

Antwort auf die Bemerkungen von L. Lichtwitz betreffs der Abhandlung: Über die Anomalie der Harnsäurelöslichkeit (kolloide Harnsäure).

Von

H. Schade und E. Boden.

Mit einer Kurvenzeichnung im Text.

(Der Redaktion zugegangen am 12. Juni 1913.)

In einer kurzen Ausführung dieser Zeitschrift (Bd. 84, S. 416—418) hat L. Lichtwitz ohne eigene Versuche, lediglich auf Grund einer theoretischen Deduktion, der von uns dargestellten kolloiden Harnsäure¹⁾ jede Bedeutung für die Frage der Harnsäurelöslichkeit abgesprochen.

Der Hauptgedankengang der Lichtwitzschen Kritik ist der folgende:

Untersuchungen an ausfallenden und ausgefallenen Gallerten haben keinen Wert für die Fragen der Löslichkeit. Nur wenn die übersättigten Lösungen an sich schon kolloid waren, ist es berechtigt, von Einflüssen kolloider Art auf den Lösungszustand zu sprechen. Es wird daher die Frage, ob die übersättigten Harnsäure- resp. Uratlösungen kolloid sind, in den Vordergrund gestellt und sodann mit Hilfe der Befunde unserer eigenen Arbeit im verneinenden Sinne beantwortet. Hiermit aber ist nach der Beweisführung von L. Lichtwitz der Stab über unsere Arbeit gebrochen.

Dieses verneinende Ergebnis war für Herrn Lichtwitz leicht zu gewinnen. Denn die Feststellung, daß bislang nichts Sicheres über den kolloiden Zustand der Harnsäure- resp. Uratlösungen ausgesagt werden kann, ist nicht etwa eine Folgerung der Lichtwitzschen Überlegungen, sondern diese Feststellung ist von uns selber auf das deutlichste als das Resultat unserer experimentellen Unter-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 83, S. 347—380.

suchung in der kritisierten Arbeit niedergelegt, z. B. in den folgenden Sätzen:

«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» (l. c., S. 371, Anm.).

Bezüglich der Rolle des Harnsäurekolloids liegt daher ein völliges Mißverstehen unserer Ausführungen seitens L. Lichtwitz vor. Im Gegensatz zur Lichtwitzschen Auffassung besteht das Ergebnis unserer Arbeit in dem folgenden:

Während über die Zustandsform der Harnsäure und der Urate innerhalb ihres Übersättigungsbereiches in der Lösung keine allgemeine Entscheidung von uns gegeben werden konnte, haben wir experimentell festgestellt (und nicht bloß, wie Lichtwitz über diesen Vorgang sagt, «denken können»), daß von den Uraten, bevor sie aus der übersättigten Lösung als feste Masse zur Ausscheidung kommen, in sehr markanter Weise ein Zwischenstadium der tropfigen kolloiden Entmischung durchlaufen wird. Dieser intermediäre Vorgang der noch flüssigen, feintropfigen Abscheidung ist es, den wir als die Ursache der bekannten Anomalie der Harnsäurelöslichkeit im Serum nachgewiesen haben. Die Dauer dieses Zwischenvorganges ist im allgemeinen nicht sehr lang. Die Eiweißsubstanzen des Serums wirken aber, ähnlich wie auch andere kolloide Substanzen, als «Schutzstoffe», sie stabilisieren jene emulsionsartige Vorstufe der Ausscheidung auf lange Zeit, nachweislich bis zu Wochen, und bewirken so einen Effekt, der im praktischen Sinne eine anomale Löslichkeitserhöhung bedeutet.

Wie leicht ersichtlich sind diese Ergebnisse durchaus unabhängig und verschieden von der uns durch Lichtwitz zugeschriebenen viel weitgehenderen Behauptung, daß die übersättigten Harnsäurelösungen schon an sich kolloider Natur seien. Durch diese Klarstellung des Lichtwitzschen Irrtums fällt die geübte Kritik in ihrem Hauptpunkt ohne weiteres zusammen.

Mit welchem Namen jene von uns gefundenen tropfigen, bei massigem Niederschlag gallertig werdenden Abscheidungen zu belegen sind, ist für die Sache selber völlig gegenstandslos. Wir haben sie, wie allgemein üblich und wie auch in sämtlichen Speziallehrbüchern der Kolloidchemie (z. B. von Wo. Ostwald, von H. Freundlich und von

R. Zsigmondy) durchgeführt ist, kolloid genannt. An dieser in der Fachwissenschaft völlig eingebürgerten Nomenklatur werden auch die von L. Lichtwitz geäußerten Bedenken bezüglich Gefährlichkeit dieser Bezeichnung keine Änderung herbeiführen. Nach wie vor wird der Kolloidchemiker die Gallerten zu den Kolloiden zählen und trotz Lichtwitz wird sonach die «Gallerte» der Harnsäure ihre Bezeichnung als «kolloide Harnsäure» weitertragen.

