

Untersuchungen über die Blutharnsäure.

Von

Dr. Ernst Steinitz.

Mit zwei Kurvenzeichnungen im Text.

Aus dem physiologischen Institut (Geh. Rat Rubner) und dem poliklinischen Institut für innere Medizin (Geh. Rat Goldscheider) der Universität Berlin.

(Der Redaktion zugegangen am 10. Februar 1914.)

Die Übertragung der Methoden zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure im Urin auf die Untersuchung des Blutes bzw. Blutserums begegnet zwei Schwierigkeiten, erstens dem störenden Eiweißgehalt und zweitens der Geringfügigkeit der zu erwartenden Harnsäuremengen, zumal bei der Begrenztheit des jedesmal zur Verfügung stehenden Materials.

Um die Schwierigkeiten einer Enteiweißung zu umgehen, ist neuerdings versucht worden, auf dieselbe zu verzichten und brauchbare Methoden für eiweißhaltige Flüssigkeiten auszuarbeiten. Die Methode von Ziegler begegnet jedoch von vornherein einem schwerwiegenden Einwand, da sie sich eines Zusatzes von Harnsäure bedient, und die von Herzfeld macht die sicher unzutreffende Voraussetzung, daß das Blut keine Purinbasen enthält, und außerdem gelingt es auch mit ihr nach eigener Angabe des Verfassers, wenigstens im normalen Blut «nur selten die Harnsäure quantitativ zu bestimmen». Die Geringfügigkeit der darzustellenden Mengen führt zu besonderen Schwierigkeiten, wenn am Schluß der Untersuchung die Substanz zur Wägung oder Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl vollkommen isoliert werden soll.¹⁾ Zu ihrer Vermeidung wurde die quantitative Bestimmung durch Titration (meist mit Kaliumpermanganat), jedoch ohne befriedigende Resultate, versucht.

Ich muß darauf verzichten, auf die vielen vorgeschlagenen Methoden auch nur zum Teil einzugehen. Die Unzulänglichkeit aller erkennt selbst Schittenhelm, der an diesen

¹⁾ Bei Versuchen mit den alten Methoden fand ich da, wo es sich um sehr geringe Harnsäuremengen handelte, auf dem Filter, das die Harnsäure enthalten sollte, manchmal keinen Rückstand, der die Murexidprobe gegeben hätte, während das Filtrat dieselbe ergab.

Untersuchungen ja wesentlichen Anteil hat, in einer neueren Publikation an: «Übrigens schien uns die Methode der Harnsäurebestimmung im Blute bisher nicht so auf der Höhe gewesen zu sein, daß man daraufhin nach der einen oder anderen Richtung hin¹⁾ sichere Schlüsse ziehen könnte. Man findet zuweilen mit den bisher üblichen Methoden selbst bei ausgesprochenen Gichtkranken keine Harnsäure im Blut.»

Eigene zahlreiche Versuche haben mir gezeigt, daß bei den früheren Methoden geringe Harnsäuremengen im Blute der Feststellung entgehen, und daß bei größerem Gehalt — in der bei der Gicht anzunehmenden Höhe — quantitative Bestimmung häufig unmöglich oder ihr Ausfall durch unkontrollierbare Zufälle beeinflußt wird.

Zu offensichtlich besseren Resultaten als die früheren Untersucher sind Bass und Wiechowsky sowie Ehrmann und Wolff gekommen. Beide haben die Silberfällung benutzt, die offenbar am zuverlässigsten ist. Die beiden letztgenannten Untersucher erzielten ihren Erfolg lediglich durch eine besonders sorgfältige Enteiweißung mit dem Ludwig-Salkowski'schen Verfahren. Die ersteren verbanden eine geistreich erdachte, aber sehr komplizierte Enteiweißungsmethode mit einem wesentlich verbesserten Ludwig-Salkowski-Verfahren. Frank verwendet (nach einer kurzen Kongreßmitteilung) ihre Methode in Verbindung mit der Enteiweißung des Serums durch Uranylacetat nach Oszacki. Alle genannten Untersucher verwenden Blutmengen von mindestens 100—200 ccm.

Die eine wesentliche Fehlerquelle wird auch bei allen diesen Untersuchungen nicht vermieden, das ist die schließliche Isolierung der geringen Harnsäuremengen auf Grund ihrer relativen Unlöslichkeit. Ich habe nun auf Vorschlag von Herrn Professor H. Steudel ein kolorimetrisches Verfahren versucht, das kurz vor der Veröffentlichung der zuletzt genannten Methoden in Amerika von Folin und Denis mitgeteilt wurde. Ein gutes kolorimetrisches Verfahren schien uns trotz der unvermeidlich einem solchen anhaftenden Ungenauigkeiten aus den vorher auseinandergesetzten Gründen zuverlässiger als

¹⁾ Im Original nicht gesperrt.

andere. Die Methode von Folin und Denis beruht auf der Blaufärbung, die Harnsäure in Phosphorwolframsäurelösungen bei alkalischer Reaktion hervorruft. Diese Farbreaktion war zuerst von Cervello im Urin als der Harnsäure zugehörig erkannt worden, nachdem Richard und Bidot dieselbe bemerkte, aber auf Ferrosalze bezogen hatten. Frühere Versuche, diese Reaktion, die in ähnlicher Weise durch Phosphormolybdänsäure zu erhalten ist, zur quantitativen oder qualitativen Bestimmung der Harnsäure zu verwerten, wurden aufgegeben, weil auch andere, gleichzeitig vorkommende Stoffe diese auf einer Reduktion beruhende Färbung geben. (Riegler sowie Gigli benutzten die Färbung durch Phosphormolybdänsäure zur quantitativen Harnsäurebestimmung im Urin.)

