

III.

Ueber den Einfluss des Piperazins auf die harnsaure Diathese.

Von Dr. Biesenthal,

Arzt in Berlin.

Alle bisherigen Veröffentlichungen über Piperazin stimmen darin überein, dass das Mittel eine ausserordentliche harnsäurelösende Wirkung besitzt, und dass es selbst in grossen und lange fortgesetzten Gaben keinerlei Nebenwirkungen im Organismus ausübt. Der Einzige, der eine schädliche Wirkung des Piperazins gefunden haben wollte, ist Roerig, der angeblich Eiweiss im Urin nach Piperazingebrauch beobachtet hatte (Therapeutische Monatshefte. 1893). Ich habe überzeugend nachgewiesen, dass die Beobachtung Roerig's eine irrige war; in dem von ihm mit Pikrinsäure auf Eiweiss geprüften Urin war der von ihm für Eiweiss angesehene Niederschlag Piperazinpikrat, das sich vom Eiweiss ohne Weiteres dadurch unterscheiden liess, dass es beim Erhitzen verschwand und sich erst beim Erkalten der Flüssigkeit wieder einstellte, während das einmal gefällte Eiweiss in Hitze und Kälte bleibt.

Das Piperazin hat sich nach vielfachen Erfahrungen als ein äusserst wirksames Heilmittel überall da bewährt, wo es sich offensichtlich um pathologische Vorgänge im Körper in Folge harnsaurer Diathese handelt. Auf Grund sehr zahlreicher Erfahrungen in der Praxis glaube ich es aussprechen zu dürfen, dass es in all den Fällen, in denen das Piperazin nicht gewirkt hat, sich nicht um Harnsäureprozesse, sondern z. B. um rheumatische und dergleichen gehandelt hat.

In Anbetracht dieses zahlreichen Materials unterlag es für mich keinem Zweifel mehr, dass, sobald die Diagnose Gicht oder auf harnsaurer Diathese beruhende Nierensteinkrankheit mit Sicherheit gestellt werden kann, nach andauerndem Piperazingebrauch die Heilerfolge nicht ausbleiben werden.

Die Beurtheilung des theurapeutischen Erfolges erfordert gerade bei der Eigenart der auf harnsaurer Diathese beruhenden Krankheitsformen eine längere Beobachtungsdauer. Nicht immer wird eine solche längere Zeit währende Beobachtung, wie sie in den weitaus meisten der oben angeführten Fälle stattfand, möglich sein und nicht immer wird das propter hoc vom post hoc so scharf zu unterscheiden sein. —

Für solche nicht ganz eindeutige Fälle muss es natürlich wünschenswerth erscheinen, der Piperazinthherapie nicht nur klinische, sondern auch sichere theoretische und pharmakologische Grundlagen zu geben.

Wie hat man sich die Wirkung des Piperazins im Organismus vorzustellen und wie weit kann diese Vorstellung durch das Experiment bestätigt worden? Im Folgenden soll die Beantwortung dieser Frage versucht werden.

In der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) sind im Laufe der Jahre eine Reihe von Thatsachen festgestellt worden, welche die Wirkung des Piperazins im Organismus durchaus verständlich machten (vergl. Biesenthal und Schmidt in der Berl. kl. Wochenschrift. 1891. No. 52—53; 1892. No. 2). Diese Thatsachen, zusammengehalten mit den therapeutischen Erfolgen, haben mir ein klares Bild der Wirkungsweise des Piperazins im Organismus gegeben, und sind für mich Veranlassung gewesen, mich den Ebstein'schen Anschauungen über das Wesen der harnsauren Diathese rückhaltlos anzuschliessen.

Die Wirkungsweise des Piperazins scheint mir mit der Ebstein'schen Lehre von der Stauung harnsäurereicher Säfte und dadurch hervorgerufener Erscheinungen in vollkommenem Einklang zu stehen und ich glaube, dieselbe geradezu als eine neue Bestätigung dieser Lehre ansehen zu können.