Wenn auch die übrigen zwei Einwände der Lichtwitzschen Kritik nicht mehr das Hauptthema unserer Arbeit, die abnorme Löslichkeitserhöhung der Harnsäure betreffen, so sei doch auf eine Beantwortung derselben hier nicht verzichtet, weil die kritisierten Punkte allgemeine Fragen der Kolloidchemie berühren, welche ebenfalls für die Medizin ein nicht unerhebliches Interesse beanspruchen dürfen.

So ist es für L. Lichtwitz «geradezu erstaunlich», daß wir die Harnsäuregallerte, obwohl sie nach unserer eigenen Angabe bei der Dialyse gegen fließendes Wasser völlig herausdialysiert, als Kolloid haben ansprechen können. Dieser Einwand ist nicht neu; wir sind ihm u. a. schon bei v. Schilling begegnet, der als erster diese Dialysierbarkeit an der Li-Uratgallerte beobachtet hat und in seiner Arbeit vom Jahre 1862 berichtet, daß die Feststellung der Dialysierfähigkeit ihn zwingt, die Vermutung der kolloiden Natur der Harnsäuregallerte aufzugeben. Bei dem damaligen Stande des kolloidchemischen Wissens war diese Schlussfolgerung völlig berechtigt. Seitdem aber die Kolloidchemie aus einer Lehre von den kolloiden Stoffen zu einer Lehre vom kolloiden Zustand aller Stoffe geworden ist, d. h. seitdem wir wissen, daß der kolloide Zustand, anstatt eine bleibende Eigentümlichkeit einiger weniger Substanzen zu sein, von allen, auch den krystalloiden Stoffen als intermediäre Stufe zwischen Lösung und krystallinisch-fester Ausscheidung durchlaufen wird, ist die Tatsache, daß eine Substanz dialysierfähig ist, auch kein Beweis mehr gegen das Vorkommen derselben in kolloider Form. Im allgemeinen sind zwar diejenigen Stoffe, welche man schon seit langem als Kolloide kennt, aus leicht verständlichen Gründen gerade solche, die nur wenig molekular- resp. ionendispers löslich sind. Die neuere Kolloidchemie kennt aber Wege, um auch Substanzen mit mittlerer und selbst großer molekular- resp. ionendisperser Wasserlöslichkeit, z. B. auch Kochsalz, kolloid herzustellen. Ein Beispiel der letzteren Art ist ebenfalls das Harnsäurekolloid. Wird eine halbfeste kolloide Harnsäuregallerte in reines Wasser gebracht, so geht genau wie bei der krystallinisch-festen Harnsäure bis zur Erreichung des Sättigungspunktes im Wasser ein gewisser Teil der Substanz in molekular- resp. in ionendisperser Form in Lösung, es stellt sich ein «Gleichgewicht» ein; wird nun die molekular- resp. ionendisperse Harnsäure der Lösung durch Dialyse entzogen, so gehen als Ersatz stets weitere Teile vom Kolloid in wahre Lösung, bis schließlich der nachliefernde Bodenkörper, die kolloide Harnsäure, auf-

gezehrt ist. In diesem indirekten Sinne sind daher alle solche Kolloide dialysierbar, die sich in einem Lösungsmittel befinden, welches merkliche Teile des Kolloids molekular- resp. ionendispers auflöst. Eine hierüber hinausgehende exzeptionelle Stellung für die kolloide Harnsäuregallerte ist von uns in keiner Weise in Anspruch genommen worden.

