

# Physikalisch-chemisches Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut.

Von

Dr. med. **F. Gudzent.**

(Aus der I. medizinischen Klinik der Universität in Berlin.

Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.)

(Der Redaktion zugegangen am 22. Oktober 1909.)

In der Gichtforschung ist den Fragen nach der Löslichkeit der Harnsäure und nach der Art ihrer Bindung im Blut besonderes Interesse entgegengebracht worden. Die gemachten Angaben sind aber untereinander so widerspruchsvoll und in bezug auf die angewandte Untersuchungsmethodik oft so anfechtbar, daß weitere Untersuchungen notwendig erschienen. Es ist das Verdienst von His und Paul,<sup>1)</sup> erkannt zu haben, daß zur Zeit nur von Experimentaluntersuchungen, die mit Hilfe der modernen physikalisch-chemischen Methoden durchgeführt werden und mit der Prüfung unter den einfachsten Verhältnissen zu beginnen haben, Klärung und Fortschritt zu erwarten ist.

Durch die in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeiten<sup>2-5)</sup> sind nun eine Reihe von Daten für das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in reinem Wasser gegeben worden: auf diesen Grundlagen ist dann eine Prüfung des Verhaltens im Blutserum erfolgt.

## I. Verhalten der Harnsäure.

Es soll zunächst die Löslichkeit der Harnsäure im Blutserum geprüft werden.

Das Serum ist ein Medium von komplizierter Zusammensetzung, bestehend aus gelösten eiweißartigen Substanzen und einer Reihe organischer Körper und anorganischer Säuren und

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, 1906, Bd. XXXI.

<sup>2)</sup> His und Paul, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.

<sup>3)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LIV, 1908.

<sup>4)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, 1909.

<sup>5)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, 1909.

Basen. Es ist klar, daß hier zunächst untersucht werden muß, welcherlei Beziehungen der Harnsäure zu jedem dieser im Serum befindlichen Körper bestehen.

Die Prüfung hat sich nun dadurch überaus erleichtern und exakter gestalten lassen, daß ich mir nach den Angaben von Adler<sup>1)</sup> ein künstliches Serum, eine sogenannte physiologisch-isotonische Lösung, herstellte, das folgende Zusammensetzung hat:

NaCl	=	0,59 ‰
KCl	=	0,04 ‰
CaCl <sub>2</sub>	=	0,04 ‰
MgCl <sub>2</sub>	=	0,025 ‰
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	=	0,0126 ‰
NaHCO <sub>3</sub>	=	0,351 ‰
Glukose	=	0,15 ‰

eventuell Gummi arabic. = 2,0 ‰

(Wegen der sonstigen Einzelheiten und der Technik der Darstellung wird auf die Originalarbeit von Adler verwiesen.)

In diesem Gemisch haben die Salzsäure, die Phosphorsäure und die Kohlensäure mit der Natrium-, der Kalium-, der Calcium- und der Magnesiumbase die entsprechenden Salze gebildet in ähnlichem Verhältnis wie im Blutserum; es hat die gleiche H- und OH-Ionenkonzentration wie das Blut und besitzt dessen Fähigkeit, diese Konzentration trotz Wachsens von Säure oder Base aufrecht zu erhalten und CO<sub>2</sub> in genügender Menge zu transportieren. Traubenzucker soll die organischen Stoffe, Gummi arabicum die Eiweißstoffe ersetzen.

Gibt man zu diesem künstlichen Serum Harnsäure, so muß sich diese gemäß ihrer Konzentration und ihrer Dissoziationskonstante mit den anderen Säuren in die vorhandenen Basen teilen und mit diesen Salze bilden. Die Größe der Reaktion, das Maß der Salzbildung also, läßt sich nun durch Rechnung ermitteln, da ja die Konzentrationen und die Dissoziationskonstanten der vorhandenen Säuren und Basen bekannt sind. Wegen der großen Zahl der reagierenden Bestandteile

<sup>1)</sup> Journ. of Americ. Assoc., 1908, Bd. II, 9, S. 752.

wird die Rechnung jedoch äußerst erschwert; sie läßt sich aber durch folgende Überlegung vereinfachen:

Die Salzsäure und die Phosphorsäure übertreffen die Harnsäure an Stärke<sup>1)</sup> so sehr, daß deren Basen von der Harnsäure in sicherlich nicht meßbarer Menge in Anspruch genommen werden.

Ein einfacher Löslichkeitsversuch<sup>2)</sup> mit Harnsäure in  $n/10$ -NaCl-Lösung und  $n/10$ - $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Lösung bestätigt diese theoretische Folgerung.

Löslichkeit der Harnsäure in reinem Wasser	=	0,0650 g pro l
» » » » $n/10$ -NaCl-Lösung	=	0,0649 » » »
» » » » $n/10$ - $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Lösung	=	0,0649 » » »

Die Löslichkeit der Harnsäure bleibt in beiden Medien unverändert. Daraus ist mit Sicherheit zu schließen, daß keinerlei meßbare Reaktionen stattgefunden haben.

Ganz anders dagegen wird sich das Verhalten der Harnsäure zur Kohlensäure gestalten.

Die Dissoziationskonstante der Harnsäure beträgt

$$\text{bei } 18^\circ 0,151 \times 10^{-5}, ^3)$$

$$\text{bei } 37^\circ 0,233 \times 10^{-5}, ^4)$$

die der Kohlensäure dagegen nur

$$\text{bei } 18^\circ 0,304 \times 10^{-6}. ^5)$$

Demnach ist die Harnsäure um etwa das 5fache stärker als die Kohlensäure. Da die Kohlensäure in diesem künstlichen Serum an die Natriumbase gebunden ist, ergibt sich folgende sehr einfache Frage:

Wie groß ist das Teilungsverhältnis der Natriumbase zwischen Harnsäure und Kohlensäure?

Nach einem bekannten Gesetz<sup>6)</sup> wird dieses gleich dem Verhältnis der Dissoziationsgrade bei der entsprechenden Verdünnung sein.

<sup>1)</sup> Das Maß der Stärke ist die Dissoziationskonstante, cf. Nernst, Theoret. Chemie, 1907, S. 521.

<sup>2)</sup> Nach derselben Methode, wie bei der Löslichkeitsbestimmung der Urate. cf. Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 157.