Folin und Denis arbeiteten unter Verwendung einer besonders hergestellten Phosphorwolframsäurelösung eine quantitative Reaktion aus, ließen ihr die kunstgerechte Isolierung der Harnsäure durch eine modifizierte Silberfällung vorausgehen und kamen so zu einer einwandfreien Bestimmung, da Purinbasen und eventuell andere noch zurückbleibende Substanzen keine Färbung mit ihrem Phosphorwolframsäure-Reagens geben. — Ihr Verfahren besitzt noch den Vorteil — der uns aber erst in zweiter Linie zur Wahl der Methode bestimmte —, viel geringere Blutmengen zu benötigen. Wir fanden es sogar in jeder Beziehung vorteilhaft, noch unter die angegebene Menge von 20—25 ccm herunterzugehen.¹⁾ Außerdem ist die Untersuchung durch eine Vereinfachung der Silberfällung erleichtert. Verwendet man dazu noch die von uns hinzugefügte einfache und sichere Enteiweißungsmethode (s. später), so resultiert ein relativ unkompliziertes Verfahren. Erhebliche Zeit erfordert dabei nur das Eindampfen der enteiweißten Flüssigkeit. Die weitere Behandlung kann erleichtert und beschleunigt werden durch eine gutgehende und möglichst viel Gläser fassende Zentrifuge. Man kann mehrere Untersuchungen gleichzeitig vornehmen und in 3 Vormittagen gut etwa 8 Bestimmungen ausführen.

¹⁾ Vielleicht läßt sich das Verfahren auch noch für kleinere Mengen und für die Fingerblutentnahme ausarbeiten.

Für Laboratorien, die nicht ohnehin über ein Kolorimeter nach Duboscq verfügen, ist allerdings die Anschaffung dieses nicht ganz billigen Instruments¹⁾ nötig.

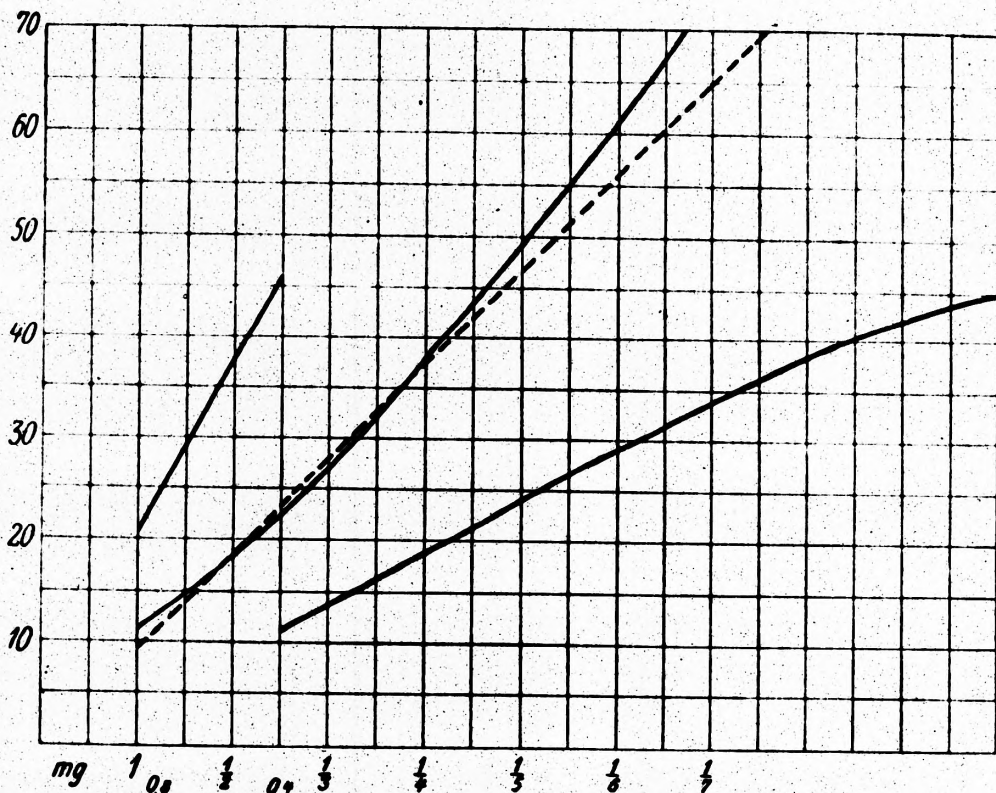
Im Verlaufe unserer Versuche erwies sich eine Reihe von Punkten als abänderungsbedürftig. Die Enteiweißung durch Eintragen in siedende $n/100$ -Essigsäure ist nicht sicher und vollkommen genug. Dabei ist eine vollkommene Enteiweißung nicht nur wie bei den anderen Methoden zu dem Zwecke nötig, eine vollständige Harnsäure-Silberfällung zu sichern, sondern auch, um am Schlusse der Untersuchung kolloidale Beimengungen zu vermeiden, welche die Färbung empfindlich stören und auch durch die nachträglich von den Autoren empfohlene Zufügung von Natriumacetatlösung nicht sicher zu beseitigen sind. Die wahrscheinlich besseren, aber sehr komplizierten Enteiweißungsmethoden der vorher erwähnten Untersucher konnten wir glücklicherweise vermeiden durch ein sehr einfaches und dabei zuverlässiges Verfahren. Wir reinigten die in bekannter Weise durch Kochen mit Essigsäure größtenteils enteiweißte Flüssigkeit durch nochmaliges Aufkochen mit Talkum.²⁾ Wir überzeugten uns, daß bei diesem auch sonst in der chemischen Technik angewandten Reinigungsverfahren die Harnsäure nicht mit niedergeschlagen wird und bei gründlichem Nachwaschen keine irgend erheblichen Reste zurückbleiben.