Der letzte Punkt der Lichtwitzschen Kritik betrifft die ebenfalls allgemein wichtige Frage der «Adsorptionsverbindungen», unter denen man lockere, sich leicht ändernde, nicht von stöchiometrischen Gesetzen beherrschte, mehr physikalisch durch Adsorption bedingte Zusammenlagerungen versteht, die in mancher Hinsicht eine Vorstufe der wahren chemischen Verbindungen darstellen. Aus drei Gründen haben wir in unserer Arbeit mit der erforderlichen Reserve es «als wahrscheinlich angemessenste Deutung angesprochen», daß wir in den beobachteten intermediären Kolloiden der übersättigten Harnsäurelösungen solche Adsorptionsverbindungen der kolloiden Harnsäure mit dem Alkali der Lösung vor uns haben. Einer unserer Gründe, die Inkonstanz der Alkalibindung durch das Harnsäurekolloid wird von L. Lichtwitz bestritten, indem er die von uns während des Kolloidausfalls beobachtete Änderung der Lösungen im Gehalt an freiem Alkali auf eine rein thermisch zu erklärende Dissoziationsverschiebung der im geringen Überschuß vorhandenen Natronlauge zurückführt. Auch wenn kein Kolloid in solcher schwach alkalischen Lösung ist, soll die gleiche Alkaleszenzänderung und damit ein gleicher Farbumschlag des als Indikator benutzten Phenolphthaleins beim Abkühlen eintreten. Diese nach H. Malfatti von L. Lichtwitz zitierte Beobachtung des Phenolphthaleinumslages ist, wie wir durch eigene Versuche bestätigen können, zweifellos richtig, aber sie erschöpft keineswegs die von uns beobachtete Alkaleszenzänderung beim Auftreten der kolloiden Harnsäurephase. Schon die geringe Menge Kohlensäure, welche die von uns zur Kolloidausfällung benutzte konzentrierte Kochsalzlösung beim einfachen Stehen an der Luft in sich aufgenommen hatte, genügte, um die Malfattische Umfärbung des Phenolphthaleins zu unterdrücken; der Farbumschlag durch den Alkaleszenzanstieg der Lösung infolge der Kolloidausfällung blieb aber im Parallelversuch gleichwohl erhalten. Um diese Erscheinung der inkonstanten Alkalibindung seitens der Harnsäure im Stadium ihres kolloiden Ausfallens nun auch quantitativ zu demonstrieren, haben wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. P. Neukirch, welcher sich an unserer Klinik zurzeit mit Gaskettenmessungen nach dem Verfahren von L. Michaelis beschäftigt, eine elektrometrische Bestimmung jener Alkaleszenzänderung vorgenommen. Bei diesen Untersuchungen, deren ausführliche Mitteilung für die demnächst in der Kolloidzeitschrift erscheinende Arbeit «Beiträge zur Frage der Emulsionskolloide» bestimmt ist, wurde jeder Einfluß der Temperatur dadurch ausgeschaltet, daß wir bei entsprechend erniedrigter Harnsäurekonzentration die Lösung zunächst völlig klar und ohne Gallertbildung zur Abkühlung brachten und sodann

erst durch Neutralsalzzusatz die kolloide Ausfällung einleiteten. Eine unserer Tabellen sei als Beleg hier kurz mitgeteilt:

Lösung I.

1 g Harnsäure mit $\frac{1}{10}$ -NaOH unter Phenolphthaleinzusatz nach unseren Angaben heiß gelöst in 150 ccm Wasser, sodann während einer Stunde bis zur Konstanz der Zimmertemperatur (21° Celsius) abgekühlt.

	Gemessen Millivolt	H'-Ex- ponent nach Sørensen
12 ⁵⁰ (Endein- stellung nach 30 Min.)	690 ¹⁾	7,58
Kolloidausfällung der 5 ccm durch 0,2 ccm konz. KCl-Lösung (gegen Neutralrot neutral).		
12 ⁵⁵	708	7,88
1 ⁰⁰	716	8,02
1 ¹⁰	726	8,19
Phenolphthalein wird rot!		
1 ²⁰	740	8,43
1 ³⁰	752	8,64
1 ⁴⁰	759	8,76
1 ⁵⁰	763	8,82
5 ⁰⁰	788	9,26
7 ⁵⁰	791	9,33
11 ³⁰	793	9,34

¹⁾ Potentialdifferenz gegenüber der gesättigten KCl-Kalomel-Elektrode nach Michaelis.

Lösung II.

Kontrolle desgl.