<sup>3)</sup> His und Paul, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.

<sup>4)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, 1909.

<sup>5)</sup> Nernst, Theoret. Chemie, 1907, S. 507.

<sup>6)</sup> Nernst, Theoretische Chemie, 1907, S. 514 ff.



(Es wird gerade dieser Wert gewählt, weil er für Wasser eine gesättigte Lösung darstellt, sein Dissoziationsgrad genau bekannt ist<sup>1)</sup> und weil er den Verhältnissen im Blut [2,5 mg pro 100 ccm Serum] nahe kommt.)

Es wird dann

$$1 - x = \frac{a_1}{a_1 + a_2} = 0,97$$

d. h. also, daß 97 % der hinzugekommenen Harnsäure von der Natriumbase mit Beschlag belegt sind.

Wie die Änderung des Wertes  $1 - x$  bei Änderung der Konzentration (C) der Harnsäure sein wird, ist eindeutig aus dem Ausdruck  $\frac{a_1}{a_1 + a_2}$  zu entnehmen.

Wird  $C_{C_5H_4N_4O_3}$  kleiner, so wächst bekanntlich  $a_1$  und infolgedessen  $1 - x$ ; d. h. also, daß die Salzbildung noch eine größere als 97 % wird. Wächst  $C_{C_5H_4N_4O_3}$ , so nimmt  $a_1$  ab und demnach auch der Wert  $1 - x$ ; d. h. also, daß die Salzbildung geringer als 97 % ausfallen wird.

Da nun aber  $a_1$  (0,095) so sehr viel größer als  $a_2$  (0,0027) ist, andererseits die Konzentration der Harnsäure im Organismus nur mäßigen Schwankungen unterliegt, wird, praktisch genommen, der berechnete Wert von 97 % der Wirklichkeit nahe kommen.

Wir kommen also zu dem Ergebnis, daß die Harnsäure als solche in künstlichem Serum, praktisch genommen, nicht beständig sein kann, sondern mit der Natriumbase (die andern Basen kommen praktisch nicht in Betracht) ein Salz bildet, und zwar nach früheren Feststellungen,<sup>2)</sup> das primäre Salz, also ein Mononatriumurat.

Experimentell läßt sich dieser Vorgang so veranschaulichen:

Fügt man zu dem künstlichen Serum Harnsäure in Substanz, so löst sich diese alsbald in großer Menge: bringt man

<sup>1)</sup> His und Paul, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, 1900.

<sup>2)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, S. 155.

die Flasche (Erlenmeyer-Kolben) fest verschlossen in den Thermostaten und läßt sie bewegen, so zerspringt sie nach einiger Zeit. Es hat sich ein Gas entwickelt, das nach seiner Reaktion als  $\text{CO}_2$  zu charakterisieren ist. Stellt man die Flasche offen hin, so fällt nach einiger Zeit aus der klaren Lösung eine Substanz aus, die sich mikroskopisch, krystallographisch<sup>1)</sup> und chemisch als Mononatriumurat erweist.

Die obigen zahlenmäßigen Ableitungen hatten zur Voraussetzung, daß der Partialdruck der  $\text{CO}_2$  in der Gasphase immer gleich ist dem in der Lösung; denn nur so vermag sich ein Gleichgewicht einzustellen; wird nun aber durch Entweichen der  $\text{CO}_2$ , was ja immer bei dem viel geringeren Druck der  $\text{CO}_2$  in der Luft eintritt, das Gleichgewicht gestört, so wird auch noch der letzte geringe Rest der Harnsäure in Salz umgewandelt werden müssen und, sofern nur genügend Harnsäure vorhanden ist, von dieser schließlich fast die gesamte  $\text{CO}_2$  unter Bildung von Mononatriumurat vertrieben werden müssen. Das entstandene Mononatriumurat, dessen Löslichkeit, wie später gezeigt wird, im Serum sehr gering ist, fällt nun über kurz oder lang aus seiner übersättigten Lösung aus. Dieser Vorgang läßt sich in einfacher Weise experimentell verifizieren:

In einen eigens hierzu konstruierten Apparat, der ein beständiges Schütteln seines Inhalts bei konstanter Temperatur unter luftdichtem Abschluß gestattet, fügte ich zu einer genau abgemessenen Menge des künstlichen Serums<sup>2)</sup> Harnsäure in fester Substanz in Überschuß, fing die sich bildende  $\text{CO}_2$  nach dem Verfahren von Fresenius<sup>3)</sup> in Natronkalkröhrchen auf und bestimmte die Menge durch Wägen.

### 1. Vorversuch mit einfacher $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung.

1,283 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 400 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst + 5 g Harnsäure in fester Substanz.

<sup>1)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 50.

<sup>2)</sup> Da  $\text{NaHCO}_3$  beim Durchleiten von Luft durch die Lösung  $\text{CO}_2$  unter Umwandlung in  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  abgibt, wurde in diesem Versuch  $\text{NaHCO}_3$  durch die entsprechende Menge  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ersetzt.

<sup>3)</sup> Fresenius, Quantitative chem. Analyse, I. Aufl., 19, S. 449.

Freigewordene  $\text{CO}_2 = 0,5215 \text{ g}$

Vorhandene  $\text{CO}_2 = 0,5326 \text{ g}$

Differenz = 0,0111 g

Es sind also rund 98% der Base von der Harnsäure in Anspruch genommen.

## 2. Versuch mit künstlichem Serum,

enthaltend 0,886 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; Zusatz von 5 g Harnsäure in fester Substanz.

Freigewordene  $\text{CO}_2 = 0,3600 \text{ g}$

Vorhandene  $\text{CO}_2 = 0,3678 \text{ g}$

Differenz = 0,0322 g

Es sind also durch die Harnsäure von der Base in Anspruch genommen rund 98%.

Experiment und Voraussetzung stehen also in guter Übereinstimmung. Durch den Vorversuch ist gleichzeitig dargetan, daß es, praktisch genommen, nur die  $\text{CO}_2$  ist, mit der die Harnsäure sich in die Base teilt und mit dieser Salz bildet.

Da nach den obigen Zahlen fast sämtliche  $\text{CO}_2$  aus ihrer Verbindung mit Na durch im Überschuß zugegebene Harnsäure verdrängt wird, ergibt sich, daß die in 1 l Serum vorhandene Basenmenge genügen würde, um bis zu 7 g Harnsäure in Mononatriumurat umzuwandeln.

