, kann man die folgenden Bedingungen wählen: 0,5 g Harnsäure werden zu 20 ccm siedenden Wassers als Bodenkörper zugegeben und sodann wird tropfenweise langsam unter Kochendhalten mit $\frac{1}{10}$ -normal- NaOH oder KOH bei ständigem Schwenken des Kolbens neutralisiert, bis die Lösung der Harnsäure beendet ist. Es werden ca. 3,1 ccm des Laugenzusatzes benötigt, so daß die Gesamtmenge der Flüssigkeit, welche die 0,5 g Harnsäure bei neutraler Reaktion in sich aufgenommen hat, nicht mehr als 24 ccm beträgt. Die Lösung ist somit, bezogen auf Harnsäure, ca. 2%.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse für NH_4OH . Obwohl Ammoniummonoaurat in Wasser im praktischen Sinne so gut wie unlöslich ist und gerade wegen dieser Eigenschaft in den bekannten Methoden zur quantitativen Analyse benutzt wird, gelingt es unter der hier mitgeteilten Bedingung leicht, sehr erhebliche Menge Harnsäure durch Vermittlung des Ammoniaks in Lösung zu bringen.

Versuch: Man nehme 0,5 g Harnsäure als Bodenkörper in 10 resp. bequemer in 20 ccm siedenden Wassers und neutralisiere vorsichtig mit $\frac{1}{10}$ -normal- NH_4OH in kleinsten Zusätzen die sich lösende Säuremenge. Es gelingt so, die 0,5 g Harnsäure mit etwa 31 ccm des Zusatzes in Lösung zu bringen, sodaß auch durch das Ammoniak ca. 1% Harnsäure in Lösung zu erhalten ist.

Wenn in diesen Versuchen gleiche Konzentrationen der beteiligten Substanzen gewählt wurden, so sei dem hinzugefügt, daß die auftretende abnorme Löslichkeit keineswegs an jene genannten Konzentrationen gebunden ist, sondern daß sie sich

bei ganz beliebigen Mengen immer dann zeigt, wenn nur die oben gekennzeichneten allgemeinen Bedingungen erfüllt sind. Ein, wenn auch nur zeitweiliger, größerer Überschuß an Alkali ist aber der Kolloidbildung ungünstig und führt leicht zur Ausfällung.

Das Verhalten der zweiwertigen Hydroxydverbindungen ist weitgehend analog. Bekanntlich ist das Calciumsalz der Harnsäure im praktischen Sinne wasserunlöslich. Nichtsdestoweniger aber gelingt es, in der obigen Weise durch vorsichtigen Zusatz von Kalkwasser erhebliche Mengen von Harnsäure in Lösung zu bringen, sodaß hier ähnlich wie beim Ammoniumhydroxyd ein auffälliges Paradoxon gegeben zu sein scheint. Auch mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ und $\text{Str}(\text{OH})_2$ konnten ähnliche Übersättigungen erhalten werden. Doch ist zu bemerken, daß bei ihnen wie auch beim $\text{Ca}(\text{OH})_2$ die Kohlensäure der Luft infolge entstehender Carbonatfällung leicht eine Störung gibt, die sich indessen unschwer durch Kohlensäureausschluß beseitigen läßt.

In einem geringen Grade scheint schließlich auch das dreiwertige Eisenhydroxyd¹⁾ trotz der Unlöslichkeit des Eisenurats eine vorübergehend lösliche Verbindung mit der Harnsäure eingehen zu können. Sie besitzt sicher keine praktische Bedeutung, aber es sei doch aus theoretischem Interesse kurz erwähnt, daß sich aus einer Lösung, die in der oben beschriebenen Art aus Harnsäure unter Eisenhydroxydzusatz entsteht, nachträglich ein Niederschlag in Tropfenform absetzt, in der seinem äußeren Verhalten den noch näher zu besprechenden kolloiden Niederschlägen der anderen genannten Lösungen analog ist.

Alle auf diese Weise in der Wärme hergestellten übersättigten Lösungen erfahren nun beim Abkühlen entsprechend dem Umstand, daß die Harnsäure und die Urate mit abnehmender Temperatur einen starken Rückgang ihrer Löslichkeit aufweisen, noch eine erhebliche Steigerung der Überschreitung ihrer Sättigungsgrenze. Gleichwohl aber bleiben sie noch eine ziemliche Zeit als klare Lösung bestehen, wobei eben die schon erwähnte «Neigung, die Übersättigung hartnäckig festzuhalten»,

¹⁾ Analoges konnte auch beim Aluminiumhydroxyd beobachtet werden.

deutlich zutage tritt. Die nachstehenden Versuche mögen zeigen, daß diese ungewöhnlich lange Fortdauer des Zustands der klaren Lösung mit der intermediären Bildung einer kolloiden Ausfällungsform verknüpft ist. Um diese kolloide Zwischenstufe bei der Ausfällung der «Harnsäure» in der Form einer typischen starren Gallerte zu erhalten, wurden die folgenden Wege gefunden:

1. Aussalzung mit konzentrierter Kochsalzlösung: Es wird zu einer Lösung, die auf die oben beschriebene Art hergestellt ist, nach mäßiger Abkühlung eine gleiche Menge kalter gesättigter Kochsalzlösung mit einem Male zugegossen: sodann erstarrt die gesamte Flüssigkeit fast momentan zu einer steifen Gallerte, wofern der Gehalt der Lösung, auf Harnsäure bezogen, etwa $\frac{1}{2}\%$ oder mehr betrug. War die Lösung erheblich verdünnter, so tritt die Gallertbildung verlangsamt ein und fällt nur unvollständig aus, eventuell setzt sich nur ein spärliches Sediment ab, dessen gallertartiger Charakter kaum mehr erkennbar ist. Diese Aussalzbarkeit in gallertartigem Zustand ist in durchaus regelmäßiger und gleicher Weise allen Lösungen eigen, die nach unserer obigen Vorschrift in übersättigten Zustand gebracht sind; dabei ist gleichgültig, ob die Harnsäure vermittelt NaOH, KOH, NH_4OH und LiOH oder vermittelt eines Hydroxyds der Erdalkalien wie z. B. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ in Lösung gebracht worden ist.

2. Aussalzung mit konzentrierten Lösungen anderer kolloidfällender Salze, wie z. B. konzentrierten Lösungen von Ammoniumsulfat, Magnesiumsulfat, Natriumsulfat und Natriumphosphat. Die Gallertbildung ist auch hier stets eine ähnlich prompte wie oben; sie tritt bei genügender Konzentration der Lösung an «Harnsäure» mit voller Regelmäßigkeit und in vorzüglichster Deutlichkeit ein. Doch ist zu erwähnen, daß die Gallerten in ihrer Konsistenz und in dem Grad ihrer Durchsichtigkeit bei den verschiedenen aussalzenden Zusätzen nicht völlig gleich sind, sondern je nach der Art der Aussalzung gewisse Besonderheiten erkennen lassen, deren Studium vielleicht vom allgemein kolloidchemischen Standpunkt aus Interesse bieten könnte.

3. Ausfällung mit Alkohol: Auch Zusatz von absolutem Alkohol läßt die obigen «Harnsäure»-Lösungen zur steifstehenden Gallerte erstarren. Doch ist die Gallertbildung bei Verwendung von Alkohol als Ausfällungsmittel nicht völlig so intensiv wie bei Benutzung der obigen Salze. Immerhin aber tritt bei Lösungen, welche die Harnsäure vermittelt NaOH oder KOH gelöst enthalten, durch den Zusatz von Alkohol absolutus, der in dem Verhältnis 1 : 1 oder besser noch in der doppelten Menge 2 : 1 erfolgt, eine momentan einsetzende, schöne Gallertbildung auf, wenn die Lösung an Harnsäure 1% enthält. Ist aber der Gehalt geringer, z. B. nur $1\frac{1}{2}$ %, so wird die Flüssigkeit als Ganzes höchstens in Andeutung gallertig, dafür aber läßt sich zumeist noch in den einzelnen Flocken der Ausscheidung der gallertartige Charakter erkennen.

4. Gallertbildung ohne jeden Zusatz lediglich durch beschleunigte Abkühlung: Um die Verhältnisse in möglicher Reinheit übersehen zu können, mußte daran gelegen sein, diese kolloide Ausfällung in Form der steifwerdenden Gallerte auch ohne fremden Zusatz zu erhalten. Anfänglich erwies sich uns eine starke Abkühlung z. B. durch Kohlen säureschnee als notwendig, um eine Gallertbildung in der Lösung entstehen zu lassen. Bei der näheren Untersuchung aber zeigte sich, daß unter geeigneter Auswahl der Bedingungen bereits bei der Kühlung mit fließendem Leitungswasser (ca. 8° C.) schöne Gallertbildungen zu gewinnen waren. Man muß die Konzentration an «Harnsäure» möglichst hoch nehmen, z. B. bei NaOH und KOH als Lösungsvermittler etwa 1%ige Lösungen benutzen. Werden solche Lösungen, die bei 100° hergestellt sind, in sehr dünnwandige, etwa 4 mm Lichtung fassende kleine Reagenzröhrchen gefüllt und diese sodann schnell in fließendes Leitungswasser zur Kühlung gesetzt, so tritt ebenfalls nach wenigen Minuten eine Erstarrung der Flüssigkeit zur steifstehenden Gallerte ein. Wenn die Abkühlung und die Erstarrung schnell und ohne Auftreten von Ungleichheiten erfolgt, ist die entstehende Gallerte anfangs, obwohl sie bereits so fest ist, daß das Röhrchen ohne jede Gefahr einer Veränderung umgestülpt werden kann, völlig glasartig klar: in kurzer Zeit,

meist nach wenigen Minuten bis zu etwa einer Stunde, pflegt aber eine Änderung dieses Aussehens zu erfolgen, die sich als weißliche Trübung der Gallerte zunehmend mehr und mehr geltend macht.