Dieser Anschauung, im Zusammenhang mit der Mittheilung über die von der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) beobachteten Thatsachen Ausdruck zu geben, hatte ich bereits vor einem Jahre beabsichtigt, eine Publication jedoch zurückgehalten, da mir die Thierversuche, die mir nach einer bestimmten Richtung den unzweifelhaften Beweis erbringen sollten, noch fehlten.

Mit diesen Versuchen beschäftigt, die ich in dem unter Leitung des Herrn Prof. Salkowski stehenden chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts der Charité vornahm, ersah ich vor Kurzem aus einer Arbeit, die unter Prof. Bokai in dem Budapester pharmakologischen Institut ausgeführt wurde, dass bereits von anderer Seite und unabhängig von mir ganz dieselben Versuche unternommen und mit einem Resultat zu Ende geführt sind, welche als eine glänzende Bestätigung der Piperazinwirkung aufzufassen ist.

Ich habe in Folge dessen meine Versuche abgebrochen, um sie nach anderer Richtung hin fortzusetzen.

Aus dem genannten Institut ist von Dr. Wilhelm Meisels eine Arbeit erschienen: „Experimente mit dem Piperazin und anderen uratlösenden Mitteln“ (Ungarisches Archiv für Medicin. I. Bd. 5. u. 6. Heft. 1893). Meisels bestätigt zunächst die seit-her im Reagenzglas und im Organismus festgestellten Thatsachen über die a. a. O. in der Berl. kl. Wochenschrift berichtet war.

Den wichtigsten Theil der Arbeit bildet die Prüfung des Piperazins und anderer uratlösenden Mittel an Hähnen und Tauben, denen theils Piperazin, theils Lithium carbonicum, theils Borax, theils Natrium phosphoricum beigebracht und während dieser Behandlung kleine Mengen Kaliumchromat unter die Haut gespritzt wurde.

Diese Chromatinjectionen hat Ebstein zuerst angegeben und hat damit künstliche harnsaure Niederschläge im Peritonäum, der Leberoberfläche, am Pericardium und in den Nieren erzeugt.

Meisels operirte an etwa 80 Thieren und kam jedesmal zu demselben überraschenden Resultat, dass nemlich nur das Piperazin allein im Stande ist, Uratablagerungen zu verhindern.

Ich kann hier nur die wichtigsten Schlussätze aus dieser interessanten Arbeit citiren:

1. Das Piperazin ist im Stande, das Auftreten der Uratablagerungen bei den Vögeln zu verhindern und die bereits entstandene zu lösen. Das Piperazin hat keinen Einfluss auf die Lebensfunctionen und auf die Verdauung; es scheint keine harntreibende Eigenschaft zu besitzen.

2. Das Lithium carbonicum, per os verabreicht, ist nicht im Stande, die Uratablagerungen zu lösen und übt, entgegen dem Piperazin, einen schädlichen Einfluss auf den Organismus, was übrigens schon längst bekannt ist.

3. Das Natrium boracicum wie

4. das Natrium phosphoricum besitzen gar keine Fähigkeit, bei Vögeln die harnsauren Niederschläge zu lösen oder deren Auftreten zu hindern.

5. Das Piperazin und das Lithium carbonicum sind im Stande, schon in verdünnten Lösungen Harnsäure und Harnsäuresteine leicht zu lösen, während dem Natrium boracicum und Natrium phosphoricum diese Fähigkeit abgeht.

6. Auf Grund dieses glaube ich, dass es Pflicht der Therapie ist, sich mit dem Piperazin zu befassen. Welche Resultate am Krankenbett mit ihm erreicht werden, bin ich nicht im Stande decidirt zu erklären, wohl sind meine diesbezüglichen Resultate sehr ermutigend.

Ich habe an etwa 120 Thieren operirt und dasselbe Ergebniss wie Meisels gehabt, siehe die Verhandlungen der Berliner Med. Gesellsch., 1893, S. 188. In der Sitzung der Gesellschaft vom 12. Juli hatte ich an etwa 30 Thieren meine Versuche demonstriert.

Ich hatte in einer Entgegnung auf den Vortrag von Dr. Mendelsohn (Berl. kl. Wochenschrift. 1892. No. 30) das Piperazin durch folgenden Satz charakterisirt.