Das Verhalten der Harnsäure zu den Elektrolyten im künstlichen Serum ist nunmehr eindeutig klar gestellt. Wir gehen einen Schritt weiter, indem wir uns die Frage vorlegen, ob wir im natürlichen Blutserum ein gleiches Verhalten zu erwarten haben.

Theoretische Erwägungen<sup>1)</sup> und der Nachweis von Brugsch,<sup>2)</sup> daß es eine organische Bindung der Harnsäure im Blute nicht gibt, lassen ein gleiches Verhalten im Blutserum und auch im Blut sehr wohl erwarten. Immerhin ist durchaus die Möglichkeit gegeben, daß die Nichtelektrolyte, die mancherlei bekannten und

<sup>1)</sup> Siehe insbesondere Höber, Physik. Chemie der Zelle und Gewebe, 2. Aufl., 1906, S. 156.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. VI.

noch unbekanntem organischen und eiweißartigen Bestandteile doch irgend welche Beziehungen zur Harnsäure haben könnten.

Von den beiden hauptsächlichsten Nichtelektrolyten, dem Traubenzucker und dem Harnstoff,<sup>1)</sup> konnte ich durch Leitfähigkeitsbestimmungen<sup>2)</sup> der Harnsäure in Harnstoff- und Traubenzuckerlösungen feststellen, daß sie auf die Löslichkeit der Harnsäure keinerlei Einfluß ausüben. Über das Verhalten aller anderen Stoffe kann nichts vorausgesagt werden. Hier entscheidet nur das Experiment, indem man das Verhalten der Harnsäure im natürlichen Serum und im Blut prüft. Ein vorläufiger Versuch zeigt nun sofort, daß im natürlichen Serum und im Blut sich gleiche Vorgänge abspielen wie im künstlichen Serum. Fügt man nämlich zu Serum oder Blut Harnsäure, so wird auch hier Kohlensäure frei und auch hier fällt nach einer gewissen Zeit eine Substanz aus, die sich als Mononatriumurat erweist. Der direkte Beweis, daß es sich wirklich um Mononatriumurat handelt, war mikroskopisch (die bekannten Nadeln) und vor allem krystallographisch<sup>3)</sup> mit hinreichender Sicherheit zu erbringen. Eine chemische Analyse läßt sich wegen der starken Verunreinigung der Urate mit Serumbestandteilen und Farbstoffen nicht mit der notwendigen Exaktheit durchführen. Also auch im Serum und im Blut neutralisiert sich die Harnsäure zu Mononatriumurat. Mit dieser allgemeinen Erkenntnis ist jedoch noch nicht entschieden, daß nicht trotzdem noch andere Reaktionen nebenhergehen.

Wir können hier nur weiterkommen, wenn wir uns die Frage nach dem Verhalten des von der Harnsäure gebildeten Salzes, des Mononatriumurats, vorlegen.

---

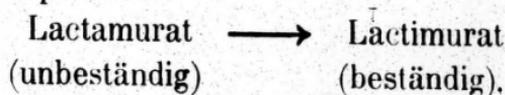
<sup>1)</sup> Für Harnstoff ist der Nachweis schon durch His und Paul geliefert und Riedels Angabe einer Harnsäure-Harnstoffverbindung widerlegt.

<sup>2)</sup> Es wurde die spezifische Leitfähigkeit der Harnsäure bei 37° bestimmt (Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 27), die unverändert blieb. Es ist dabei zu beachten, daß Harnstoff in Lösung nach längerer Zeit sich zu zersetzen beginnt.

<sup>3)</sup> Die Nadeln löschen im Gegensatz zu Ammoniumurat das polarisierte Licht in einem bestimmten Winkel aus. (Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 50.)

## II. Verhalten des Mononatriumurats.

Durch frühere Untersuchungen<sup>1)</sup> war festgestellt worden, daß die Harnsäure zwei Reihen primärer Salze bildet, welche sich einzig und allein durch ihre Löslichkeit unterscheiden und demnach als isomer zu bezeichnen waren. Die erste Reihe (a-Salze) ist unbeständig und geht vom Moment ihrer Entstehung in wässriger Lösung über in die beständige Reihe (b-Salze). Der Vorgang wird gedeutet als eine intramolekulare Umlagerung, entsprechend den 2 tautomeren Formen der Harnsäure, wonach die a-Salze der Lactamform, die b-Salze der Lactimform entsprechen.



Von den weiteren ermittelten Daten interessiert hier hauptsächlich die Löslichkeit des Mononatriumurats in Wasser: Es löst sich bei 37°

a-Form im Liter 2,1300 g

b-Form „ „ 1,4085 g

Diese Zahlen gestatten nun, das physikalisch-chemische Verhalten, insbesondere also die Löslichkeit des Mononatriumurats im künstlichen Serum rein theoretisch-mathematisch zu bestimmen. Wird Mononatriumurat in das künstliche Serum gebracht, so findet es dort Elektrolyte, die mit ihm gemeinsam das gleiche Na-Ion besitzen. Das hat zur Folge, daß die Löslichkeit des Mononatriumurats gegenüber dem Wasser hier viel geringer ausfallen wird. Die Löslichkeitserniedrigung wird bestimmt durch folgendes von Nernst<sup>2)</sup> abgeleitete Löslichkeitsgesetz:

$$m = -\frac{x}{2\alpha} + \sqrt{m_0^2 \left(\frac{\alpha_0}{\alpha}\right)^2 + \frac{x^2}{4\alpha^2}}$$

wo m die Löslichkeit des festen Elektrolyten bei Gegenwart eines zweiten Elektrolyten, x die Konzentration von dessen freien Ionen,  $\alpha$  der dazu gehörige Dissoziationsgrad,  $m_0$  die Löslichkeit des festen Elektrolyten in reinem Wasser und  $\alpha_0$  den dazu gehörigen Dissoziationsgrad bedeutet.

<sup>1)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LIV, S. 150, und Bd. LX, S. 38.

<sup>2)</sup> Nernst, Theoretische Chemie, 5. Aufl., 1907, S. 530.