Schon dieses nachträgliche Entstehen einer Trübung in der anfangs völlig klaren Gallerte ist ein Befund, der auf eine fortschreitende Änderung auch innerhalb des Gallertzustandes hinweist. Wie nun die nähere Untersuchung an solchen durch schnelle Kühlung erzeugten Gallerten ergeben hat, ist jene Änderung des optischen Verhaltens nur die erste Stufe eines langsam sich vollziehenden, sehr wichtigen Umwandlungsprozesses der kolloiden Phase. Denn bei längerer Beobachtung, zuweilen schon nach Stunden, stets aber nach mehreren Tagen macht sich bei dem durch Kälte gewonnenen «Harnsäure»-Kolloid, welches sich als das instabilste, am schnellsten sich ändernde Kolloid unter den nach den obigen Methoden zu gewinnenden Gallerten erweist, eine sehr wesentliche Wandlung bemerkbar: Aus der zarten Gallerte, zu welcher anfangs die ganze Flüssigkeit gleichmäßig erstarrt war, ist durch Schrumpfung unter Freigabe von Lösungswasser eine beträchtlich gröbere Masse geworden, die bei noch weiterem Abwarten langsam in die sedimentartige, mehr oder minder krystallinische Form des üblichen Uratniederschlages übergeht. Die Figur 1 kann diese Umwandlungen im Bilde demonstrieren: Im Röhrchen 1 befindet sich die Ausgangslösung, eine 1% Harnsäure enthaltende, mit KOH-Zusatz hergestellte Lösung, in noch klar durchsichtigem, aber bereits gallertig ersteiftem Zustand; das Röhrchen 2 zeigt eine gleiche, etwas ältere Lösung in der Form einer ausgesprochenen Gallerte mit beginnender milchiger Trübung; das folgende Röhrchen 3, welches, um die flockige Bröckligkeit des Niederschlages im Bilde zu zeigen, einmal umgeschüttelt wurde, gibt das Stadium wieder, in dem sich der noch gallertige Niederschlag unter Schrumpfung und völlig trüber Weißfärbung von der Flüssigkeit absetzt, um schließlich in die bekannte Form des Uratsediments des Röhrchens 4 überzugehen.

Die Beobachtungen berechtigen zu den folgenden allgemeinen Sätzen: Die Harnsäure hat die Fähigkeit, in neutral

gehaltenem Wasser durch Vermittlung von Alkali in solcher Menge in Lösung zu gehen, daß eine starke Übersättigung entsteht. Derartig mit «Harnsäure» übersättigte Lösungen haben ganz allgemein die Eigentümlichkeit, daß sie bei jeder Einwirkung, welche zu einer genügend schnellen Aufhebung des Übersättigungszustandes führt, die Harnsäure in deutlich kennlicher kolloider Form ausfallen lassen. In den Versuchen mit Li_2CO_3 und LiOH tritt infolge der sehr hohen «Harnsäure»-Konzentration diese kolloide Ausscheidung unter Bildung der festen Gallerte beim einfachen Stehenlassen in Zimmertemperatur schon spontan ein. Auch bei den Lösungen vermittelt der anderen Alkalien wiederholt sich im wesentlichen der gleiche Vorgang, nur bedarf es bei diesen Lösungen entsprechend der geringeren «Harnsäure»-Konzentration des Hinzukommens der oben genannten begünstigenden Bedingungen, um die kolloide Abscheidung in solcher Menge zu erzeugen, daß die gesamte Flüssigkeit zur Gallerte erstarrt.

Dabei erweist sich die Stabilität des Kolloids recht weitgehend von der Konzentration abhängig. Sie ist unter der Bedingung der Anreicherung in hoher Konzentration eine große: So konnte die obige hochkonzentrierte LiOH -Harnsäure-Gallertmasse bereits 5 Monate lang aufbewahrt werden, ohne daß außer einer mäßigen Schrumpfung und einer damit verbundenen Verfestigung des Kolloids eine Änderung eintrat. Unter anderen Bedingungen aber, so besonders in jenen Versuchen, bei denen durch einfache schnelle Abkühlung nur Gallerten von relativ geringer Konzentration erhalten wurden, erfuhr das Kolloid schon in verhältnismäßig kurzer Zeit seine weitere Umwandlung, durch welche es in das für das Urat charakteristische krystallinische Sediment übergeführt wird. Wir haben somit hier bei der «Harnsäure»-Lösung ein schönes Paradigma der v. Weimarnschen Gesetzmäßigkeit vor uns, welche besagt, daß von jedem beliebigen Stoff aus hinreichend konzentrierter Lösung bei genügend schneller Ausfällung die kolloide Zustandsform zu erhalten ist. Aber auch das weitere physikochemische Gesetz, daß die so erhaltene Kolloidform ganz allgemein die intermediäre Zwischenstufe zwischen

dem Lösungszustand und der krystallinischen Ausscheidung darstellt, findet sich bei der Harnsäure bestätigt. Ein erstes Beispiel für eine solche Weiterbildung des «Harnsäure»-Kolloids zum krystallinischen Sediment ist bereits durch die Versuche der Figur 1 gegeben. Aber auch sonst ließ sich stets an den hier untersuchten Gallerten, sofern sie einer längeren Beobachtung unterworfen wurden, die Tendenz zu dieser weiteren Umformung beobachten. Nur in den Fällen, wo eine sehr konzentrierte Gallerte vorlag, war offenbar die stabilisierende Schutzwirkung, welche bekanntlich die einzelnen Teile eines Kolloids bei hoher Konzentration aufeinander ausüben pflegen, so groß, daß innerhalb einer Beobachtungszeit von Monaten dieser weitere Umformungsprozeß nur in seiner ersten Andeutung, d. h. in der Schrumpfung der Masse (vgl. Figur 1, Röhrchen 3) zu konstatieren war. Eine gute Kennzeichnung für ein solches Verhältnis von kolloider und krystallinischer Niederschlagsart gibt auch der Umstand, daß sich aus einer und derselben Lösung die beiden Ausfällungsformen in zeitlicher Aufeinanderfolge räumlich nebeneinander erhalten ließen. Es handelte sich um eine Lösung, bei der 2 g Harnsäure in 100 g siedenden Wassers mit einem Minimum von LiOH-Zusatz zur Lösung gebracht waren und die hernach bei Zimmertemperatur langsam zur Abkühlung kam. Die erste Form des Niederschlags war die kolloide; die Gallerte, die als glasig durchsichtige Abscheidung gut kenntlich war, wurde während ca. 24 Stunden gebildet, solange als die Abscheidung noch mit der ersten, relativ großen Geschwindigkeit vor sich ging. In den nächsten Tagen, wo die Ausscheidung nur noch in verhältnismäßig viel langsamerem Tempo erfolgte, entstanden aber neben dem noch im Kolloidzustand verbleibenden älteren Niederschlag die typischen Drusen des krystallinischen Lithiumurats, die sich als weiße Punkte scharf von der älteren glasigen Ausscheidung abhoben. Also auch hier wieder ließ die schnelle Ausscheidung die primäre und unbeständigere kolloide Form hervortreten, während im gleichen Prozeß bei verlangsamter Geschwindigkeit eine Abscheidung in der stabileren krystallinischen Form erfolgte.

Die mikroskopische Untersuchung der Niederschläge hat eine Bestätigung und weitere Ergänzung dieser Befunde ergeben. Wenn man fragt, woraus in den obigen Versuchen eigentlich die Berechtigung resultiert, die erstentstehende Niederschlagsform als Kolloid anzusprechen und als durchaus verschieden dem krystallinen Sediment gegenüberzustellen, so sind zunächst als typische Kennzeichen des kolloiden Zustands jene grob wahrnehmbaren physikalischen Eigenschaften zu nennen, die eben dem Begriff der fest-weichen Gallerte zugehören. Für den in die neuere Kolloidchemie Eingeweihten ist diese physikalische Charakterisierung des erstentstehenden Niederschlags bereits ausreichend, um das Vorhandensein der intermediären Kolloidstufe zu beweisen. Es ist aber bekannt, daß dem Kolloidbegriff von den Medizinern noch häufig ein erhebliches Mißtrauen entgegengebracht wird. Um einer solchen Bewertung der exakt fundierten und lediglich experimentell arbeitenden Kolloidchemie mit Nachdruck entgegenzutreten, ist es nützlich, jetzt, wo wir noch im Beginn der Einführung der Kolloidchemie in die Medizin stehen, jeder Benutzung der Bezeichnung Kolloid eine möglichst strenge Legitimierung beizufügen. Die mikroskopische Untersuchung hat in unserem Fall eine solche in vorzüglicher Weise geliefert. Denn die «Harnsäure»-Gallerte ist ganz besonders dadurch ausgezeichnet, daß sie in markantester Weise ihre Tröpfchenstruktur erkennen läßt. Schon das einfache Mikroskop mit den üblichen Vergrößerungen vermag zu zeigen, daß die entstehenden Gallerten im scharfen Gegensatz zu einem jeden krystallinen Sediment sich aus kleinen runden Tröpfchen aufbauen. Man kann somit direkt die «Harnsäure» in der für die Kolloidform spezifischen Weise, vermittelt des sogenannten «Vorganges der tropfigen Entmischung», sich abscheiden sehen. Auch hier spielt sich ein Vorgang ab, wie ihn ähnlich der eine von uns bereits an dem Beispiel der Cholesterinausscheidung in der Galle näher untersucht hat.¹⁾ Gerade mit Rück-

¹⁾ Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie, Bd. 8. Schade, Zur Genese der Gallensteine; vgl. besonders auch Kolloidchem. Beihefte, Bd. I, 375—395. Schade, Über Konkrementbildung beim Vorgang der tropfigen Entmischung von Emulsionskolloiden.