Soweit wir zur Untersuchung das Gesamtblut, nicht nur das Serum verwandten, schickten wir in letzter Zeit der Enteiweißung noch die Hämolyse durch Zusatz destillierten Wassers voraus, um die in den Blutkörperchen enthaltene Harnsäure vollständig zu gewinnen. Das Eindampfen der enteiweißten Flüssigkeit setzten wir bis zur Menge von 1—2 ccm fort und wuschen die Eindampfschale nur mit etwa 1 ccm 0,4% iger Lithiumcarbonatlösung nach, weil wir bei der nun erhaltenen

¹⁾ Ich benutzte anfangs das Originalinstrument von Pellin-Paris, später ließ ich mir durch die Optischen Werkstätten Hans Heele-Berlin eins herstellen, mit dem sich noch etwas besser arbeitet. Die billigen deutschen Nachahmungen sind unbrauchbar. — Übrigens haben wir Versuche im Gange, die Methode unter gleichzeitiger Vereinfachung und Erhöhung der Genauigkeit für ein einfacheres Instrument anzupassen.

²⁾ Die Anregung zu diesem Versuch bot die (freilich in anderem Sinne erfolgende) Verwendung von Talkum bei der Kupferfällung der Harnsäure (Feulgen).

geringeren Flüssigkeitsmenge eine vollständigere Silberfällung der Harnsäure erzielen konnten. — Zum gleichen Zwecke blieb diese Silberfällung mindestens etwa 18 Stunden vor der Weiterverarbeitung stehen. — Bei der Färbung erhielten wir mit den von Folin und Denis angegebenen Mengen des Phosphorwolframsäure-Reagens und der Sodalösung zu häufig Trübungen, deren Beseitigung zeitraubend ist, und sahen uns daher zu Abänderungen veranlaßt. — Auch die Berechnung der gefundenen Harnsäuremenge aus der kolorimetrischen Messung in der Folin'schen Weise enthält einen vermeidbaren, wenn auch nicht sehr großen Fehler, da die Schichthöhe (auch bei genauer Befolgung der Originalvorschrift) nicht in jedem Falle genau umgekehrt proportional der Harnsäuremenge ist. Wir stellten deshalb die Meßwerte an Harnsäurelösungen bekannter Stärke fest, trugen dieselben in ein Koordinatensystem ein, dessen Ordinate die Messungswerte und dessen Abszisse die Harnsäuremengen angibt, und verbanden die einzelnen Punkte zu einer Kurve. Nachdem diese Kurve



I. Kurventafel. Die Zahlen der senkrechten Reihe sind die Messungswerte des Kolorimeters (sie geben die Schichtdicke der untersuchten Lösung an, deren Farbstärke einer bekannten Lösung gleich). Die Zahlen der wagerechten Reihe sind die Harnsäurewerte in Brüchen (reziproken Werten).

- Wirkliche Kurve der Harnsäurewerte, Auffüllung auf 100, 50, 25 ccm.
 - - - - - Linie der Werte, wenn dieselben genau umgekehrt proportional den Schichthöhen wären.

mit geringer Mühe einmal hergestellt ist,¹⁾ ermöglicht sie ein für alle Male eine genauere und dabei einfachere Berechnung.

Unsere Methodik war danach folgende:

Enteiweißung: Zur Untersuchung werden etwa 10 ccm mit Kaliumoxalat aufgefangenen Blutes oder Serum verwandt, die genaue Menge durch Wägung festgestellt. Blut wird am besten durch die doppelte Menge destillierten Wassers hämolysiert. Die Enteiweißung erfolgt durch Eintragen in 50 ccm kochenden, destillierten Wassers und Zutropfen von 2 n-Essigsäure bis zu schwach lackmussaurem Reaktion (etwa 5 Tropfen) unter andauerndem Umrühren. Einmaliges Aufkochen, Stehenlassen, Abgießen der überstehenden Flüssigkeit durch ein Faltenfilter. Das feinkoagulierte Eiweiß wird nochmals mit 50 ccm kochenden Wassers übergossen, einige Minuten stehengelassen, dann auf das Faltenfilter gebracht und reichlich nachgewaschen. Das Filtrat ist farblos oder leicht gelblich und etwas opaleszierend. Es wird nun in einem Jenenser Becherglas nach Zufügen einer Spur Talkum erhitzt, bei eben beginnendem Sieden etwa ein gestrichener Kinderlöffel Talkum zugefügt und unter Unrühren einmal kräftig aufgekocht. Nun wird wiederum filtriert und sehr reichlich mit heißem Wasser nachgewaschen, die erste Portion, die durch mitgehendes Talkum noch getrübt ist, noch einmal zurückgegossen. Dieses Filtrat ist stets wasserklar und ergibt auch nach dem Eindampfen auf wenige Kubikzentimeter negative Biuretreaktion. Dieses gute Resultat erzielt man, auch wenn die erste Enteiweißung infolge von Gerinnelbildung oder aus anderer Ursache schlecht gelungen war. Ist das erste Filtrat sehr trübe oder stark gefärbt, so nehme man mehr Talkum.