Es ist nun im künstlichem Serum:

$$x = 0,119, \alpha = 0,832^1)$$

In reinem Wasser ist:

$$\text{Lactamform } m_0 = 0,01010, \alpha_0 = 0,930^2)$$

$$\text{Lactimform } m_0 = 0,00676, \alpha_0 = 0,933$$

So berechnet sich:

	Löslichkeitserniedrigung	In 100 ccm Serum löst sich also
Lactamform . . .	91,35 %	18,4 mg
Lactimform . . .	94,1 %	8,3 »
		} 220 %

Die Löslichkeitserniedrigung ist also eine ganz gewaltige und insofern von besonderer Bedeutung, als durch sie gemäß dem Löslichkeitsgesetz die Differenz in der Löslichkeit der beiden Urate noch größer wie im Wasser wird; das unbeständige Mononatriumurat ist im künstlichen Serum um rund 220% löslicher als das durch Umlagerung entstehende, aber beständige Mononatriumurat.

Experimentell ist nun darzutun,

1. daß die Umlagerung der beiden Formen der Urate sich auch im künstlichen Serum vollzieht,

2. daß der berechnete Löslichkeitswert für die stabile Form stimmt.<sup>3)</sup>

### 1. Umwandlungsversuch.<sup>4)</sup>

Zu künstlichem Serum wird Mononatriumurat Nr. 11 im Überschuß gegeben, ein Präparat, das ein Mischprodukt beider isomeren Formen darstellt und dessen molekulare Konzentration ( $m_0$ ) im Wasser = 0,00715 ist.

<sup>1)</sup> Diese Werte lassen sich nach bekannten Gesetzen leicht berechnen, da wir ja die Mengen der in Frage kommenden Elektrolyte kennen.

<sup>2)</sup> Gudzent, Diese Zeitschrift, Bd. LX. S. 66.

<sup>3)</sup> Für die unstabile Form läßt sich hier, wie schon früher im Wasser (Diese Zeitschrift, Bd. LX, S. 65) der direkte Beweis deswegen nicht erbringen, weil es nicht gelingt, sie rein darzustellen.

<sup>4)</sup> Unter genau denselben Bedingungen, wie in dieser Zeitschrift, Bd. LX. S. 45.

Seine molekulare Konzentration im künstlichen Serum  
 ist berechnet = 0,00051 oder 0,110 g in 1000 ccm  
 experimentell gefunden = 0,120 g > 1000 »

Nach 48 Stunden Schütteldauer wird gefunden 0,100 g  
 in 1000 ccm. Die Abnahme der Löslichkeit hat also etwa 16%  
 betragen.

Ein Kontrollversuch mit einem umgewandelten Mononatriumurat Nr. 12  $\beta$  (b-Salz) ergab keine Abnahme.

## 2. Löslichkeitsversuch.

Zu künstlichem Serum wird ein umgewandeltes Mononatriumurat (b-Salz) im Überschuß gegeben.

Als Mittelwert verschiedener Löslichkeitsversuche ergab sich  
 7,1 mg zu 100 ccm

berechnet war 8,3 » » 100 »

Es hat also experimentell festgestellt werden können, daß auch im künstlichen Serum die a-Form des Mononatriumurats in die b-Form übergeht, und daß die berechneten Löslichkeitswerte mit den experimentell gefundenen sich in guter Übereinstimmung befinden.

Nunmehr sind wir in der Lage, die Frage zu entscheiden, ob neben der Salzbildung im natürlichen Serum und Blut noch andere Reaktionen der Harnsäure vor sich gehen.

Das Experiment, von dem hier allein Aufschluß zu erwarten ist, gestaltet sich äußerst einfach und ist durchaus eindeutig:

Ich fügte zu harnsäurefreiem natürlichen Serum (Pferdeblutserum) Mononatriumurat der beständigen Lactiform im Überschuß und bestimmte nun dessen Löslichkeit bei 37°. Zweierlei war zu erwarten: Geht das Harnsäureanion mit irgend einer der im Serum befindlichen Bestandteile irgend eine Verbindung ein, so wird das Lösungsgleichgewicht des Mononatriumurats gestört werden und infolgedessen sich im natürlichen Serum mehr Harnsäure lösen als im künstlichen Serum; finden keinerlei andere Verbindungen als die salzartige statt, so muß die Löslichkeit dieses Mononatriumurats hier die gleiche sein als im künstlichen Serum.

Die Löslichkeit wurde so festgestellt, daß das Serum mit dem im Überschuß zugegebenen Mononatriumurat von  $\frac{1}{4}$  Stunde bis zu 12 Stunden in einem gut verschlossenen Erlenmeyer-Kolben in dem mehrfach beschriebenen Thermostaten bei konstanter Temperatur in dauernder schüttelnder Bewegung gehalten wurde, dann schnell filtriert, und nun die Harnsäuremenge nach Hopkins-Wörner und in anderen Versuchen nach Krüger-Schmidt bestimmt. Nach übereinstimmendem Urteil aller Autoren, die Harnsäurebestimmungen im Blut gemacht haben, gelingt es aber meist nur ca. 80% der wirklich vorhandenen Harnsäure wiederzufinden, oft noch weniger, falls es sich um sehr kleine Mengen handelt. Um vor Täuschungen sicher zu sein, müssen also hier, wo es sich um sehr kleine Mengen handelt, die gefundenen Werte um reichlich 30% höher angesetzt werden, weil ja ein größerer als der berechnete Wert von entscheidender Bedeutung ist.

Ich fand nun aus 6 Bestimmungen

im Durchschnitt		5 mg in 100 ccm
Unter Hinzuziehung von etwa 30%		
Verlust sind also gelöst	7,1	» » 100 »
im künstlichen Serum sind gefunden	7,1	» » 100 »
nach der Berechnung sollen sein	8,3	» » 100 »

Die Löslichkeit des Mononatriumurats im Blute ist also in guter Übereinstimmung die gleiche, wie im künstlichen Serum; die Verbindung, die die Harnsäure im Blute eingeht, kann demnach nur eine salzartige, nämlich Mononatriumurat sein.