„Das Piperazin ist eine starke Base, die trotzdem nicht ätzend wirkt und durchaus ungiftig ist, wie Alle bestätigen. Ihre ausserordentlich harnsäurelösende Kraft ist unbestritten, — sie passirt den menschlichen Organismus unzersezt und löst auch die den harnsauren Concrementen als Kittmittel dienende, organische Substanz.

Daraus geht zur Evidenz hervor: Wird das Piperazin innerlich gebraucht, so sättigt es zunächst die im Organismus noch gelöst vorhandene Harnsäure, lässt sie also nicht erst zur Ablagerung, sondern in Form von leicht löslichem harnsaurem Piperazin zur Ausscheidung gelangen.

Etwa schon im Organismus abgelagerte Harnsäure wird durch das in dem alkalischen Blut gelöst enthaltene Piperazin umspült und nach und nach ebenfalls in Lösung und damit zur Ausscheidung gebracht, und zwar um so leichter und sicherer, weil das Piperazin nicht nur die Harnsäure selbst, sondern auch das organische Verkittungs- und Bindemittel auflöst, wodurch die einzelnen kleinsten Harnsäurepartikel mit einander verbunden sind.“

Durch die Meisels'schen und meine Versuche ist nun, meiner Ansicht nach, die Wirkung des Piperazins bei harnsaurer Diathese auf Grund der Ebstein'schen Anschauungen vollkommen durchsichtig geworden.

Wirkung des Piperazins bei Gicht.

Ebstein's Lehre von der Aetiologie und der Pathogenese der Gicht ist kurz zusammengefasst folgende: Die Harnsäure in

Lösung ist ein aseptisches Gift, welches bei acut sich entwickelnder Anhäufung desselben in den Säften zu aseptisch entzündlichen nekrotisirenden Prozessen der Gewebe führt. Die Gewebnekrose, als das Primäre, ist wie gewöhnlich von einer Aenderung der Reaction der Säfte begleitet und veranlasst damit die Ausscheidung der Harnsäure oder der sauren Urate. In der Umgebung dieser Nekroseheerde entwickeln sich dann die oftmals intensiven reactiven Entzündungen. Ebstein hat hierfür durch seine Versuche an Hähnen, deren Nierenfunction durch Ureterenunterbindung oder Chromatinjectionen gehindert war, den directen Nachweis erbracht. Garrod hat durch sein Fadenexperiment nachgewiesen, dass die Harnsäure im Blut der Gichtiker in abnormer Menge vorhanden ist. Da nun aber vermehrte Harnsäurebildung, wie sie sich bei ungestörter Nierenfunction durch vermehrte Harnsäureausscheidung documentirt, an sich noch keine Gicht bedingt, so erklärt Ebstein die harnsaure Diathese bei der Gicht für eine „Vermehrung der Harnsäurebildung in Folge einer wohl jedesmal angeborenen, vererbbaaren Anlage, welche wahrscheinlich im Wesentlichen in einer Harnsäureproduction an perversen Orten, im Muskelgewebe oder im Knochenmark besteht, also an Orten, wo gewöhnlich keine oder nur geringe Mengen Harnsäure producirt werden. Die harnsaure Diathese kann lange Zeit latent bleiben, bis eine Gelegenheitsursache sie dadurch zum Ausdruck bringt, dass die an perversen Ort gebildeten harnsauren Verbindungen in den kleinen Gefässen und Saftbahnen aufgehalten werden. Durch diese localisirte Stauung der mit harnsauren Verbindungen überladenen Säfte ist der Harnsäure Gelegenheit gegeben, ihre zerstörende Wirkung auf das Gewebe auszuüben. Ebstein bezeichnet diese weitaus am häufigsten auftretende Form der Gicht als „primäre Gelenkgicht“. Die Nieren können hierbei durchaus normal functioniren¹⁾.