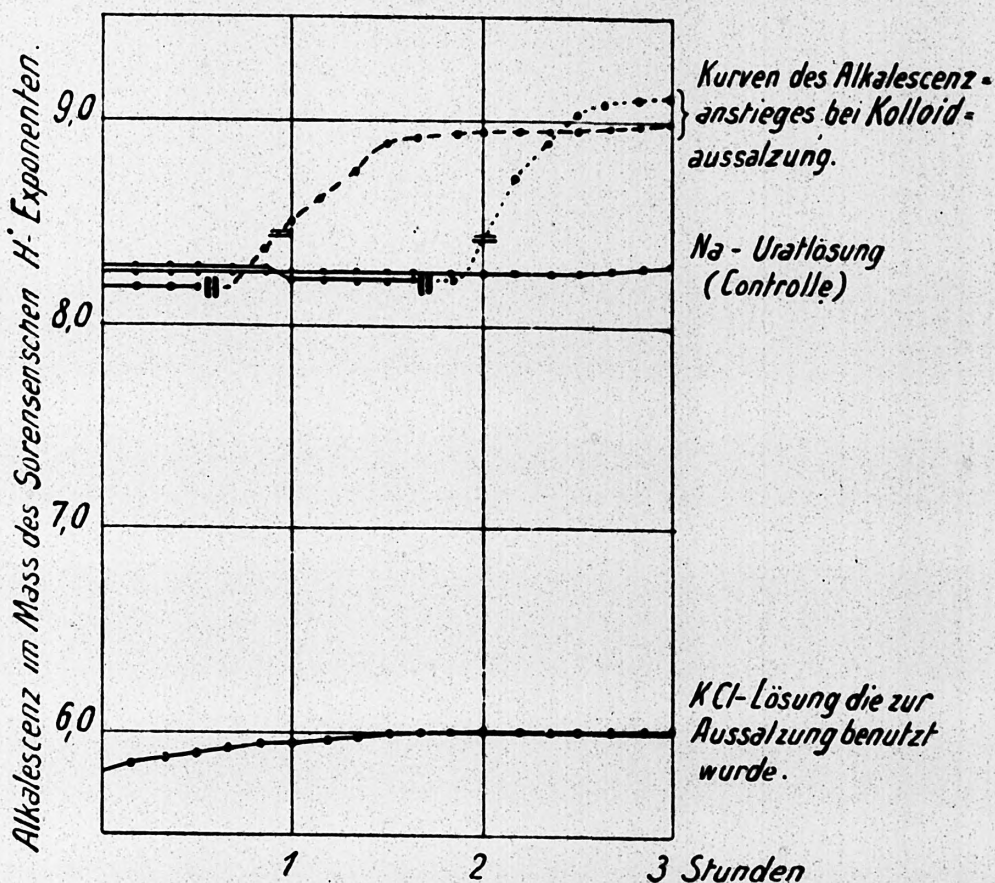
	Gemessen Millivolt	H'-Ex- ponent nach Sørensen
12 ⁵⁰ (Endein- stellung nach 30 Min.)	693	7,62
12 ⁵⁵	696	7,68
1 ⁰⁰	698	7,72
1 ¹⁰	699	7,73
1 ²⁰	699,5	7,74
1 ³⁰	700,5	7,76
1 ⁴⁰	701	7,77
1 ⁵⁰	701	7,77
5 ⁰⁰	703	7,80
7 ⁵⁰	703	7,80
11 ³⁰	703	7,80

Phenolphthalein farblos.

NB.: Der geringe auch in dieser Kontrolle beobachtete Anstieg der Alkaleszenz dürfte gleichfalls in einer Salzbeeinflussung des Harnsäurekolloids seine Ursache haben, da bei der Apparatur von L. Michaelis ein Hineindiffundieren von KCl-Spuren nicht leicht ganz zu vermeiden ist.

Ein weiterer, vielleicht noch demonstrativerer Versuch zum Nachweis der Inkonstanz der Alkalibindung sei wenigstens in graphischer Darstellung angeführt:

Konstante Temperatur 21°C.



|| Zeitpunkt des Zusatzes der KCl-Lösung.

= Zeitpunkt des Phenolphthaleinumschlages in der Lösung.

Diese Ergebnisse unserer elektrometrischen Messungen bei Temperaturkonstanz werden geeignet sein, auch bezüglich des letzten Punktes der «Bemerkungen» Herrn Lichtwitz von der Unzulänglichkeit seiner rein theoretischen Argumentation zu überzeugen. Es hat eben stets sein Mißliches, über neuartige experimentelle Befunde lediglich theoretisierend zu urteilen. Wir dürfen es daher als wünschenswert erklären, daß Herr L. Lichtwitz, falls er die Kritik fortsetzt, seine Stellungnahme statt auf Theorie, auf experimentelle Beobachtung gründet.

Ganz unabhängig von der Lichtwitzschen Kritik sei hier als eine Ergänzung unserer Arbeit kurz angefügt, daß wir bei der Weiterführung der Versuche gefunden haben, daß die verschiedenen Harnsäurepräparate des Handels sich bei dem Versuch S. 361 u. in der Stabilität ihrer Kolloide etwas unterscheiden, und daß der genannte Versuch der Erzeugung von Gallerten verschiedener Tropfengröße bei den schneller der Krystallform zustrebenden Präparaten besser gelingt, wenn die Aussalzung, statt sofort in noch heißer Lösung, erst nach Abkühlung vorgenommen wird.