Durch Dialysiersversuche in Anlehnung an die Methodik von Michaelis und Rona<sup>1)</sup> (Kompensationsmethode) vermochte ich dieses Ergebnis nicht nur zu bestätigen, sondern auch den direkten Beweis zu erbringen, daß im Blute auch keine eiweißartige, dem Nachweis durch die üblichen Methoden der Harnsäurebestimmung sich entziehende Verbindung der Harnsäure vorhanden ist, wie Brugsch<sup>2)</sup> schon früher auf anderem Wege hat erweisen können.

Nach dem Vorbilde von Michaelis und Rona benutzte ich als Dialysierschlauch Fischblasen.<sup>3)</sup> Ein Versuch ergab, daß Harnsäure ausgezeichnet dialysiert. In die Fischblase kamen

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XIV, S. 476.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therap., Bd. VI.

<sup>3)</sup> Leider waren auch von der besten Sorte mindestens 50% undicht.

etwa 200 ccm natürliches Pferdeblutserum, in das Dialysiergefäß künstliches Serum, so daß in beiden Medien annähernd dieselben Konzentrationen und Aciditätsverhältnisse bestanden. Die Harnsäurekonzentration war zu beiden Seiten der Fischblase die gleiche, nämlich 8 mg pro 100 ccm. Nach 8stündigem Dialysieren im Brutschrank bei 37° konnte nun in der Außenflüssigkeit, im künstlichen eiweißfreien Serum also, keine Abnahme der Harnsäurekonzentration festgestellt werden, die eintreten muß, wenn im natürlichen Serum außer der salzartigen noch eine andere Bindung der Harnsäure möglich ist.

Diese Versuchsanordnung gestattete auch die Benutzung von Menschenblut (einmal mein eigenes, ein andermal das eines gesunden Kollegen), das sich ebenso verhielt wie Pferdeblut und Pferdeblutserum.

Somit ist der Nachweis erbracht, daß die Harnsäure als solche im Blut gar nicht bestehen kann, sondern ein Mononatriumurat bildet und nur in dieser Form im Blute vorhanden ist. (Die Kalium-, Calcium- und Magnesiumbase kommen, wie auf S. 459 ausgeführt, praktisch nicht in Betracht.) Das physikalisch-chemische Verhalten der Harnsäure im Blut wird also nicht gegeben durch die Gesetzmäßigkeiten der Harnsäure, sondern durch die Gesetzmäßigkeiten, welche für ihre Salze, also für das Mononatriumurat, gelten.

Auf Grund dieser neuen Erkenntnis ist es nun möglich, eine Erklärung für die so verschiedenartigen Angaben über die Löslichkeit der Harnsäure im Blut (die Werte schwanken zwischen 0,278—0,01 g pro Liter Serum), wie sie zuerst von G. Klemperer,<sup>1)</sup> dann von Trenkner,<sup>2)</sup> v. Noorden,<sup>3)</sup> Taylor<sup>4)</sup> veröffentlicht sind, zu geben.

Alle diese Untersucher begingen zunächst einen grundsätzlichen Irrtum darin, daß sie glaubten, die Löslichkeit

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1895, Bd. XXI, S. 655.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. i. Med., 45.

<sup>3)</sup> Handb. d. Pathol. d. Stoffwechs., 1906, Bd. II, S. 163.

<sup>4)</sup> Journ. of biol. Chem., 1906, Bd. I, S. 177.

der Harnsäure zu bestimmen, wenn sie reine Harnsäure zu Blutserum fügten. In Wirklichkeit haben sie die jeweilige Konzentration des gebildeten Mononatriumurats bestimmt. Nun ist es eine allbekannte Tatsache, daß die harnsauren Salze bei ihrer Entstehung sehr zur Bildung übersättigter Lösungen neigen und erst allmählich sich durch Auskrystallisieren in ihr Lösungsgleichgewicht einstellen. Je nach der Zeit, zu welcher die genannten Untersucher also die Menge der in Lösung befindlichen Harnsäure bestimmten, erhielten sie höhere und geringere Werte. Ich habe, diesem Gedankengang folgend, die Versuche zuerst am künstlichen, dann am natürlichen Serum wiederholt und in der Tat eine solche nur von der Zeitdauer des Versuchs abhängige Löslichkeitsabnahme feststellen können.

Etwa 600 ccm Serum (natürliches und künstliches), dem feste Harnsäure im Überschuß zugesetzt war, wurden im Thermostaten bei 37° in fortdauernd schüttelnder Bewegung durch einen Rührer gehalten und dann in den angegebenen Zeiten Proben entnommen.

Künstliches Serum	In 100 ccm	Blutserum
Nach 1/2 Stunde = 0,23 g		Nach 1 Stunde = 0,23 g
» 2 Stunden = 0,21 »		» 2 Stunden = 0,21 »
» 22 » = 0,14 »		» 8 » = 0,18 »
		» 22 » = 0,09 »

Mit diesem Nachweis verlieren die bisher angegebenen Zahlen ihren Wert: mit ihm fällt auch, was ich schon hier hervorheben muß, die Grundlage zusammen, auf der Brugsch<sup>1)</sup> in seinen Arbeiten über die Gicht seine Behauptung aufgebaut hat, daß das Gichtikerblut nicht im entferntesten eine gesättigte Harnsäurelösung darstellt. Auch die verschiedenen Ansichten über die Art der Bindung, in welcher die Harnsäure im Blute kreist, werden nunmehr fallen gelassen werden müssen. Minkowskis<sup>2)</sup> Vermutung, daß die Harnsäure an Nucleinsäure gebunden im Blut kreist, ist ja bereits durch Brugsch<sup>1)</sup> widerlegt; Brugschs Annahme jedoch, daß

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. V u. VI.

<sup>2)</sup> Die Gicht. Wien 1903, bei Hölder.

die Harnsäure als Hemiurat gelöst sei, ist rein hypothetisch und entbehrt jeder Grundlage.

Schließlich sei noch bemerkt, daß die Anschauung Taylors<sup>1)</sup> von einer Komplexverbindung der Harnsäure im Blut sich schon dessentwegen erledigt, weil er sich einmal mit seiner Behauptung, daß die Harnsäure im Blut die schwächste Säure sei, irrt, die Kohlensäure ist etwa 5 mal schwächer, und dann seine Beobachtung, daß ein Zusatz von Harnsäure die Leitfähigkeit des Blutes nicht erhöht, falsch deutet. Es ist nämlich direkt zu erwarten, daß die Leitfähigkeit sich nicht wesentlich ändert, wenn man Harnsäure dem Blut zusetzt. Die Leitfähigkeit hängt ja ab von der Konzentration und der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen; die erstere erfährt nun überhaupt keine Änderung, weil an Stelle des Kohlensäureanions das Harnsäureanion tritt, und die Differenz in der letzteren kann wieder durch die im Blut physikalisch gelöst bleibende Kohlensäure ausgeglichen werden.