sicht auf die Ergebnisse jener älteren Untersuchung der Cholesterinsteinentstehung mußte es als eine interessante Beobachtung auffallen, daß die Größe der Einzeltröpfchen, die in einer und derselben Gallerte stets ziemlich gleichmäßig gefunden wurde, von Gallerte zu Gallerte je nach der Herstellung weit untereinander differierte. Auf Grund der Beobachtungen bei der tropfigen Entmischung des Cholesterins sowie allgemeiner kolloidchemischer Überlegungen war zu erwarten, daß die Tropfengröße der Gallertenstruktur u. a. erheblich von der Geschwindigkeit des Ausfällungsvorganges abhängig sein würde. Geht die Erstarrung zur Gallerte momentan vor sich, so finden die kleinsten, erstentstehenden Tröpfchen keine Zeit, miteinander zu konfluieren; die momentane Ausfällung mußte sonach die feinsttropfige Gallerte erzeugen. Wird aber dem Vorgang der tropfigen Entmischung durch ein mäßig langsames Zustandebringen der Ausfällung Zeit gewährt, so werden die kleinsten Tröpfchen sich untereinander schon vielfach berührt haben und dabei zu größeren Tropfen zusammen geflossen sein, ehe ihre vorläufige Fixierung in der Gallertform erfolgt; solche langsamer entstandenen Gallerten werden demnach ansteigend mit der Dauer ihres Entstehungsvorganges ein Wachsen der Tropfengröße aufweisen müssen. Wenn aber schließlich der Vorgang des Ausfallens so langsam geleitet wird, daß er sich über Tage erstreckt, so wird die Ausscheidung zumeist nicht mehr gleichförmig erfolgen, sondern es werden sich bei der langen Dauer des Versuchs an Stellen, wo sich etwa in der Lösung oder am Glase kleine Verunreinigungen befinden, Adsorptionswirkungen oder andere lokal anreichernde Einflüsse geltend machen; solche bevorzugte Partien werden dabei in Analogie zum Steinbildungsprozeß einen Ansatzpunkt abgeben, um welchen sich bei der sehr langsamen tropfigen Entmischung die Einzeltröpfchen anhäufen können; die so entstehenden makroskopischen Klümpchen der kolloiden Abscheidungen sind aber nach unseren früheren Ergebnissen¹⁾ das typische Vor-

¹⁾ l. c., vgl. auch Münch. medic. Wochenschr. 1911, Nr. 14. Schade, Allgemeine Gesetzmäßigkeiten betreffs der steinbildenden Prozesse im Körper.

stadium des radiärstrahligen Sphärolithen, sodaß wir als Endprodukt in unsern Lösungen bei der sehr langsam, d. h. in Tagen sich vollziehenden «Harnsäure»-Abscheidung derartige radiärstrahlige Konkremeute erwarten mußten. Es darf als ein schöner Beleg für die Angemessenheit dieser kolloidchemischen Ableitungen gelten, daß sie sich sämtlich bei der entsprechend angestellten experimentellen Prüfung bestätigt fanden.

Versuch betreffs Entstehung einer feinsttropfigen Gallerte:

1 g Harnsäure in 50 ccm siedenden Wassers als Bodenkörper wurde durch ca. 62 ccm $\frac{1}{10}$ -NaOH in Lösung gebracht und von der klaren Lösung sodann nach Abkühlen auf etwa Zimmertemperatur 5 ccm im Reagenzglas mit 10 ccm kalter gesättigter Kochsalzlösung in schnellem Guß unter sofortigem, einmaligen Umstülpen gemischt. Es resultierte eine Gallerte, die so feinkörnig war, daß sie ihre Zusammensetzung aus Tröpfchen unter dem Mikroskop (Objektiv 7) nur noch eben durch ihre Punktstruktur zu erkennen gab.

Versuch betreffs Entstehung einer großtropfigen Gallerte:

Um etwaige sonstige Verschiedenheiten auszuschalten, wurden die gleiche Lösung wie eben benutzt. Die Ausscheidung wurde aber dadurch langsamer gestaltet, daß zu den 5 ccm der «Harnsäure»-Lösung im Reagenzglas statt der konzentrierten Kochsalzlösung 10 ccm einer halbgesättigten Kochsalzlösung zugegeben wurden, während im übrigen die Behandlung die gleiche war. Es resultierte eine Gallerte, die ihre Tropfenstruktur schon bei schwacher Vergrößerung (Objektiv 3) aufs deutlichste zeigte.

Um diese Abhängigkeit der Tropfengröße der Gallerte von der Geschwindigkeit des Ausfällungsvorganges noch deutlicher zu demonstrieren, wurde der folgende Serienversuch, dessen Resultat in der Figur 2 der Tafel photographisch wiedergegeben ist, angestellt. Von einer «Harnsäure»-Lösung, die nach dem obigen Verfahren bei neutraler Reaktion 1 g Harnsäure mittelst $\frac{1}{10}$ -n-NaOH in 150 ccm Wasser gelöst enthielt,¹⁾ wurden je 5 ccm in 4 Reagenzröhrchen gegeben und sodann zu diesen noch heiß in stets gleicher Weise 0, $\frac{1}{2}$, 3 und 10 ccm konzentrierter Kochsalzlösung

¹⁾ Da diese Ausfällungserscheinungen sehr von kleinsten, nicht immer übersehbaren Umständen abhängig sind, so sei darauf aufmerksam gemacht, daß für den Fall, wo die Ausscheidungen sämtlich noch zu kleintropfig ausfallen sollten, eine weitere Verringerung der «Harnsäure»-Konzentration zu dem gewünschten Ziele führt.

zugesetzt. Während in dem Röhrchen der zusatzfreien Lösung innerhalb einer Stunde kein Niederschlag eintrat, zeigten die übrigen Röhrchen schöne Gallertbildung und zwar mit deutlichster Abstufung der Tropfengröße, wie die Vergleichsbilder der Figur 2 zeigen.

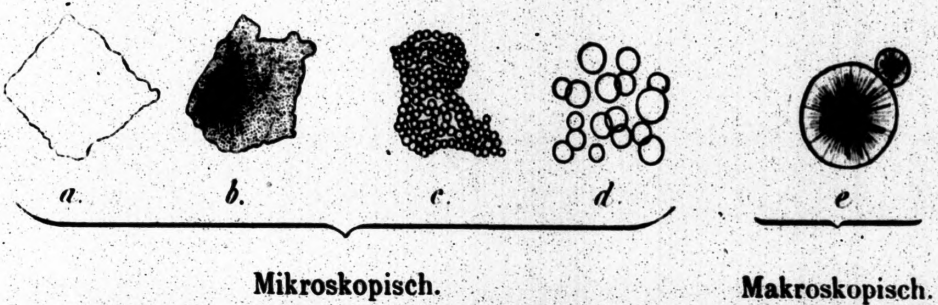
Versuch betreffs Entstehung einer festen sphärolithartigen Konkrementbildung:

Läßt man bei der im letzten Versuch benutzten «Harnsäure»-Konzentration (1 : 150 aq., gelöst durch NaOH) den Ausfällungsvorgang ohne einen Zusatz bei Zimmertemperatur vor sich gehen, so ist im allgemeinen¹⁾ für unsere Versuchsbedingungen gerade jener Grad von Verlangsamung des Abscheidungsprozesses erreicht, bei dem das Kolloid die Zeit findet, sich an bestimmten physikalisch bevorzugten Stellen der Lösung anzureichern und eben dort unter Konfluenz größere kugelförmige Massen zu bilden, die später vom Zentrum aus radiärstrahlig auskrystallisieren. Wenn man die obige Lösung (1 : 150 aq.) bei Zimmertemperatur sich selbst überläßt, nachdem man event. noch absichtlich ein isoliertes kleinstes Fäserchen vom Wattepfropfen als Fremdkörper hineingetan hat, so findet man nach 1 bis 2 Tagen zumeist bereits in Hirse- bis Linsenkorngröße harte, kugelige Körnchen vor, die fest an dem Fäserchen als Zentralkörper haften. Es sind dies die werdenden Steinchen, die nach etwaigem Hinüberbringen in neue, ähnlich übersättigte Lösungen weiterwachsen, und die nach wechselnden Zeiten, bald nach Wochen, bald nach Monaten, die radiärstrahlig-krystallinische Weiterbildung zum «Sphärolithen» erfahren.

Wir erkennen somit, daß auch bei dem «Harnsäure»-Kolloid eine ganz ähnliche Gesetzmäßigkeit bezüglich der Teilchengröße gilt wie beim krystalloiden Zustand. Von den Krystallen ist schon lange bekannt, daß die Größe der Einzelteilchen mit der Verlangsamung des Ausscheidungsprozesses wie mit jedem Faktor, der die Konzentration des sich abscheidenden Anteils verringert, zunimmt. Die vorstehenden Versuche zeigen aufs deutlichste, daß eine analoge Gesetzmäßigkeit auch bei Kolloiden bezüglich der Tropfengröße ihrer Teilchen zu finden ist. Je schneller und damit je konzentrierter die Ausfällung, um so feintropfiger die Gallerte. Wir erhalten so eine Skala, die von der glasig

¹⁾ Auch hier sei auf das in der vorstehenden Anmerkung Gesagte verwiesen.

durchsichtigen und weichen Gallerte kontinuierlich zu dem andern Extrem, dem festen Sphärolithen, hinüberführt, wie sich schematisch in folgender Skizzierung wiedergeben läßt:



a) Glasige Gallerte (Tropfen nicht kenntlich).

b—d) Gallerten verschiedener Tropfengröße.

e) Sehr große Tropfen, in krystallinischer Weiterbildung zum Sphärolithen.

Es findet sich somit hier von andern Wegen aus an einem sehr prägnanten Beispiel bestätigt, was früher bereits von dem einen von uns für die Genese der Konkreme als allgemeine Gesetzmäßigkeit heraus gestellt werden konnte¹⁾: Die radiärstrahligen Sphärolithe, wie z. B. die Cholesterinsteine der Galle, verdanken dem Vorgang einer tropfigen Entmischung ihre Entstehung, wobei sodann die sekundär einheitlich erfolgende Krystallisierung die radiärstrahlige Formung der Masse gibt.