Einengung: In einer etwa 200 ccm fassenden, annähernd halbkugeligen Porzellanschale wird nach Zusatz von 3 ccm 50%iger Essigsäure über offener Flamme auf 1–2 ccm eingedampft. Randbildung in der Schale ist durch Umrühren mit einem Glasstabe und Verkleinerung der Flamme gegen Schluß des Eindampfens zu vermeiden, dagegen darf die Flüssigkeit kräftig sieden. Die eingedampfte Flüssigkeit wird in ein Zentrifugenröhrchen gebracht und mit insgesamt 15 Tropfen einer 0,4%igen Lithiumcarbonatlösung in mehreren Portionen nachgewaschen.

Isolierung der Harnsäure: Zur Flüssigkeit in dem Zentrifugenröhrchen fügt man 5 Tropfen 3%ige Silberlactatlösung, 2 Tropfen Magnesiainischung und konzentriertes Ammoniak tropfenweise, bis sich das ausgefallene Silberchlorid ganz oder fast ganz wieder löst (8–15 Tropfen), Stehenlassen bis zum anderen Tage, kräftiges Zentrifugieren, Abgießen, Nachwaschen des Sediments mit destilliertem Wasser. Zum Sediment 5 Tropfen frischgesättigten Schwefelwasserstoffwassers, 1 Tropfen konzentrierte Salzsäure und 1 ccm destillierten Wassers. Nun kommt das

¹⁾ Es empfiehlt sich, zuerst die Kurven der Tafel I. herzustellen, an denen die nötigen Korrekturen für das Auge leichter erkennbar sind, und nach ihnen die Kurven der Tafel II. (S. 87) für den Gebrauch zu zeichnen.

Röhrchen für 10—15 Minuten in ein kräftig siedendes Wasserbad. Beim Herausnehmen darf das noch heiße Röhrchen nicht den geringsten Geruch nach Schwefelwasserstoff zeigen.¹⁾ Ist die überstehende Flüssigkeit, was selten vorkommt, bräunlich gefärbt, so fügt man, während sie noch heiß ist, 5—10 Tropfen einer frischen 10%igen Natriumacetatlösung zu. Nun wird von dem ausgefallenen Schwefelmetall abzentrifugiert, in ein Kölbchen abgegossen, das Sediment sorgfältig ausgewaschen, und die gesamte abgegossene Flüssigkeit, die etwa 5 ccm betragen soll, zur Färbung verwandt.²⁾

Färbung und kolorimetrische Messung: Man bedarf hierzu einer Harnsäurelösung von bekanntem Gehalt,³⁾ die mindestens jede Woche frisch bereitet werden muß, oder einer Harnsäureformalinlösung,⁴⁾ die haltbar ist und einmal durch Vergleich mit der ersteren geächtet werden muß, ferner einer Phosphorwolframsäurelösung⁵⁾ nach Folin. — Neben die Kölbchen mit der harnsäurehaltigen Flüssigkeit — man kann mehrere Bestimmungen auf einmal machen — kommt ein weiteres mit genau 0,5 der Harnsäurestammllösung bezw. 2—2,5 der Harnsäureformalinlösung auf etwa 5 ccm aufgefüllt. Zu der Standardlösung fügt man 1 ccm Phosphorwolframsäurelösung, dann sogleich 6 ccm kalt gesättigte Sodalösung, überträgt in ein 50 ccm-Maßkölbchen und füllt bis zur Marke auf. Dann füllt man in das nächste Kölbchen ebenfalls 1 ccm Phosphorwolframsäurelösung und zunächst 3 ccm Sodalösung.

Scheint die Färbung nach dem Umschütteln sehr schwach, weniger als halb so stark wie die Vergleichslösung, so überträgt man in ein 25 ccm-Maßkölbchen und füllt zur Marke auf. Erscheint die Färbung — was bei

¹⁾ Reste von Schwefelwasserstoff, die sich bei Zusatz eines Tropfens 0,5%iger Bleiacetatlösung durch einen dicken schwarzen Niederschlag bemerkbar machen, erfordern nochmaliges Zurückstellen in das Wasserbad.

²⁾ Neuerdings empfiehlt Folin, die Färbung direkt im Zentrifugenröhrchen vorzunehmen, ohne vom Schwefelmetall abzuzentrifugieren.