#### **Das Verhalten des Mononatriumurats bei pathologischen Zuständen des Körpers.**

Der physikalisch-chemische Standpunkt führt zu zwei praktisch wichtigen Fragen:

1. Wie ist das Verhalten des Mononatriumurats bei pathologischen Zuständen?
2. Wie erklärt sich das Ausfallen von Mononatriumurat in die Gewebe, speziell in die Knorpelsubstanz?

Es hat gezeigt werden können, daß das Mononatriumurat in 2 Formen auftritt, die sich durch ihre Löslichkeit unterscheiden. Von der sich zuerst bildenden unbeständigen Form sind in 100 ccm Blutserum 18,3 mg, von der durch Umlagerung entstehenden beständigen Form dagegen nur 8,3 mg löslich. Die Umlagerung, die sich hier vollzieht, ist unter den gegebenen Bedingungen ein notwendiger Vorgang und ihr Maß im wesentlichen abhängig von der Zeit. Es erhebt sich nun die Frage, ob dieselben Vorgänge auch im Organismus, im Blute, sich

<sup>1)</sup> Journ. of biol. Chem., 1906, Bd. I, S. 177.

vollziehen. Ich habe schon in dem ersten Teil meiner Ausführungen zeigen können, wie Vorgänge, die theoretisch abgeleitet werden konnten, sich experimentell nicht nur im künstlichen, sondern auch im natürlichen Blutserum haben verifizieren lassen. Da nun zunächst keinerlei Bedingungen bekannt sind, die im Organismus auf die Bildung und das weitere Verhalten des Mononatriumurats andersartiger einwirken könnten als im Experiment, so kann auch hier ein gleiches Verhalten wie im reinen Wasser erwartet werden.

Das Experiment im künstlichen Serum vermag nun in der Tat zu bestätigen, daß der Vorgang der Umlagerung aus der unstabilen Form in die stabile sich vollzieht.<sup>1)</sup>

Im natürlichen Blut und seinem Serum ist freilich die Prüfung dadurch erschwert, daß bei den geringen Mengen die bisherigen Methoden der Harnsäurebestimmungen versagen und andererseits bei der Temperatur von 37° trotz Zusatz von Thymol oder Toluol sehr bald Fäulnis auftritt. Diese Schwierigkeit zu überwinden, ist nun nicht völlig gelungen, und wir können daher nicht mit Sicherheit angeben, ob die Umsetzung des Natriumurats ebenso und mit der gleichen Geschwindigkeit sich vollzieht. Es ist aber mit der größten Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das längere Zeit zirkulierende Salz<sup>2)</sup> nicht dauernd in seiner unbeständigen Form vorhanden ist, sondern in die beständige übergeht; deren Löslichkeitswert muß demnach da, wo diese Bedingung gegeben ist, einzig maßgebend sein.

Der Zustand der dauernden Zurückhaltung von Mononatriumurat im Blut ist ja nun das ausgesprochenste Symptom

<sup>1)</sup> cfr. S. 465.

<sup>2)</sup> Der Ausdruck «zirkulierendes Salz» ist nicht ganz präzise. In der starken Verdünnung nämlich, in welcher ein harnsaurer Salz im Blute vorhanden ist, ist es nahezu völlig dissoziiert, in seine Ionen gespalten. Es kreisen also im Blute Na-Ionen und  $C_5H_3N_4O_3$ -Ionen und nur ein ganz geringer Bruchteil undissoziierte Uratmoleküle. Da aber die für das Urat geltenden Gesetzmäßigkeiten durch diesen Vorgang in keiner Weise geändert werden, kann man des bequemeren Verständnisses halber den Ausdruck «zirkulierendes Salz» beibehalten.

der Gicht. Hier also sind die Bedingungen für die Bildung der stabilen Laktimform erfüllt. Danach läßt sich prüfen, ob im Blute des Gichtkranken die physikalischen Bedingungen zum Ausfall harnsaurer Salze gegeben sind.

Über die Harnsäuremenge im Gichtblut liegen ja zahlreiche genaue Bestimmungen, insbesondere von Magnus-Levy<sup>1)</sup> vor. Sie erlauben nunmehr zu prüfen, ob das Blut des Gichtkranken eine ungesättigte, eine gesättigte oder endlich eine übersättigte Lösung darstellt, aus welcher festes Salz über kurz oder lang ausfallen muß.

Brugsch hat in seinen Arbeiten die Möglichkeit eines Übersättigungszustandes in schärfster Weise zurückgewiesen. Es wurde schon oben gezeigt, daß die Werte, auf die er sich stützte, infolge grundsätzlichen Irrtums der Beweiskraft entbehren.

Umstehende Tabelle, in der die beim Gichtiker gefundenen Harnsäuremengen zusammengestellt sind, wird nun eine Entscheidung auf direktem Wege gestatten.

Diese Tabelle ergibt die interessante Tatsache, daß bei den 39 Untersuchungen in 28 Fällen der Löslichkeitswert der stabilen Form von 8 mg pro 100 ccm Blutserum überschritten, in 2 Fällen genau erreicht und in 9 Fällen fast erreicht ist. Da nun durch die angewandte Untersuchungsmethodik bestenfalls etwa 90—95% der wirklich vorhandenen Harnsäure nachgewiesen werden kann,<sup>2)</sup> können wir ruhig sagen, daß so gut wie in allen Fällen der Löslichkeitswert von 8 mg mehr weniger überschritten ist.

Bei der Gicht müssen wir ja nun nach meinen früheren Erörterungen das Mononatriumurat in seiner größten Masse in seiner stabilen Form erwarten. Daraus resultiert notwendigerweise der Schluß, daß das Gichtikerblut in der Tat zu gewissen Zeiten eine übersättigte Harnsäurelösung darstellt.