Diese Sphärolithform vermittelt aber zugleich den Übergang der kolloiden Entmischung zur rein krystallinischen Ausscheidung, insofern als das Endglied der obigen Kolloidskala bereits eine Kombinierung der kolloiden und krystallinischen Formgebung darstellt. Wird der Abscheidungsprozeß noch über das im letzten Versuch angegebene Maß hinaus verlangsamt, so erhalten die abzuscheidenden Teilchen die Möglichkeit, die kolloide Zwischenstufe noch während des Zeitraumes ihres Schwebens in der Lösung völlig zu durchlaufen, und sie sind bereits der Krystallbildung fähig, wenn für sie der Moment des Absetzens eintritt. Eine sehr langsame Abscheidung ist

¹⁾ l. c.

für die Gewinnung eines gut krystallinischen Niederschlags unerlässlich. Mit besonderer Deutlichkeit kann hier die länger fortgeführte Beobachtung des Seite 362 genannten Versuches der sphärolithartigen Konkrementbildung als Beleg dienen. Denn bei ihm liegen die Bedingungen¹⁾ gerade derart, daß zwar im Anfang bei der noch relativ stärkeren und schnelleren Abscheidung die Sphärolithe entstehen, daß aber diese Formung des Niederschlages nur für die ersten Tage gilt, indem die in den weiteren Tagen erfolgenden Ausscheidungen abgesehen von klumpigen, noch kolloidrestlichen Beimengungen durchaus in der Form der charakteristischen Urat Einzelkrystalle erfolgen. Auch hier aber liegt keine Besonderheit der «Harnsäure» und ihrer Urate vor; dieser Wechsel im Ausfällungstyp gibt vielmehr nur ein demonstratives Beispiel für die allgemeinen Gesetze dieses interessanten Gebietes.

Die durch jene ausgeprägte Tröpfchenstruktur gebotene Möglichkeit, das «Harnsäure»-Kolloid in den Niederschlägen mikroskopisch sicher zu erkennen, ist noch dadurch wichtig geworden, daß sie auch für solche Lösungen die Kolloidbeteiligung am Niederschlag aufgedeckt hat, wo der makroskopische Nachweis der Gallertbildung versagte. Wenn man aus übersättigter Lösung frisch entstandene «Harnsäure»-Ausfällungen mikroskopisch durchmustert, kann man noch weit jenseits der Grenzbedingungen jener «Harnsäure»-Konzentration und jener Ausfällungsgeschwindigkeit, die zur Gallertbildung benötigt wird, die kolloide Ausfällungsform im Sediment nachweisen. Man darf daher sagen, daß der «verbreiteten Neigung der Harnsäure, in Übersättigung in Lösung zu gehen», auch eine weite Verbreitung des Kolloids bei dem Vorgang der Ausfällung aus der Lösung gegenübersteht, und daß die «Neigung zur lange bleibenden Übersättigung» in den obigen Lösungen darin ihre Erklärung findet, daß beim Zusammentreffen der Harnsäure und des Alkalis in der Lösung eine Substanz entsteht, welche in Form eines Emulsionkolloids ausfällt und nach Art solcher kolloiden Emulsionen eine ziemliche Stabilität besitzt.

¹⁾ Vgl. Anm. 1 auf Seite 15.

Während die physikalische Seite dieses intermediären Kolloids eine erste befriedigende Klärung erfahren hat, bietet die Frage nach der chemischen Art dieses Kolloids noch erhebliche Schwierigkeiten. Gewiß lag es am nächsten, diese primär entstehende kolloide Substanz, die sich beim Auflösen der Harnsäure in Wasser bei der Anwesenheit eines Alkalis bildet, als ein einfaches Salz anzusprechen. Einer solchen Auffassung stehen indes sehr erhebliche Bedenken entgegen.

Erstens ist die Bindung des Alkalis durch die Harnsäure unter den oben charakterisierten Verhältnissen keine gleichbleibende. Zwar wird zur Auflösung der Harnsäure unter den Bedingungen der obigen Versuche annähernd eine Menge des Alkalis benötigt, welche der Harnsäure äquimolekular ist, welche demnach der Entstehung des erwarteten Monourats entsprechen würde. Aber wenn man in der Wärme z. B. bei 100° aus Harnsäure und NaOH eine neutrale Lösung, die Phenolphthalein eben farblos läßt, hergestellt hat, so zeigt sich, daß diese Lösung bei einfacher Abkühlung hernach Alkali freigibt, welches den Indikator Phenolphthalein mehr oder weniger intensiv rötet. Der gleiche Vorgang, der beim Abkühlen beobachtet wird, tritt auch ein, wenn die vorher sorgfältig neutral hergestellte Lösung durch einen Neutralsalzzusatz zur Ausfällung gebracht wird. Wir finden somit die auffällige Erscheinung der Inkonstanz der Alkalibindung, für die sich uns rein chemisch keine Erklärungsmöglichkeit zu bieten scheint, da auch der Versuch, sie durch «Hydrolyse» zu erklären, versagt. Denn der Grad der Hydrolyse und damit auch die Menge des freien Alkalis müßte mit abnehmender Temperatur und ebenfalls nach Zusatz eines Neutralsalzes mit gemeinschaftlichem Ion (z. B. NaCl zur Harnsäure, die bei NaOH-Zusatz gelöst ist) sich verringern, während in den obigen Fällen gerade das Gegenteil zur Beobachtung kommt.

Auch dürfte das folgende Verhalten, wie es bereits Bensch¹⁾ an seinen Lösungen beobachtete, schwerlich mit der Annahme des einfachen Ammoniummonourats im üblichen chemischen Sinne zu vereinigen sein: «Eine kochende Lösung von

¹⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 54, S. 200.

Harnsäure, mit überschüssigen Ammoniak versetzt, kann man bis $\frac{1}{6}$ ihres Volumens eindampfen, ohne daß sie sich trübt, es entweicht während des Aufwallens der Flüssigkeit Ammoniak, die Flüssigkeit fängt an sauer zu reagieren und zuletzt stark an zu schäumen; beim schnellen Abkühlen läßt sie Harnsäure fallen; erneuert man das Wasser während des Kochens, so gelingt es, das Ammoniak vollständig zu entfernen, die Harnsäure scheidet sich während des Kochens in deutlichen Krystallen aus, welche Wird das Wasser nicht erneuert, so scheidet sich mit der Harnsäure auch harnsaures Ammoniak in Warzen aus, es scheint daher die Zersetzung des Salzes langsam zu gehen, ja wenn die Flüssigkeit sehr konzentriert wird und das Schäumen beginnt, so entweicht kein Ammoniak, was erst wieder stattfindet, wenn Wasser hinzugefügt wird.»

Zu dritt aber ergeben die aus den übersättigten Lösungen zu erhaltenden Niederschlagsmassen bei der chemischen Analyse nicht entfernt einheitliche Resultate, die etwa einer bestimmten Salzform entsprechen könnten. Wir berühren hiermit die Frage der «Quadriurate», da man längere Zeit geglaubt hat, die Niederschlagsbildungen der «Harnsäure» in Sphärolithform vorwiegend als chemische «Quadriurate» ansprechen zu müssen. Aber die neuere Forschung¹⁾ hat endgültig gezeigt, daß in diesen Sphärolithen keine bestimmte chemische Verbindung vorliegt, sondern daß es sich in ihnen um Gemische handelt, die analytisch wechselnde Mengen von Alkalimetall und Harnsäure ergeben und die nur dann konstante Verhältnisse dieser Komponenten aufweisen, wenn sie unter konstanten Bedingungen entstanden sind.

Es dürfte demnach in dem intermediären Kolloid kaum eine im chemischen Sinn einheitliche Substanz vorliegen. Man wird vielmehr zu der Annahme gedrängt, daß es sich um eine Zusammenfügung mehr lockerer Art handeln muß, bei der die Gesetze der äquivalenten Mengen nicht maßgebend sind. Solche Verbindungen sind nun in der physikalischen Chemie als so-

¹⁾ Vgl. namentlich R. Kohler in dieser Zeitschrift Bd. 70, S. 360 und Bd. 72, S. 169.

genannte «Adsorptionsverbindungen» in nicht gerade mehr seltenen Fällen bekannt. Besonders wird man bei den obigen Versuchen an das Verhalten der Kieselsäure erinnert.¹⁾ Auch sie vermag bei der Einwirkung alkalischer Lösungen in kolloide Zerteilung zu gehen, wobei den Adsorptionsgesetzen gemäß unter konstanten Bedingungen konstante Mengen des Alkalis, die nicht den Valenzzahlen entsprechen, von der Säure gebunden gehalten werden. Ebenfalls zeigt die Adsorptionsverbindung der Kieselsäure deutlich intermediären Charakter, indem sie das Bestreben erkennen läßt, aus dem Zustand der mehr lockeren Adsorptionsbindung in eine eigentliche chemische Verbindung von Salzcharakter überzugehen. Um die Möglichkeit einer analogen Annahme für das «Harnsäure»-Kolloid zu prüfen, war festzustellen, ob die Harnsäure befähigt ist, selbst in kolloiden Zustand zu gehen und als Kolloid sodann die Grundlage von Adsorptionsverbindungen abzugeben. Es stand somit zu entscheiden, ob das «Harnsäure»-Kolloid der obigen Versuchsanordnung noch erhalten blieb, wenn ihm das Alkali auf irgend einem Wege entzogen wurde. Dieses Kolloid der Harnsäure (hier im strengen Sinne als wirkliche Säure verstanden!) ist nun tatsächlich erreichbar, wie die nachstehenden Versuche zeigen.

Man stelle sich in der bekannten Weise eine ca. 1%ige Lösung her, indem man z. B. 1 g Harnsäure als Bodenkörper in 30 ccm siedend erhaltenen Wassers durch langsame Zugabe von ca. 62 ccm $\frac{1}{10}$ -n-NaOH-Lösung zur Auflösung bringt und sodann mit gleichfalls siedendem Wasser bis zur Gesamtmenge von 100 ccm auffüllt. Wird zu einer solchen Lösung während ununterbrochenen Weitersiedens nun tropfenweise kochende $\frac{1}{10}$ normale Essigsäure oder Schwefelsäure hinzugefügt, bis die Gesamtmenge der Säure der anfänglich zugegebenen Alkalimenge gleich ist, so gelingt es, in dieser trotz starker Übersättigung mit Harnsäure noch klar bleibenden

¹⁾ Siehe van Bemmelen, Die Absorption, herausgegeben von Wo. Ostwald 1910, S. 486 usw.; vgl. besonders auch A. Müller, Allgemeine Chemie der Kolloide 1907, S. 133 oder The Svedberg, Methoden zur Herstellung kolloider Lösungen anorganischer Stoffe 1909, S. 389.