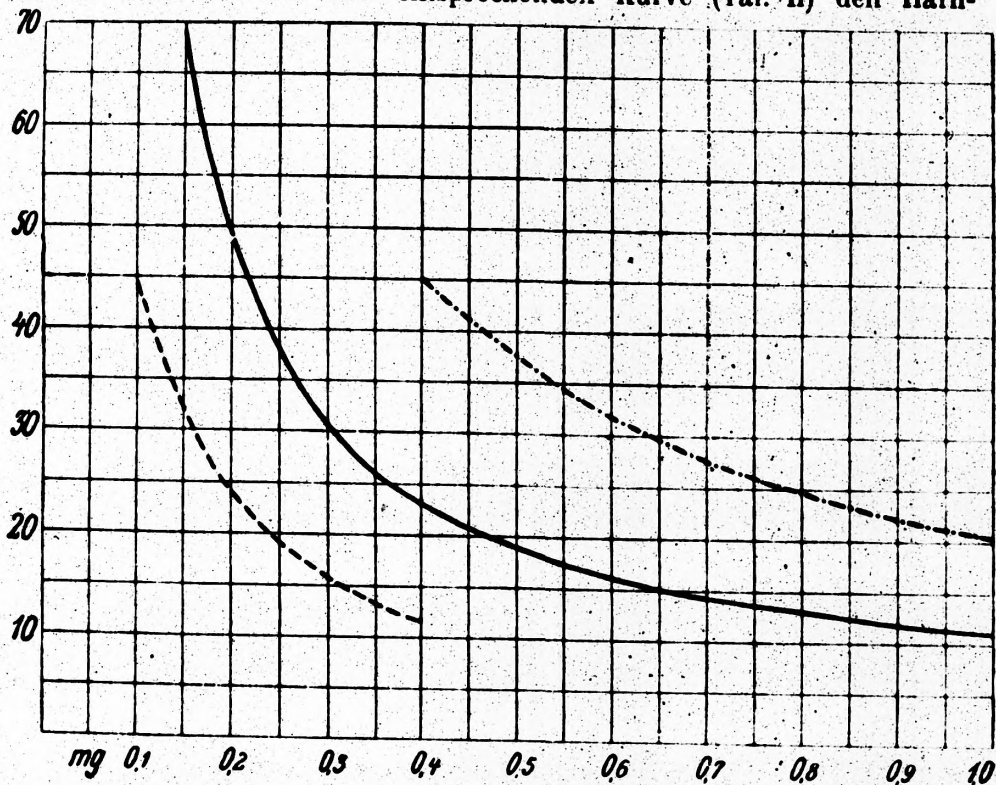
³⁾ Man löst genau 0,2 g Harnsäure in 60 ccm Wasser und 21 bis 22 ccm einer 0,4%igen Lithiumcarbonatlösung unter mehrmaligem Umschütteln während einer Stunde und füllt auf 200 ccm auf. Unsere Harnsäure war von Kahlbaum bezogen, wurde durch Umfällen gereinigt und durch Stickstoffbestimmung auf ihre Reinheit geprüft.

⁴⁾ 1 g Harnsäure wird durch Überschuß von Lithiumcarbonat (200 ccm 0,4%ige Lösung) gelöst, 40 ccm Formaldehydlösung zugefügt, geschüttelt und einige Minuten stehen gelassen, die klare Lösung durch 20 ccm Normal-essigsäure angesäuert und auf 1 Liter aufgefüllt. Die Lösung muß ganz klar bleiben. Am nächsten Tage wird gegen eine frische Harnsäurelösung titriert. Einem halben Kubikzentimeter der letzteren entsprechen gewöhnlich etwa 2,5 ccm der ersteren.

⁵⁾ Man kocht 100 g Natriumwolframat mit 80 ccm 85%iger Phosphorsäure und 750 ccm Wasser ein paar Stunden und füllt auf 1 Liter auf.

Verarbeitung von 10 ccm meist der Fall ist — annähernd in derselben Stärke wie die Vergleichslösung, so fügt man weitere 3 ccm Sodalösung zu und füllt auf 50 ccm auf. Nur wenn die Färbung viel stärker erscheint, verwendet man insgesamt 10 ccm Sodalösung und füllt auf 100 ccm auf.

Dann erfolgt die Farbmessung am Duboscq-Kolorimeter; eventuelle Trübungen der gefärbten Lösung beseitigt man vorher durch kurz dauerndes Zentrifugieren. Färbung und Messung sollen rasch, möglichst in $\frac{1}{4}$ Stunde, erfolgen, da die Farbstärke sich langsam ändert. Die Schichthöhe der Harnsäurestammllösung, auf die wir zum Vergleich einstellten, war 20 mm, bei Verwendung der Formalinharnsäurelösung 19 mm. Stellt man nun die zu untersuchende Lösung auf die gleiche Farbstärke ein, so ist, je größer die Schichthöhe, um so schwächer der Harnsäuregehalt. Nach dem Durchschnitt aus mehreren Messungen berechnet¹⁾ man oder besser liest man auf der entsprechenden Kurve (Taf. II) den Harn-



II. Kurven-Tafel zum Ablesen der Harnsäurewerte.

————— bei Auffüllung auf 50 ccm.
 - - - - - „ 100 „
 - · - · - „ 25 „

¹⁾ Die Berechnung geschieht nach der Formel $x = \frac{m_s}{m_x} \cdot s$, wo x der Harnsäuregehalt der untersuchten Lösung, s der der Standardlösung, m_x und m_s die dazu gehörigen Meßwerte sind. Beispiel $x = \frac{20}{25} \cdot \frac{1}{2} \text{ mg} = 0,4 \text{ mg}$. Bei Auffüllung auf 25 ist dieser Wert noch mit $\frac{1}{2}$, bei Auffüllung auf 100 mit 2 zu multiplizieren.

säurewert ab und berechnet aus dem Gewicht der verwandten Blutmenge den Prozentgehalt.

Prüfung der Methode und Tierblutuntersuchungen.

Zur Prüfung der Methode eignen sich Hammel- oder Pferdeserum, die so gut wie harnsäurefrei sind, mit Zusatz von Harnsäure. Die Resultate der zuletzt angestellten Versuche dieser Art sind in Tabelle I wiedergegeben. Es geht daraus hervor, daß die wiedergefundenen Werte durchschnittlich etwa 80% der wirklichen betragen, und zwar bewegen sie sich in

Tabelle I.