Daraus ergibt sich jetzt ganz ungezwungen die Möglichkeit eines Uratausfalles in die Körpergewebe.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. klin. Med., 1899, Bd. XXXVI.

<sup>2)</sup> Bei so geringen Werten dürfte der Verlust noch größer sein.

In 100 ccm Blutserum waren Milligramme Mononatriumurat  
(umgerechnet aus den auf Harnsäure und 100 ccm Blut angegebenen Zahlen).

Nr.	im Anfall	im Intervall	Untersucher
1	9,7	17,4	Magnus-Levy
2	10,3	14,9	»
3	7,5	9,7	»
4	11,4	8,7	»
5	8,4	10,8	»
6	10,5	10,3	»
7	7,8	11,4	»
8	8,1	9,0	»
9	8,3	—	»
10	6,2	11,7	»
11	19,6	13,6	»
12	6,6	10,3	»
13	6,0	4,3	»
14	—	14,0	»
15	10,2	—	»
16	7,1	8,3	»
17	7,8	7,8	»
18	18,9	—	»
19	—	8,3	»
20	13,7	—	G. Klemperer
21	18,1	—	»
22	18,8	—	»
23	8,3	—	Brugsch und Schittenhelm
24	6,2	—	»
25	—	6,2	»

Interessant ist es nun, die beim purinfrei ernährten Gichtiker gefundenen Werte mit den vorigen zu vergleichen:

In 100 ccm Blutserum sind nach Brugsch<sup>1)</sup> Milligramme  
Mononatriumurat gefunden:

1. 6,2.	2. 8,3.	3. 6,2.	4. 6,2.	5. 6,2.
6. 6,2.	7. 8,3.	8. 6,2.	9. 6,2.	10. 10,3.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. experim. Path. u. Therap., Bd. IV.

In den 10 Fällen ist siebenmal weniger als die zur Sättigung nötige Mindestmenge gefunden worden: zweimal ist diese gerade erreicht und nur einmal mäßig überschritten. Im allgemeinen stellt also das Blut des purinfrei ernährten Gichtikers keine gesättigte Harnsäurelösung dar; freilich ist die Zahl der Bestimmungen noch gering, und vor allem fehlen sie noch für diejenigen Fälle, wo auch bei purinfreier Kost akute Gichtanfälle sich einstellen.

Von diesen Gesichtspunkten muß auch die alte Streitfrage angefaßt werden, ob die Harnsäure im Blute sich vor dem Anfall häuft. In den 14 Untersuchungen von Magnus-Levy ist in der Tat im Intervall neunmal der Wert erheblich größer als im Anfall, zweimal gleich groß und nur dreimal kleiner gefunden worden; die alte Ansicht Garrods, die Harnsäure häufe sich im Blute vor dem Anfall, gewinnt damit sehr an Berechtigung.

In die Frage, warum bei jenen Zuständen, die, wie Röntgenbestrahlung, Pneumonie usw., mit Urikämie einhergehen, bisher Ablagerungen von Uraten nicht beobachtet sind, führen unsere Betrachtungen ein neues Moment ein: dasjenige der Zeit. Es ist ja zum Übergang des Mononatriumurats aus der leichter löslichen in die schwerer lösliche Form eine gewisse, nach Umständen nicht unbeträchtliche Zeit erforderlich. Wenn nun bei ungehinderter Ausscheidung durch die Nieren das jeweiligen entstandene Urat so rasch ausgeschieden wird, daß die zur völligen Umwandlung nötige Zeit nicht erreicht wird, dann kreist dieser Vorstellung gemäß im Blut ein Gemenge beider Salze, dessen Löslichkeit zwischen 8 und 18 mg pro 100 ccm Serum liegt, und das auch dann die Löslichkeitsgrenze noch nicht überschreitet, wenn der Gehalt über 8 mg hinausgeht.

Auch bei Leukämie ist die Ausscheidung durch die Nieren nicht verzögert und die Bedingung für den völligen Übergang des Mononatriumurats in die stabile Form an sich nicht gegeben. Hier kann ein Ausfallen von Urat offenbar nur dann stattfinden, wenn jener zwischen 8 und 18 mg liegende Wert überschritten wird. Gerade bei Leukämie aber sind solch hohe Werte gefunden, so von G. Klemperer 20,5,<sup>1)</sup> von Magnus-

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1895, S. 655.

Levy<sup>1)</sup> sogar 46,5 mg (auf Mononatriumurat und auf 100 ccm Serum umgerechnet).

Danach ist die Bildung harnsaurer Ablagerungen bei dieser Krankheit trotz ungehinderter Ausscheidung schon verständlich; bisher sind 8 Fälle von Gicht im Verlaufe der Leukämie schon beschrieben worden.

Die Behauptung von Brugsch,<sup>2)</sup> daß «zunächst hauptsächlich die Purinbasen im Blute bei Leukämie als die Ursachen bei der Verhinderung des Ausfalls von Uraten anzusehen sind», verliert also schon jetzt an Wahrscheinlichkeit. Durch den späteren Nachweis, daß die experimentellen Untersuchungen, auf die Brugsch diese Ansicht gegründet hat, fehlerhaft sind, glaube ich seine Anschauung endgültig zurückweisen zu können.

Durch den Nachweis, daß das Blut unter gewissen Umständen mit Harnsäure oder richtiger mit Mononatriumurat übersättigt sein kann, ist eine mögliche Erklärung für das Ausfallen von Urat in die Gewebe gegeben. Damit ist jedoch die Bevorzugung einzelner Gewebe, besonders des Knorpels, noch nicht erklärt.

Rein physikalisch können mehrere Momente, wie Kälte-wirkung, Stagnation der Säfte infolge mangelnder Zirkulation als auslösende Ursache des Gichtanfalles sehr wohl verstanden werden. Dem Knorpel ist nun aber von Almagia,<sup>3)</sup> Brugsch und Citron<sup>4)</sup> noch eine besondere Affinität für Harnsäure, die nicht bedingt wird durch eine etwaige Übersättigung, zugeschrieben worden.

Es liegt bei unserer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise nahe, eine Ursache einer solchen Affinität in dem Natriumgehalt des Knorpels, der bis um etwa das achtfache höher sein soll<sup>5)</sup> als der des Blutes, zu suchen; da nämlich die Löslichkeit des Mononatriumurats durch Anwesenheit freier Natriumionen erheblich herabgedrückt wird, würde der Natrium-

<sup>1)</sup> Virchows Arch., Bd. CLII, S. 107.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie, Bd. V und VI.