Flüssigkeit durch plötzliche Ausfällung mittelst der gleichen Menge kalter konzentrierter Kochsalzlösung eine steife Gallerte zu erhalten. Diese Gallerte muß wenigstens im wesentlichen tatsächlich das Kolloid der Harnsäure selber sein. Denn es läßt sich nachweisen, daß die zugesetzte Säure praktisch vollständig das vorher zugefügte Alkali gebunden hat. Falls etwa diese Bindung des Alkalis nicht eingetreten wäre, müßte die Lösung bei dem Zusatz von Schwefelsäure schon frühzeitig eine stark saure Reaktion erhalten; sie weist aber selbst dann, wenn die zugegebene Schwefelsäuremenge der ursprünglich zugefügten Natronlauge äquivalent ist, keine freie Schwefelsäure in einem Maße auf, daß sie sich durch Diamidoazobenzol unter Rotfärbung nachweisen läßt. Es entsteht also wie sonst in einphasiger wässriger Lösung durch den Säurezusatz neben dem Natriumsulfat die freie Harnsäure; nur sie kann es daher sein, die bei der angeschlossenen Aussalzung mit NaCl als typische Gallerte ausfällt. Wenn Schwefelsäure oder Essigsäure zur Freimachung der Harnsäure benutzt wird, entstehen Gallerten, die gut, d. h. leicht einige Tage haltbar sind. Bei Verwendung der Salzsäure aber war nur in schwächster Andeutung ein Kolloid zu erhalten, da die ausfallenden Massen bei Gegenwart dieser Säure ein äußerst intensives Bestreben zeigten, sich zur stabileren Form der Harnsäurekrystalle weiter zu entwickeln.

Dieser Nachweis der Existenz einer einigermaßen beständigen Kolloidform der Harnsäure schafft zweifellos der oben vermuteten Parallele im Verhalten der Harnsäure mit der kolloiden Kieselsäure eine erste Basis. Zur weiteren Klärung wurde das Verhalten jener fertigen Harnsäuregallerte bei nachträglichem Hineinbringen in alkali- resp. säurehaltige Lösung geprüft. Dabei trat in $\frac{1}{10}$ normalen Säuren, am intensivsten in HCl-Lösung, eine allmähliche Umbildung zur Krystallform ein, und in $\frac{1}{10}$ normaler NaOH und schneller noch in $\frac{1}{1}$ normaler NaOH fand unter anfänglicher Quellung ein deutliches Inlösungsgehen des Kolloids statt. Nehmen wir hierzu die schon ältere Beobachtung von Bensch,¹⁾ derzufolge auch feste Harnsäure als Bodenkörper in Alkalien (NH_4OH) eine deutliche Quellung er-

¹⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 54, S. 197.

fahren kann, so erscheint die Auffassung, daß die Harnsäure unter dem Einfluß der Alkalien analog der Kieselsäure in kolloide Zerteilung geht, einigermaßen gestützt. Wir dürfen daher, wenn auch die quantitative Bearbeitung der Bindungsverhältnisse zwischen Harnsäurekolloid und Alkali noch aussteht, es als wahrscheinlich angemessenste Deutung ansprechen, daß wir in den beobachteten intermediären Kolloiden der «übersättigten Harnsäurelösungen» Adsorptionsverbindungen der kolloiden Harnsäure mit dem Alkali der Lösung vor uns haben, die wie auch sonst bekannt eine Vorstufe der bei der krystallinischen Umformung entstehenden wahren chemischen Verbindungen darstellen.

An diesem Harnsäurekolloid läßt sich noch eine weitere nicht unwichtige Eigentümlichkeit zeigen, für die, soweit uns bekannt, bislang nirgends in solcher Deutlichkeit ein Hinweis gefunden wurde: Es ist dies der Gleichgewichtszustand, in dem sich der kolloide Anteil in der Lösung mit den molekular-, resp. ionendispersen Anteilen befindet. Die kolloide Masse gibt gewissermaßen das Reservoir, aus dem sich die Lösung bei Fortnahme der molekular- und ionendispersen Anteile stets wieder bis zum Grenzpunkt der wahren Löslichkeit anfüllen kann. Denn nur so erklärt sich die höchst auffallende Tatsache, die bereits von Schilling¹⁾ konstatiert hat, daß nämlich jenes schon häufig erwähnte Lithium-Harnsäure-Kolloid, dessen Festigkeit von derbkäsiger Konsistenz ist und dessen Haltbarkeit in kolloidem Zustand sich sonst auf viele Monate erstreckt, im Dialysierschlauch gegen fließendes Wasser in relativ kurzer Zeit völlig heraus dialysiert. Dieser Versuch ist so schlagend, daß schon er allein mit zwingendem Grund das Bestehen einer ausgleichenden Reaktion in dem Sinne Kolloid \rightarrow molekulardispers, resp. ionendispers nachweist. Wir haben hiermit ein charakteristisches Beispiel für die Möglichkeit einer Umkehrung des Prozesses der Ausfällung: molekulardispers \rightarrow kolloid vor uns. Die Vorgänge in der letztbezeichneten Richtung sind bekanntlich sehr häufig. Ver-

¹⁾ l. c.

mutlich werden sie auch bei einer Beobachtung, die Herr Professor Fr. Klein (Physiologisches Institut hieselbst) uns in liebenswürdiger Weise demonstrierte, mitspielen. Der Kleinsche Versuch ist der folgende: Man nehme eine gute Messerspitze reiner Harnsäure und bringe sie in ein Reagenzglas, welches etwa zu $\frac{1}{3}$ mit Wasser gefüllt ist. Hierzu wird vorsichtig soviel schwachverdünnte Natronlauge zugefügt, bis unter Kochen eine klare Auflösung erfolgt; die klare Lösung wird sofort wieder mit leicht verdünnter Salzsäure ausgefällt, um sie hernach mit erneutem Laugenzusatz wieder zu lösen. Wenn in dieser Weise fortlaufend hintereinander mit wechselnden Zusätzen gelöst und gefällt worden ist, tritt schließlich — überraschenderweise — ein Zustand ein, bei dem durch Säure auch für eine längere Beobachtungszeit kein Niederschlag mehr hervorzurufen ist. Was somit hier am Schluß des Versuchs vorliegt, ist eine recht konzentrierte Kochsalzlösung, in welcher die «Harnsäure» in solchem Zustand enthalten ist, daß sie nicht mehr durch Säure gefällt wird. Offenbar sind bei diesem Versuch während der Zeiten des Alkalizusatzes die Bedingungen erfüllt, daß kolloide «Harnsäure» auftritt. Jemehr aber die «Harnsäure» die kolloide Form annimmt, um so mehr entzieht sie sich nach unsern früheren Versuchen einer schnellen krystallinischen oder sedimentartigen Ausfällung durch Säure. Der Umstand, daß schließlich in dem Kleinschen Versuch nach häufigem Wechsel der Zusätze, d. h. nach erfolgter erheblicher Anreicherung mit Kochsalz überhaupt keine Trübung mehr durch den Säurezusatz erreicht wird, ist wohl so zu deuten, daß die Lösung schließlich praktisch frei von molekular-dispersen Anteilen geworden ist, indem die zunehmende Anhäufung des Kochsalzes stets mehr und mehr von der «Harnsäure» in die kolloide Form hinüberdrängte.

Die Gesamtheit der vorstehenden Versuche zeigt, eine wie wichtige Rolle dem intermediären Kolloid bei den Löslichkeitsfragen der Harnsäure und der Urate zukommt. Es muß als eine unzulängliche, einseitig beschränkte Inangriffnahme des Problems bezeichnet werden, wenn man die Harnsäure- und Uratlösungen lediglich vom Standpunkt der «wahren»,

d. h. der molekular-, resp. ionendispersen Lösung aus behandelt. Denn nur in ganz vereinzeltten besonderen Fällen wird man beim Sättigungspunkt eine solche «wahre» Lösung in reiner Form vor sich haben. Zumeist wird vielmehr bei den Versuchen, eine gesättigte Lösung herzustellen, sich neben der wahren Lösung bereits eine zweite Phase, die kolloide Harnsäure, ausbilden.¹⁾ Ganz ausnahmslos ist diese kolloide Phase als Zwischenstufe immer dann vorhanden, wenn Ausfällungen entstehen. Zwar kann dabei je nach den näheren Bedingungen der Kolloidzustand so schnell durchlaufen werden (vgl. z. B. Versuch der Auflösung mit Salzsäure, S. 22), daß er keinen merklichen Einfluß auf den Ausfällungsvorgang ausübt und fast sogar der Beobachtung entgeht. Aber in anderen Fällen, in denen die Bedingungen einem längeren Erhaltenbleiben des kolloiden Zwischenzustandes günstig sind, wird sich die kolloide Phase mehr anreichern und dabei zunehmend mehr

¹⁾ Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß mit dieser Angabe, es sei zumeist in den übersättigten «Harnsäure»-Lösungen als zweite Phase die kolloide Harnsäure ausgebildet, nicht die wichtige allgemeine Frage der Beschaffenheit des Übersättigungszustandes berührt wird. Wenn auch vielleicht einige Beobachtungen in dem Sinne sprechen könnten, daß in übersättigten Lösungen der ganze in Übersättigung befindliche Anteil des gelösten Stoffes stets in kolloider Form enthalten sei, so ist doch diese Frage zurzeit nicht spruchreif. Zwar schien es uns anfänglich, als wenn gerade die «Harnsäure» für die experimentelle Bearbeitung dieses Problems ein besonders günstiges Beispiel böte. Doch konnte in den übersättigten Harnsäurelösungen, wenn sie unter möglichstem Schutz vor Ausfällung bereitet waren, kein Nachweis der kolloiden Natur erbracht werden: Die Oberflächenspannung und die Viskosität ergab keine merkliche Differenz gegenüber der wahren Lösung; das Tyndallphänomen fehlte und auch das Ultramikroskop ließ nichts von einer feinsten Phasentrennung erkennen. Ein Gegenbeweis für die kolloide Beschaffenheit des Übersättigungszustandes scheint uns aber hiermit ebenso wenig gegeben; denn der Umstand, daß das Kolloid, selbst wenn die übersättigte Lösung zur steifen Gallerte erstarrt ist, noch klar durchsichtig wie Wasser sein kann, läßt mit der Möglichkeit rechnen, daß bei der «Harnsäure» im Stadium der feinsten Verteilung ein Kolloid vorliegen könnte, welches sich in seinem optischen und sonstigen Verhalten praktisch zu wenig vom Wasser (resp. Wasserkolloid; vgl. Schade in Kolloidzeitschrift, Bd. 7, S. 26) unterscheidet, um auf den obigen Wegen nachweisbar zu sein.