	Menge g	Zugesetzte Harnsäure mg	Gefundene Harnsäure mg	Wieder- gefunden %
Pferdeserum . .	15,2	1,725	1,439	83,4
Hammelserum .	10,0	0,403	0,324	80,4
„ . .	13,8	0,556	0,430	77,3
„ . .	10,3	0,477	0,390	81,8
„ . .	9,9	0,656	0,496	75,7

einer Fehlerbreite von etwa 8%, wovon ein Teil auf die Fehlerquellen bei Bereitung und Zusatz der Harnsäurelösungen kommt. Dies Ergebnis ist durchaus noch nicht ideal, aber praktisch ausreichend und wenn man die Geringfügigkeit der zu bestimmenden Harnsäuremengen und die Ergebnisse früherer Methoden in Betracht zieht, zufriedenstellend. Man kann den genügend regelmäßigen Fehler von 20% (jeder Untersucher bestimmt natürlich am besten seinen persönlichen Fehler) mit in Rechnung setzen und erhält dann durch Multiplikation der gefundenen Werte mit $\frac{5}{4}$ hinreichend genau den wirklichen Harnsäuregehalt. In den Tabellen sind die unkorrigierten Werte eingetragen.

Doppeluntersuchungen ergaben bei Verwendung gleicher Mengen nur geringe Differenzen. Größere Mengen als 10 ccm ergaben meist relativ etwas niedrigere Werte, kleinere Mengen als 10 ccm etwas ungenauere Resultate. Das Optimum der zu

untersuchenden Blut- bzw. Serummenge liegt also für die Methode etwa bei 10 ccm.

Tabelle 2 gibt die im Tierblut gefundenen Harnsäurewerte.

Tabelle II.

	Harnsäuregehalt
Hammelblut (vom Schlachthof)	0,010—0,015 ‰
Pferdeblut „ „	0,020 ‰
Hundeblut (aus der Vena jugularis)	0,005 ‰

Untersuchungen am Menschen.

Die Ergebnisse von mehr als 100 Blutuntersuchungen an 53 Patienten sind in Tabelle 3, 4 und 5 wiedergegeben. Ein Teil der Resultate, der mit der anfänglich unvollkommeneren Methodik gewonnen ist, wurde auf Grund von Vergleichsuntersuchungen umgerechnet, um alle Werte zusammenstellen zu können. Abgesehen davon wurde einige Male das Blut nicht frisch genug untersucht und entstanden dadurch Fehler, die in Zukunft zu vermeiden sind.¹⁾

Tabelle III.

	Diät	Zahl der		Harnsäuregehalt	
		Patienten	Unter- suchungen	‰	durch- schnittlich ‰
Normale	Milch ¹⁾	2	2	0,014—0,015	0,015
„	purinfrei	10	11	0,015—0,031 (1 mal 0,037?)	0,026
Echte Gicht	„	11	23	0,031—0,061	0,041
Atyp. Gicht	Gruppe 1 „ 2	11	17	0,031—0,050	} 0,037
		3	3	0,018—0,025	
Fragliche Fälle	„	11	12	0,015—0,051	0,033
Normale	gemischt	5	5	0,024—0,045	0,038

¹⁾ Eine der ersten Untersuchungen ergab den sonst nicht mehr beobachteten Wert von 0,037 ‰ bei einem purinfrei ernährten Normalen. Wahrscheinlich beruht dies Resultat auf einem Untersuchungsfehler; es ist jedoch in Tabelle 3 mit angeführt.

Nach den in der Tabelle wiedergegebenen Befunden enthält das Blut des normalen Menschen bei purinfreier Kost, ja selbst bei reiner Milchdiät, nachweisbare Harnsäuremengen. Mit dem Verlassen der früheren gegenteiligen Annahme befinden wir uns in Übereinstimmung mit den zuletzt vorangegangenen Untersuchungen, nämlich von Folin und Denis, Bass und Wiechowski, Frank, sowie Ehrmann und Wolff, von denen jedoch bisher insgesamt nur eine geringe Zahl von Untersuchungen als Beweis erbracht worden ist. Der Nachweis dieser Tatsache war ja schon theoretisch von der fortschreitenden chemischen Untersuchungsmethodik früher oder später zu erwarten; denn da der purinfrei ernährte normale Mensch Harnsäure im Urin ausscheidet, die sogenannte «endogene Harnsäure», mußte — von unwahrscheinlichen Erklärungsversuchen abgesehen — bei ihm auch eine «endogene Blutharnsäure» vorhanden sein.

Ob die früheren Anschauungen über die Blutharnsäure wenigstens insoweit noch Anerkennung verdienen, daß bei purinfreier Kost der Gichtiker gegenüber dem Normalen erhebliche quantitative Unterschiede aufweist, ist auch durch die genannten Untersucher noch nicht klar gestellt worden.¹⁾

Unsere Versuche, bei denen die purinfreie Diät mindestens 2—3 Tage, bei den Gichtikern teilweise wochen- und monatelang, eingehalten wurde, zeigen deutliche Unterschiede, aber nicht in so erheblichem Grade, wie dies nach den früheren Anschauungen zu erwarten gewesen wäre. Allerdings standen mir fast nur chronische, größtenteils seit langem anfallfreie Gichtkranke zur Verfügung; nur zwei Patienten, bei denen aber überhaupt nur ganz leichte Anfälle vorkamen, konnten in und nach einem solchen untersucht werden. (Die bei ihnen gefundenen Harnsäurewerte zählen übrigens nicht zu den höchsten.)

Der Durchschnitt der Blutharnsäurewerte bei den Normalen und bei den Gichtikern ergibt eine immerhin noch beträchtliche Differenz (0,026 : 0,041‰); der obere Wert der Nor-

¹⁾ Folin und Denis teilen Untersuchungen an Normalen, an 5 Gichtikern und 2 Leukämikern mit. Die Patienten waren jedoch meist nicht auf purinfreie Diät gesetzt.

malen (0,031‰) erreicht jedoch gerade noch den unteren der Gichtiker.