<sup>3)</sup> Hofmeisters Beitr., Bd. VII, S. 466.

<sup>4)</sup> Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. V u. VI.

<sup>5)</sup> Hammarsten, Physiol. Chemie, 6. Aufl., S. 435.

gehalt des Knorpels das Ausfallen wohl erklären können. Voraussetzung dafür wäre freilich, daß das Natrium als Natriumion und nicht etwa in komplexer Bindung mit einem Bestandteil des Knorpels vorhanden wäre, was erst zu beweisen ist.

Experimentell hat jedenfalls die Tatsache festgestellt werden können, daß, wenn man fein geschnittene Knorpelstückchen in reines Wasser bringt, man nach einiger Zeit  $\text{ClNa}$  in erheblicher Menge im Wasser nachweisen kann. Ob nun dieses  $\text{ClNa}$  vom Knorpel abgegeben wird oder nur aus seinen Lymphspalten stammt, ist noch nicht sicher entschieden.

Durch diese Betrachtungen verliert aber jedenfalls die Vorstellung, daß eine besondere Affinität des Knorpels zur Harnsäure besteht, die nicht bedingt ist durch Übersättigung an Urat, sehr an Wahrscheinlichkeit.

Das veranlaßte mich, die Untersuchungen von Almagia,<sup>1)</sup> Brugsch und Citron<sup>2)</sup> nochmals aufzunehmen. Dabei stellte sich heraus, daß die Untersucher zu ihrer Vorstellung auf Grund einer fehlerhaften Versuchsanordnung gekommen sind. Sie berücksichtigten nicht die Lösungsgesetzmäßigkeiten der Urate und die Tatsache, daß Natriumionen aus dem Knorpel in die Uratlösungen hineindiffundieren und dadurch die Löslichkeit der Urate, wie das auf Seite 464 gezeigt ist, ganz gewaltig, fast bis zur Unlöslichkeit erniedrigen. Auf diese Weise haben sie mit übersättigten Lösungen gearbeitet, was sich aus den Protokollen aufs deutlichste nachweisen läßt.<sup>3)</sup> Durch eine Reihe eigener Versuche, die denen von Almagia, Brugsch und Citron genau gleichen, konnte ich mich direkt davon überzeugen, daß Mononatriumurat zum Ausfallen auf den Boden des Gefäßes und den dort liegenden Knorpel kam. Unter Vermeidung dieser Fehler stellte ich Versuche mit Knorpel- und mit Agarstücken an und konnte feststellen, daß beide gleichmäßig nur wenige Milligramm Harnsäure enthielten, die dessentwegen in ihnen gefunden werden mußten, weil sie sich ja mit der umgebenden Harnsäurelösung vollsogen.

<sup>1)</sup> Hofmeisters Beitr., Bd. VII, S. 466.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. Pathol. u. Therapie, Bd. V u. VI.

<sup>3)</sup> Es wird auf die zu 1 und 2 zitierte Arbeit verwiesen.

Eine besondere spezifische Anziehungskraft des Knorpels für Mononatriumurat existiert demnach nicht.

Im Anschluß hieran konnte ich auch an eine Kritik der Untersuchungen von Brugsch gehen, die ihn zu der Auffassung geführt haben, daß die Purinbasen die Absorption der Harnsäure zum mindesten hemmen. Nach den mitgeteilten Protokollen setzte er seiner Versuchslösung Guanin bzw. Adenin zu, das er in einem Überschuß von Alkalihydrat gelöst hatte. Daß aber bei Überschuß von Hydroxylionen Harnsäure leichter löslich ist, hat schon Paul 1901 erwiesen. Es muß demnach direkt erwartet werden, daß unter diesen Versuchsbedingungen der Knorpel Harnsäure nicht aufnimmt.

Eigene Versuche haben denn auch in der Tat ergeben, was die von Brugsch ja schon bestätigen, nämlich, daß nie mehr als einige wenige Milligramm Harnsäure in dem Knorpelstückchen zu finden waren.

Untersuchungen, die ich zum genaueren Studium der Umwandlungsvorgänge der beiden isomeren Reihen der Urate anstellte, haben einen merkwürdigen Einfluß der Radiumemanation auf die harnsauren Salze ergeben.<sup>1)</sup> Die Ergebnisse sollen im Zusammenhang mit neueren Untersuchungen mitgeteilt werden.

#### Zusammenfassung.

1. Die Harnsäure kann im Blut nur als Mononatriumurat existieren.

2. Das Mononatriumurat tritt in reinem Wasser in 2 isomeren Formen auf, von denen die zuerst entstehende Form (a-Salz) zwar löslicher, aber instabil ist und sich allmählich in die stabile, aber weniger lösliche Form (b-Salz) umlagert. Dieselbe Gesetzmäßigkeit hat sich auch in künstlichem Serum erweisen lassen. Sie gilt mit größter Wahrscheinlichkeit auch für das natürliche Serum.

---

<sup>1)</sup> Gudzent, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 21, und Vortrag im Verein f. inn. Medizin, Berlin, am 5. Juli 1909 (abgedruckt Mediz. Klinik, Nr. 37).

3. Vom a-Salz lösen sich in 100 ccm Blutserum 18,4 mg, vom b-Salz nur 8,3 mg; der Löslichkeitsunterschied beträgt demnach rund 220 %.

4. Durch den Nachweis, daß das Blut unter gewissen Umständen, vorzugsweise bei der Gicht, mit Mononatriumurat übersättigt sein kann, ist eine mögliche Erklärung für das Ausfallen von Urat in die Gewebe gegeben.

5. Die Bevorzugung einzelner Gewebe, insbesondere des Knorpels als Ablagerungsstätte des Mononatriumurats, ist jedoch damit noch nicht erklärt. Rein physikalisch können Kältewirkung, Stagnation der Säfte usw. als Ursache dieser Bevorzugung sehr wohl verstanden werden.

Als ein weiterer Grund ist möglicherweise auch der große Reichtum des Knorpels an Natrium anzusehen.

6. Eine spezifische Affinität des Knorpels zur Harnsäure existiert nicht.