dem Gesamtvorgang der Ausfällung einen anstatt von Lösungsgesetzen von Kolloidgesetzen beherrschten Charakter verleihen. Es ergibt sich daher, daß solche Stoffe, die auf das «Harnsäure»-Kolloid eine Stabilisierung durch «Schutzwirkung» ausüben, die kolloidchemischen Besonderheiten bei dem sogenannten Übersättigungszustand und bei den Ausfällungsvorgängen in erhöhtem Maße in den Vordergrund treten lassen. Solche Schutzstoffe sind, wenn auch zumeist nicht näher in ihrem Wirkungsmechanismus untersucht, so doch in recht großer Zahl bekannt. An die kolloidzerteilende und stabilisierende Wirkung der Alkalien, die in der vorstehenden Arbeit einen der Hauptgegenstände gebildet hat, sei nur kurz erinnert. Außerdem aber üben Stoffe wie Glycerin, Harnstoff, Nucleinsäure, Thyminsäure usw., wie bekannt, bei der Säurefällung eine schützende Wirkung aus, die sich in Analogie zu ähnlichen Wirkungen bei anderen Kolloiden zwanglos als Kolloidschutz erklärt und in manchen Fällen, wie wir in eigenen Kontrollen bestätigt fanden, recht erhebliche Grade beträgt. Auch dem Harn ist, wie schon E. Salkowski¹⁾ fand und wie mit verbesserten Hilfsmitteln namentlich G. Klemperer,²⁾ Determann³⁾ und jüngst L. Lichtwitz⁴⁾ näher verfolgt haben, eine beträchtliche Schutzwirkung für die Harnsäure gegenüber der Säureausfällung und zugleich aus derselben Ursache eine abnorm hohe Auflösefähigkeit eigen. Wie man sieht, sind mannigfache Möglichkeiten gegeben, die bewirken können, daß die Kolloidphase der Harnsäure noch mehr als bei den oben untersuchten einfachen reinwässerigen Lösungen in den Vordergrund tritt.

Schon aus allgemeinen Gründen ist daher mit größter Wahrscheinlichkeit zu folgern, daß auch im menschlichen Körper für die Harnsäure, resp. die Urate nicht allein die Gesetze der

¹⁾ Zeitschrift für analytische Chemie, Bd. 10, S. 248, und Pflügers Archiv, Bd. 5, S. 210.

²⁾ Verhandlung des Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1902.

³⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 7, S. 369.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 64, S. 144. Untersuchungen über Kolloide im Urin (Mitteilung II, Über die Beziehungen der Kolloide zur Löslichkeit der Harnsäure und harnsauren Salze).

wahren Löslichkeit dieser Stoffe, sondern ebenso sehr und vielleicht sogar in noch höherem Maße auch die kolloidchemischen Gesetzmäßigkeiten des Harnsäureverhaltens gültig und wirksam sind. Diese Frage ist von größter prinzipieller Bedeutung. Es seien daher im besonderen die Gründe angeführt, welche die Wiederkehr der hier aufgefundenen kolloidchemischen Gesetzmäßigkeiten für die Verhältnisse des Körpers belegen. Zunächst ist der Umstand anzuführen, daß auch im menschlichen Körper und zwar sowohl in den Harnwegen wie innerhalb des Gewebes selber die pathologisch entstehenden Harnsäureausfällungen in ihrem typischen Verhalten die Form der Sphärolithe aufweisen, die wir oben als für den Vorgang der tropfigen d. h. kolloiden Entmischung charakteristisch kennen gelernt haben. Die Annahme, daß hier die intermediäre Kolloidphase formgebend beteiligt ist, hat besonders deshalb Berechtigung, weil im Serum und in den übrigen Körpersäften für die Lösung der Harnsäure tatsächlich jene Bedingungen erfüllt sind, die oben von uns als für die Kolloidentstehung besonders günstig erkannt wurden: «die Auflösung der Harnsäure in einem Wasser, in welchem derart Alkali enthalten ist, daß die sich lösende Harnsäure ständig neutralisiert werden kann, ohne daß die Lösung dabei auch nur vorübergehend ausgesprochen alkalisch war». (S. 5.) Bei solchem Stand der Verhältnisse war zu erwarten, daß auch das Serum ebenso wie unsere obigen Lösungen die Fähigkeit aufweisen würde, die Harnsäure, die ihm als Bodenkörper zugegeben war, zunächst in starker Übersättigung in Lösung zu bringen, um sie hernach bei längerer Dauer des Versuchs nach Umwandlung des primär entstehenden Kolloids in die definitive, nicht mehr kolloide Form des Salzes wieder zur Abscheidung kommen zu lassen. Es ist bekannt, daß dieser Versuch bereits angestellt ist. Roberts¹⁾ als erster, später besonders Trenkner²⁾ und in jüngster Zeit namentlich H. Bechhold und J. Ziegler³⁾

¹⁾ Roberts, Brit. med. Journ., 1892 (zitiert nach W. Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht, 1906, S. 229).

²⁾ Zentralblatt für innere Medizin, Bd. 25, S. 1121 (1904).

³⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. 20, S. 189, und Bd. 24, S. 146.

haben diese Verhältnisse studiert. Wir wollen die letztgenannten Autoren, welche das Lösungsverhalten des Serums gegenüber der Harnsäure und den Uraten in einer neueren ausgezeichneten Arbeit eingehend verfolgt haben, hier zitieren.¹⁾

«Digert man Serum eine Stunde lang bei 37° mit Harnsäure als Bodenkörper und filtriert bei 37°, so erhält man ein Filtrat, in dem zunächst mikroskopisch keine Harnsäurekrystalle oder Urate nachweisbar sind. Läßt man dieses Filtrat 24 Stunden bei 37° stehen, so scheidet sich ein dicker Bodensatz aus.»

Die Konzentrationsgrenze, bis zu der sich das Serum in dieser Weise bei 37° übersättigen oder, wie Bechhold und Ziegler mit treffenderem Ausdruck sagen, «überfüllen» läßt, wurde von diesen Autoren bei 1 : 1200 — 1 : 1000, im Mittel also bei 1 : 1100 gefunden, während die bleibende «Füllung» des Serums d. h. die Konzentration, in der die «Harnsäure» wochenlang im Serum gelöst verbleibt, sich erheblich tiefer, bei 1 : 1925 ergab. Diese Versuche, welche die Parallele zu unseren obigen Experimenten aufs deutlichste zeigen, sind, wie wir durch eigene Nachprüfung bestätigen können, jederzeit leicht mit sicherem Erfolg zu wiederholen. Wir haben nun versucht, auch bei ihnen das intermediäre Auftreten der Kolloidform vermittelt des Mikroskops festzulegen. Bechhold und Ziegler berichten, im entstehenden Niederschlag solcher Sera neben den Uratnadeln zuweilen «verschwindende Mengen körniger Massen» oder «plättchenartige Gebilde ohne bestimmte Umrisse» mikroskopisch gesehen zu haben. Auch hier haben wir nach bewährt befundener Methode die Geschwindigkeit der Ausfällung aus jenem «überfüllten» Serum beschleunigt. Wenn man das überfüllte Serum klar abfiltriert und sodann, bevor die krystallinische Abscheidung beginnt, aus dem Brutschrank heraus in eine Temperatur von ca. 10—15° C. bringt, so ist nach längerem Stehen auch in solchem Serum die kolloide Abscheidungsform der Harnsäure zu beobachten. Mustert man bei noch im ganzen völlig klarem Serum die herauspipettierten Bodenschichten bei Dunkelfeldbeleuchtung mikroskopisch durch,

¹⁾ loc. cit., Bd. 20, S. 191.

so gelingt es, darin statt der Uratkrystalle noch rein tropfige Formen der Abscheidung¹⁾ zur Beobachtung zu erhalten. Die Fig. 3 der Tafel stellt ein derartiges, besonders schönes Serumpräparat mit zahlreichen Tröpfchen wechselnder Größe in photographischer Wiedergabe dar. Vereinzelt aber findet man in diesem früheren Stadium der Beobachtung auch größere Aggregate solcher Kügelchen, entweder mehr verschwommene strukturierte glasige Ballen oder auch gelegentlich in deutlichster Weise aus konfluierenden Tröpfchen sich aufbauende Gallertklümpchen (Fig. 4), deren chemische Charakterisierung als Harnsäure sich bei nachträglichem HCl-Zusatz durch die sodann auftretenden bekannten Krystalle sichern ließ.

Die Möglichkeit des Vorkommens der intermediären Kolloidform der «Harnsäure» im Serum darf somit als bewiesen gelten.

Aber auch sonst liegt eine weitgehende Parallele im Verhalten des Serums zu unsern obigen Versuchen vor. Nicht nur geht wie bei unseren wässrigen Lösungen so auch im Serum die Harnsäure anfänglich in sehr erheblicher Übersättigung, resp. «Überfüllung» in Lösung, sondern ebenso wie bei unseren wässrigen Lösungen ist es auch im Serum das Alkali, welches diese «Überfüllung», d. h. in unserm Sinne die intermediäre Kolloidüberladung herbeiführt. Denn wenn das Serum durch Dialyse seines Alkalis beraubt ist, so bleibt diese Überfüllung aus, wie der beige-fügte Versuch, den wir ebenfalls nach Bechhold und Ziegler zitieren können, beweist:

«Löst man im Serum, das durch sterile 14tägige Dialyse gegen destilliertes Wasser erhalten ist, Harnsäure bis zur Sättigung und läßt das Filtrat 24 Stunden bei 37° stehen, so findet man entweder keinen Bodensatz oder nur eine ganz geringe Abscheidung der bekannten Harnsäuretafelchen. Setzt man zu diesem *dialysierten* Serum NaHCO_3 , so erhält man *nach eingetretener Überfüllung* einen Niederschlag von Mononatrium-

¹⁾ Schon hier sei als Ergebnis unserer weiteren Untersuchungen erwähnt, daß die «Harnsäure» keineswegs der einzige Stoff ist, der bei der Ausfällung im Serum mikroskopisch kenntlich tropfige Formung aufweist.

urat. Das gleiche erfolgt, wenn man *nicht vorbehandeltes* Serum durch wiederholtes Übersättigen mit Harnsäure und Abfiltrieren (zirka viermal) von den ausgeschiedenen Nadeln erschöpft und schließlich NaHCO_3 zusetzt.¹⁾

Auch ist es im hohen Maße charakteristisch, daß diese Überfüllung im Serum ebenso wie in der einfachen wässerigen Lösung nicht entfernt in gleicher Art eintritt, wenn statt Harnsäure als Bodenkörper das bereits fertige Salz, das Natriummonourat, benutzt wird, wie die gleichen Autoren konstatierten²⁾:

«Eine Überfüllung von Serum ist bei 37° nur in so geringem Maße zu erzielen, daß sie für Versuchszwecke in dem Sinne wie bei Harnsäure nicht in Betracht kommt.»