Die Harnsäurewerte der atypischen Gichtfälle liegen im allgemeinen in der Breite der echten Gicht, reichen aber nicht so hoch herauf; einige wenige atypische Gichtiker zeigen normalen Harnsäurespiegel, der niedrigste gehört einem Patienten an, der monatelang purinfrei gelebt hatte. — Zu den fraglichen Fällen sind nur solche gerechnet, die mit der Frage nach atypischer Gicht zur Untersuchung kamen, ohne jedoch deutliche objektive Zeichen dafür aufzuweisen.

Der Harnsäurespiegel des Blutes scheint auch bei manchen anderen als gichtischen Erkrankungen erhöht zu sein. Nähere Feststellungen darüber fehlen uns noch und sind eine interessante Aufgabe für weitere Untersuchungen mit der neuen Methodik. Wir fanden vermehrte Harnsäure bei einer chronischen gonorrhöischen Arthritis, ferner in mäßigem Grade (0,035‰) in einem Falle von Alveolar-Pyorrhoe, die ohnehin von manchen Seiten mit einer Harnsäurediathese in Zusammenhang gebracht wird. Dagegen fand sich in dem einzigen untersuchten Fall chronisch deformierender Arthritis der sehr niedrige Wert von 0,015‰. Eine Zusammenstellung unserer Fälle nach dem Lebensalter (Tabelle 4) zeigt ein Ansteigen der Blutharnsäure mit zunehmendem Alter bis zum 7. Jahrzehnt, dann wieder ein Absinken, jedoch ist dabei in Betracht zu ziehen, daß es sich teilweise um ausgesuchtes Material handelt, das jenseits des 30. Lebensjahres über-

Tabelle IV.

	Durchschnittlicher Blutharnsäurewert ‰
18—30 Jahre	0,030
31—40 „	0,033
41—50 „	0,038
51—60 „	0,039
61—70 „	0,035
Männer insgesamt	0,038
Frauen	0,030

wiegend aus Gichtikern besteht; ebenso ist der Vergleich zwischen Männern und Frauen, der für letztere einen niedrigeren Wert ergibt, nur mit Einschränkung möglich.

Auch bei purinhaltiger Ernährung lassen sich wahrscheinlich vergleichende Untersuchungen durchführen, wenn die Quantität der purinhaltigen Nahrungsmittel annähernd gleichmäßig festgesetzt wird. In gewissen Grenzen bedingt die Diät innerhalb kürzerer Zeit nicht einmal erhebliche Differenzen (Tabelle 5). Bleibt die Zusammensetzung der Nahrung jedoch ganz dem Zufall überlassen, so ergeben sich auch bei Normalen große Schwankungen. Bei monatelang fortgesetzter purinfreier Diät scheint bei Gichtikern manchmal der Harnsäurespiegel des Blutes dauernd herunterzugehen.

Tabelle V.

	Blutharnsäure bei		
	purinfreier Diät ‰	mäßigem Fleischgenuß ‰	gemischter Kost ‰
L., Echte Gicht	0,034	0,036	—
W., Atyp. Gicht, Diabetes . .	0,039	—	0,049
Normale	0,015—0,031	—	0,024—0,045

Von großem Interesse war es, mit der neuen Methode die Atophanwirkung auf die Blutharnsäure zu verfolgen. Wir konnten bereits 2 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der ersten Atophandosis, also kurz nach erfolgter Resorption eine beträchtliche Verminderung der Blutharnsäure feststellen (von 0,048 auf 0,037‰), die auf eine zweite Dosis nach weiteren 2 $\frac{1}{2}$ Stunden noch zugenommen hatte. Starke und (in 11 Fällen) absolut regelmäßige Abnahme der Blutharnsäure erzielten wir durch Verabreichung steigender großer Dosen innerhalb weniger Tage (etwa 40 Tabletten in 4—5 Tagen steigend von 4 auf 8—10 täglich). Während jedoch Bass und Frank von völligem Schwinden der Harnsäure bei Atophan sprechen, blieb für unsere Methode die Blutharnsäure stets quantitativ nachweisbar. Die Abnahme betrug durchschnittlich 50%. — Nach dem Aussetzen des Atophans stiegen die

Harnsäurewerte im Verlaufe einiger Zeit wieder etwa auf die alte Höhe an. Wahrscheinlich wird sich aber durch wiederholte derartige Atophankuren der Harnsäurespiegel dauernd herunterdrücken lassen. Längere Darreichung kleiner Dosen, 3—4 Tabletten täglich, zeigte sich weniger wirksam. Dagegen reichten kleine Dosen aus, um die Erhöhung des Harnsäurespiegels durch purinhaltige Kost zu beseitigen. Nicht immer, aber in einem Teil der Fälle ging Hand in Hand mit dem Abfallen der Blutharnsäure eine merkliche Besserung der klinischen Beschwerden.

Bei ca. 25 Untersuchungen haben wir gleichzeitig sowohl das Gesamtblut, als auch das Serum, meist auch die Blutkörperchen für sich, untersucht und dabei gefunden, daß sich die Harnsäure ziemlich gleichmäßig auf Serum und Blutkörperchen verteilt. Es überwiegt eher einmal der Harnsäuregehalt der Blutkörperchen als der des Serums.

Zusammenfassung.