Wir kommen hiermit auf jenen eigentümlichen, bei der früheren Auffassung unerklärt gebliebenen Gegensatz, der in dem Lösevermögen des Serums für Harnsäure und anderseits für Urate besteht. Die experimentell vorgefundenen Verhältnisse (Bechhold und Ziegler) lassen sich in der Kürze wie folgt charakterisieren: Die Urate, welche bekanntlich in reinem Wasser die Harnsäure erheblich an Löslichkeit übertreffen, erfahren im Serum eine sehr bemerkenswerte Reduzierung ihrer Löslichkeit; die Löslichkeit der «Harnsäure» ist dagegen in reinem Wasser sehr gering, aber im Serum ganz außerordentlich erhöht. Aus dieser gegensätzlichen Verschiebung der Löslichkeitsgrenze resultiert, daß im Serum umgekehrt wie im Wasser die Löslichkeit der Harnsäure weit größer gefunden wird, als diejenige der Urate. Die hier gültigen Zahlenverhältnisse sind bei 37° nach Bechhold und Ziegler (l. c. Bd. 20, S. 197) die folgenden:

Löslichkeit von Harnsäure in Wasser	1 : 15 500
» » » in Serum (Überfüllung)	1 : 1 100
» » » » (Füllung)	1 : 1 925

¹⁾ Wie man bei Vergleich mit dem Originaltext (Biochem. Zeitschrift, Bd. 24, S. 148 usw.) erkennt, sind bei diesem Zitat, weil es bei Herausnahme aus dem Originalzusammenhang an Verständlichkeit einbüßte, mit brieflich eingeholtem Einverständnis der Autoren die durch Schrägschrift kenntlichen rein formalen Änderungen vorgenommen.

²⁾ l. c., Bd. 20, S. 196.

Löslichkeit von Mononatriumurat (Mischprodukt¹⁾)

in Wasser 1 : 665

Mononatriumurat (Mischprodukt¹⁾)

in Serum 1 : 40000

Wenn wir zunächst die Lösungsverhältnisse des kristallinen Mononatriumurats im Wasser und Serum betrachten, so steht die beobachtete Reduzierung seiner Löslichkeit im Serum in einer befriedigenden Übereinstimmung mit den allgemeinen Gesetzen der Löslichkeit. Die Verringerung der Löslichkeit des Natriummonourats im Serum gegenüber dem Wasser ist eine notwendige Folge des Gehaltes des Serums an Natriumionen und an kolloiden Beimengungen; die Größe der gefundenen Löslichkeit entspricht sogar quantitativ angenähert den errechneten Werten (Gudzent²). Mit einer solchen Klärung der Verhältnisse für das Mononatriumurat und für die anderen Alkaliurate ist aber das Problem der Harnsäurelöslichkeit im Serum nicht etwa, wie Gudzent vermeinte, erschöpfend behandelt. Mit vollem Recht weisen Bechhold und Ziegler auf den scharfen Gegensatz hin, der sich zu den Gudzentschen Werten ergibt, wenn man statt eines Urats Harnsäure vom Serum auflösen läßt. Wollte man, wie allgemein üblich, annehmen, daß auch bei der Auflösung von Harnsäure im Serum als einzig mögliche Form in der Lösung Natriummonourat gebildet wird, so fand man sich dem höchst auffallenden und bislang unerklärt gebliebenen Befund gegenüber, daß die Löslichkeit eine abnorm hohe, von den sonstigen Verhältnissen durchaus abweichende war, wenn Harnsäure statt des Urats als Ausgangsstoff für die Lösung im Serum benutzt wurde. Unsere obigen Versuche geben den Weg zur Aufklärung des hier vorliegenden Rätsels. Die vorstehende Arbeit zeigt, daß der Vorgang, der beim Auflösen von Harnsäure in einem schwach alkalihaltigen Medium eintritt, nicht, wie bislang all-

¹⁾ «Mischprodukt» im Sinne der Gudzentschen Auffassung, d. h. es wurde ein Präparat benutzt, dessen Löslichkeit in der angegebenen Höhe (1:665) zwischen den von Gudzent gefundenen Grenzwerten 1:469 und 1:740 lag.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 63, S. 455.

gemein angenommen, eine einfache Bildung des üblichen Monourats ist, sondern daß hier eine kolloide Zwischensubstanz auftritt, die mit ihrem durchaus abweichenden Löslichkeitsverhalten ganz besondere Verhältnisse herbeiführt. Während die Urate sich im Serum normal verhalten, d. h. im Vergleich zum reinen Wasser die zu erwartende Löslichkeitserniedrigung aufweisen, sind die Besonderheiten, welche sich beim Auflösen von Harnsäure im Serum ausbilden, nicht mehr jenen Lösungsgesetzen unterworfen. Die beobachteten Zustände der vorübergehenden «Überfüllung» und der bleibenden «Füllung» des Serums kennzeichnen eben die Eigentümlichkeit, daß zum Sättigungszustand der Lösung noch die Einlagerung von Kolloiden in mehr oder minder haltbarer emulsionsartiger Verteilung hinzukommt. 100 ccm Serum lösen bei 37° nach den bekannten Messungen vom fertigen Mononatriumurat 2,5—5 mg; im Zustand der «Überfüllung» sind darin aber 90 mg und mehr enthalten und selbst bei der verbleibenden «Füllung», die sich wochenlang unverändert erhält, sind noch 52 mg Harnsäure oder bei Berechnung auf die Salzform 58 mg Natriummonourat in jener Serummenge «gelöst» vorhanden. Dieser Unterschied des Lösevermögens für Harnsäure und für Urate entspricht in vorzüglicher Weise unserer Feststellung, daß nur bei der Harnsäure als Ausgangsstoff in der Lösung die beobachtete kolloide Form auftritt. Daß das Serum in gleichem Sinne zwischen Harnsäure und Uraten zu unterscheiden vermag, kann der folgende Versuch von Bechhold und Ziegler belegen:¹⁾

«Den aus überfülltem Harnsäureserum ausgefallenen Niederschlag kann man durch Schütteln bei 37° nicht mehr in dem nun gefüllten Serum in Lösung bringen; er löst sich auch nur sehr langsam in frischem Serum. Wohl aber vermag jenes mit Harnsäure gefüllte Serum mit käuflicher Harnsäure wieder sich zu überfüllen und diese binnen 24 Stunden wieder zur Ausscheidung zu bringen.»

Diese Beobachtungen über den Gegensatz von Harnsäure- und Uratlöslichkeit sind derart auffallend und sprechen derart im Sinne des Auftretens eines Kolloids im Serum, daß auch

¹⁾ l. c., Bd. 20, S. 205.

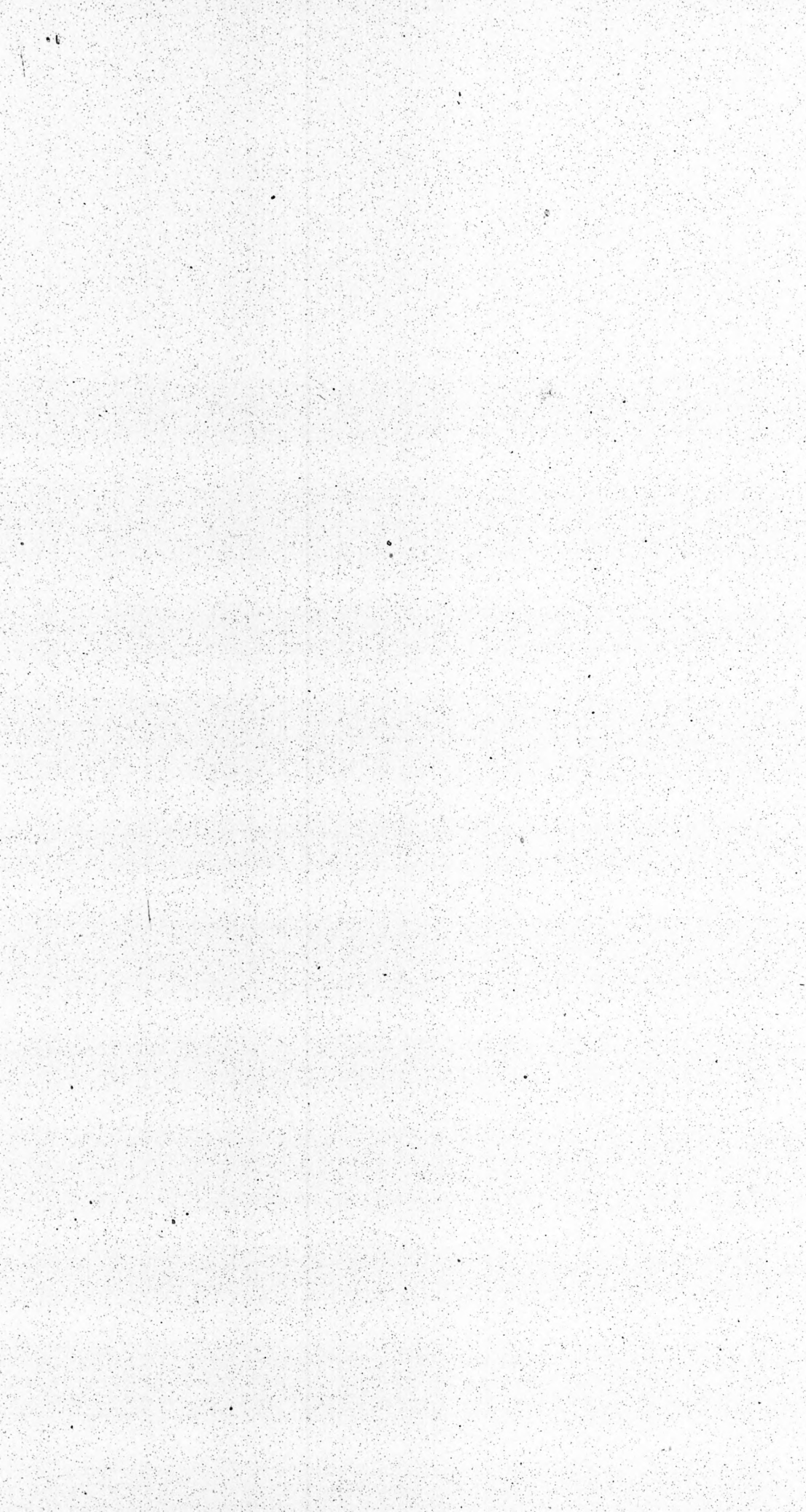


Fig. 1.