Die kolorimetrische Methode von Folin wird so ausgearbeitet, daß sie es erlaubt, aus 10 ccm Blut oder Serum die Harnsäure quantitativ ohne Schwierigkeit und hinreichend genau zu bestimmen.

Mit dieser Methode vorgenommene Untersuchungen ergeben folgende Schlüsse:

1. Das normale Blut enthält bei purinfreier Kost regelmäßig Harnsäure in quantitativ nachweisbarer Menge. Der Wert dieser „endogenen Blutharnsäure“ beträgt 0,015—0,031 (durchschnittlich 0,026), korrigiert rund 0,02—0,04 (durchschnittlich 0,03) ‰.

2. Der «endogene Blutharnsäurewert» des Gichtikers beträgt 0,031—0,061 (0,041) korrigiert rund 0,04—0,075 (0,05) ‰, wahrscheinlich auch mehr.

3. Bei atypischer Gicht (Goldscheider) finden sich selten normale, in der Regel ähnliche Werte wie bei echter Gicht, 0,031—0,050 (0,037), korrigiert rund 0,04—0,06 (0,045) ‰.

4. Purinfreie Diät setzt gegenüber mäßig purinhaltiger die Blutharnsäure in kurzer Zeit nur wenig herab. Bei lange fortgesetzter Diät wird dagegen die Verminderung manchmal erheblich.

5. Atophan bewirkt regelmäßig erhebliche Verminderung der Blutharnsäure. Diese Verminderung fängt bald nach Beginn der Resorption an. Die bekannte Vermehrung der Harnsäure-Ausscheidung im Urin ist also jedenfalls durch eine Nierenwirkung des Atophans zu erklären. Der Abfall des Blutharnsäurespiegels ist am stärksten nach rasch verabfolgten großen Dosen und verschwindet nach dem Aussetzen des Mittels bald wieder. Wiederholung solcher Atophankuren scheint zu länger anhaltender Wirkung zu führen und wäre, wenn sich dies weiterhin bestätigt, therapeutisch zu empfehlen. — Kleinere Atophandosen können die harnsäurevermehrnde Wirkung purinhaltiger Kost aufheben. Auch dies ist therapeutisch durch Verordnung kleiner Atophandosen an Tagen laxerer Diät zu verwerten (vgl. a. Brugsch.).

6. Als wesentlichstes praktisches Ergebnis unserer Untersuchung betrachten wir die Feststellung der diagnostischen Verwertbarkeit der **quantitativen** Blutharnsäurebestimmung. Natürlich darf man nicht aus ihr allein die Diagnose der Gicht oder gichtischen Diathese stellen wollen. Vielmehr ist der Blutharnsäurewert nur als wertvolles diagnostisches Moment zu verwenden. — Bei der Wertabmessung therapeutischer Maßnahmen wird die Methode gute Dienste leisten, wie wir dies bereits am Beispiel des Atophans gezeigt haben.

Literatur.

1. Bass und Wiechowski, Über den Puringehalt des Blutes und seine Bestimmung, Wien. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 47.
2. Bass, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1913.
3. Bass, Experimenteller Beitrag zum Verständnis der Gichtpathologie, Zentralbl. f. inn. Med., 1913, Nr. 39.
4. Cervello, Das phosphorwolframsaure Natrium als Reagens auf Harnsäure und sonstige reduzierende Körper, Archiv f. exp. Path. und Pharm., Bd. 61, S. 434, 1909.

5. Ehrmann und Wolff, Untersuchungen am Blutserum von Gichtikern. Münchener med. Wochenschr., 1913, Nr. 38.
6. Feulgen, Zur Kenntnis des Purinstoffwechsels bei der chronischen Gicht, Inaug.-Diss. Berlin 1912.
7. Folin und Denis, On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as colour-reagents, The Journ. of Biol. Chem., Bd. 12, 1912, S. 239.
8. Folin und Macallum, A new method for the (colorimetric) determination of uric acid in urine, The Journ. of Biol. Chem., Bd. 13, 1912—13, S. 363.
9. Folin und Denis, A new (colorimetric) method for the Determination of uric acid in blood, *dass.*, S. 469.
10. Dieselben, On the colorimetric Determination of uric acid in urine, *dass.*, Bd. 14, 1913, S. 95.
11. Frank, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1913.
12. Gigli, Über eine Reaktion der Harnsäure und eine volumetrische Bestimmungsmethode derselben, Chem.-Zeitung, Bd. 21, S. 330, 1898.
13. Herzfeld, Nachweis von Harnsäure im Blutserum und in serösen Flüssigkeiten. Zentralbl. f. inn. Med. 1912. Nr. 26.
14. Oszacki, Über Enteiweißung und Reststickstoff-Bestimmung des Blutes und seröser Flüssigkeiten mittels Uranylacetats, Zeitschr. f. klin. Med., 1913.
15. Ders., Zur Verwertbarkeit der Uranylfällung für den Harnsäurenachweis im Blut, Deutsch. med. Wochenschr., 1913, Nr. 23.
16. Richaud und Bidot, Über eine neue Farbreaktion der Ferrosalze und einige Anwendungen dieser Reaktion, Nouveaux remèdes, 1909, Nr. 7.
17. Riegler, Eine kolorimetrische Bestimmungsmethode der Harnsäure, Zeitschrift f. anal. Chemie, 1912, S. 466.
18. Schittenhelm und Ullmann, Über den Nuclein-Stoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 12, 1913, S. 360.
19. Ziegler, Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung von Uraten im Blutserum, Münch. med. Wochenschr., 1913, Nr. 20.