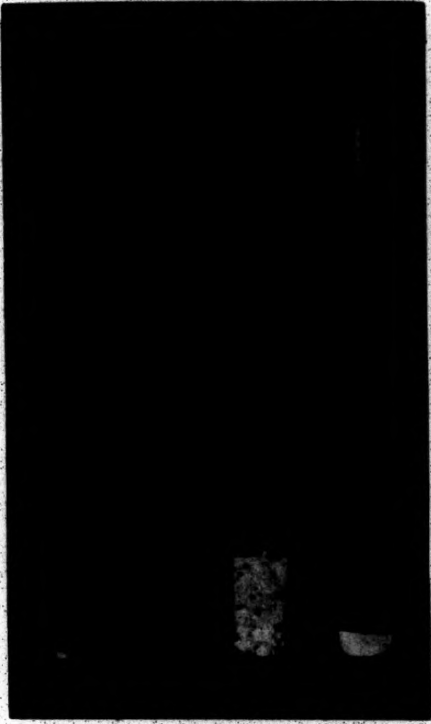
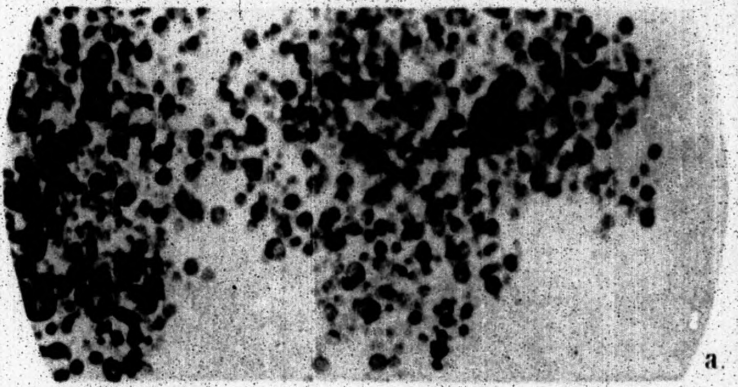


Fig. 2.
(1:50)



a.



b.



c.

Fig. 3.
(1:550)

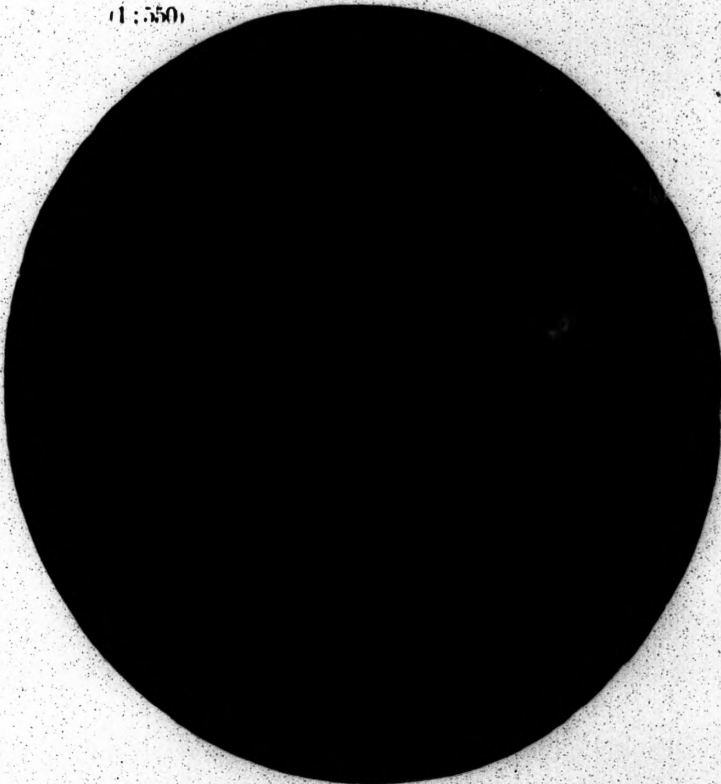


Fig. 4.
(1:550)



Bechhold und Ziegler bei dem Versuch der Erklärung ihrer Befunde, obgleich ihnen die kolloide Zwischenstufe der Harnsäure unbekannt war, an einer Stelle von «der vielleicht kolloiden Lösung des Überfüllungszustandes» sprechen. Jetzt, wo der experimentelle Nachweis dieses Kolloids vorliegt, sind aber, wie gezeigt wurde, die Untersuchungen jener Autoren zu einer schönen vielgliederigen Beweiskette für das Auftreten des «Harnsäure»-Kolloids im Serum geworden. Die einfache Salzform des molekular- resp. iondispersen Monourats ist also keineswegs die einzige Form, in der die Harnsäure im Serum vorkommen kann; daneben ist ihr innerhalb einer breiten Zone (5 mg — 90 mg per 100 ccm, siehe oben) Spielraum gegeben, in der vorstehend charakterisierten kolloiden Form aufzutreten. Ob neben dieser experimentell bewiesenen kolloidchemischen Besonderheit der «Harnsäure» noch ein zwingender Grund zur Annahme einer zweiten davon unabhängigen chemischen Besonderheit im Sinne Gudzents gegeben ist, muß zweifelhaft erscheinen. Denn es könnte sehr wohl möglich sein, daß auch bei der abnorm großen Löslichkeit der primär vorhandenen «Lactamform» das Kolloid im Spiele ist,¹⁾ welches bei seinem allmählichen Übergang in den definitiven Salzzustand die Reduzierung der Löslichkeit bis zur Endgrenze, bis zur Stufe der «Lactimform» herbeiführt.

Neben der mehr theoretisches Interesse bietenden Auf-

¹⁾ Es sei besonders darauf verwiesen, daß beim Lithiummonourat bereits von Lipowitz (l. c., S. 352 u. 353) eine Abnahme der Löslichkeit im Zusammenhang mit der Vorgeschichte des Salzes festgestellt worden ist. «Das harnsaure Lithium löst sich, wenn dasselbe nicht zu stark ausgetrocknet, bei einer Temperatur von 40° R. in 60 Teilen Wasser leicht auf und scheidet sich beim Erkalten nicht ab.» «Das harnsaure Lithium, vollkommen getrocknet bei erhöhter Temperatur, verliert im Verhältnis wie die übrigen alkalischen harnsauren Salze seine leichte Löslichkeit, bleibt aber immer von den mir bekannten harnsauren Salzen das löslichste.» Dabei ist es für diesen Fall, d. i. für die Löslichkeitsänderung des Lithiummonourats, schon aus den vorliegenden Beobachtungen (Lipowitz, Schade) fast sicher, daß die Untermischung des Salzes mit seiner kolloiden Vorstufe es ist, welche die anfängliche Erhöhung der Löslichkeit herbeiführt.

klärung der Lösungseigentümlichkeiten der «Harnsäure» dürfte aber den vorstehenden Versuchen auch eine praktische Bedeutung zukommen. Denn sie haben dem für die Therapie der Gicht wichtigen Problem der Löslichmachung der «Harnsäure» eine neue Seite abgewonnen. Es wird an Stelle des zurzeit anscheinend als aussichtslos aufgegebenen Bestrebens, die «Harnsäure» innerhalb des Gebiets ihrer wahren Löslichkeit löslicher zu machen, das neue Ziel treten müssen, zu prüfen, ob durch irgend welche Mittel die Stabilität der kolloiden «Harnsäure» zu erhöhen ist. Dabei wird statt der bisher üblichen Unterscheidung zweier Zustandsarten: 1. Lösung und 2. Ausfällung bei Überschreitung der Löslichkeit, eine dreigliedrige Abstufung erforderlich sein:

I. Zone der wahren Lösung (einschließlich der eventuellen Übersättigungserscheinungen innerhalb dieses Lösungsgebietes).

II. Zone der kolloiden Phase, in der jenseits des Sättigungspunktes der wahren Lösung eine praktisch, d. h. für längere Zeit stabile Kolloiddispersion vorliegt, ein Gebiet, welches bislang bei der Harnsäure nicht von der wahren Lösung abgegrenzt wurde, welches sich aber aufs schärfste durch die Art seiner Gesetze von der wahren Lösung unterscheidet.

III. Zone der Ausfällung, bei der nicht so sehr der Sättigungs-, resp. Übersättigungsgrad im Lösungsgebiet I als vielmehr ganz vorwiegend der Stabilitätsgrad der jeweilig vorhandenen Kolloidmenge bestimmend ist.

In dieser für das Problem der Harnsäurelöslichkeit nunmehr wichtig werdenden zweiten Zone, d. h. in dem über die Löslichkeitsgrenze hinausreichenden Gebiet der Kolloiddispersion scheinen aber nach den vorliegenden Beobachtungen in wässriger Lösung und auch im Serum (vgl. u. a. Bechhold und Ziegler l. c. Bd. 20, S. 197—203) die Bedingungen der Löslichkeitsbegünstigung mannigfacher und leichter erfüllbar zu sein, als bei der bislang angestrebten Art der therapeutischen Löslichkeitsbeeinflussung, so daß sich ein weites Feld neuer Fragestellungen und neuer Versuche eröffnet.