¹⁾ Es erscheint daher die Annahme nicht gerechtfertigt, dass generell bei der Gicht eine Harnsäurestauung durch mangelhafte Function der Nieren herbeigeführt werde. Wohl aber kann umgekehrt durch die primäre Gelenkgicht in Folge der damit verbundenen Circulationsstörungen „secundäre Nierengicht“ erzeugt werden; — eine bei Gichtikern häufig beobachtete Erscheinung. Die primäre Nierengicht ist

Die als harnsaure Diathese bezeichnete Stoffwechselanomalie kann nicht beseitigt werden, wohl aber lassen sich die Wirkungen derselben einschränken. Für die Therapie der Gicht kommen demnach zwei Factoren in Betracht.

Erstens die Regulirung der Nahrungsaufnahme so zwar, dass im Allgemeinen möglichst wenig Harnsäure gebildet, und damit auch die Bildung an perversem Ort möglichst eingeschränkt wird.

Zweitens: die möglichste Vorbeugung einer Stauung der uratreichen Säfte.

Die Nahrungsaufnahme wird in der Therapie der Gicht stets, und zwar mit Recht, ein wesentlicher Factor bleiben müssen. Dass sie allein jedoch nicht immer im Stande sein kann, die Folgen der harnsauren Diathese hintanzuhalten, ist einleuchtend, denn die harnsaure Diathese, welche die gichtischen Zustände veranlasst, ist keine Folge der Lebensweise. Durch eine passend regulirte Nahrungsaufnahme wird auch bei ausgeprägter Diathese es erreicht werden können, dass im Ganzen weniger als normal Harnsäure ausgeschieden wird, und doch kann die harnsaure Diathese in ihren Wirkungen zum vollen Austrag kommen. Das immerhin nicht seltene Vorkommen der Gicht in niederen, zur einfachen Diät gezwungenen Klassen ist hierfür Beweis. Stauungen uratreicher Säfte an bestimmten Orten werden also auch bei sorgfältigster Auswahl der Nahrung eintreten und damit die Erscheinungen der Gicht hervorrufen können. Die Hauptaufgabe der Therapie ist es somit nach meiner Ansicht, die Stauung der uratreichen Säfte zu verhüten, was a priori durch rein diätetische Maassregeln, also körperliche Bewegung, Massage u. s. w. und durch medicamentöse Behandlung geschehen kann.

Unter gleichzeitiger vollkommener Würdigung der von Ebstein mit Recht hervorgehobenen diätetischen Maassnahmen erkenne ich der medicamentösen Behandlung, speciell mit Piperazin, einen durchschlagenden und bleibenden Werth bei der Therapie der Gicht zu.

Ich glaube, die Wirkung des Piperazins darauf zurück-
anzunehmen, da bei dieser eine directe Functionsstörung der Nieren
die Ursache der Gicht ist.

führen zu müssen, dass in Folge der physikalischen Eigenschaften des harnsauren Piperazins, insbesondere in Folge seiner ausserordentlichen Leichtlöslichkeit eine Stauung urathaltiger Säfte weniger leicht eintritt, und dass nebenher vielleicht eine günstige Beeinflussung der reactiven Entzündung, die ja ihrerseits wiederum zu Stauungen Anlass geben kann, durch Piperazin stattfindet.

Fragt man sich zunächst, warum stärker urathaltige Säfte an den gefährdeten Stellen, als welche sich naturgemäss vor Allem die Extremitäten erweisen, leichter und öfter in's Stocken gerathen, als die normalen, so scheint mir, dass, wie auch Ebstein hervorhebt, die Erklärung hauptsächlich in den physikalischen Verhältnissen der stärker urathaltigen Säfte zu suchen ist. Ich meine, die Ursache liegt nicht allein in der ausserordentlichen Schwerlöslichkeit des harnsauren Natrons, sondern auch in der grossen Neigung des harnsauren Natrons übersättigte Lösungen zu bilden. Man möchte sagen, das harnsaure Natron ist in dem Zwischenstadium zwischen Gelöstsein und Festwerden, d. h. als unlösliche Verbindung auszufallen, in einer Art colloiden Zustand, in welchem die Passage der Säfte durch feine Kanäle oder Membranen ausserordentlich erschwert ist. Die eingetretene Stauung lässt dann die zerstörende Wirkung des harnsauren Natrons auf das Gewebe zur Geltung kommen. Die durch die Nekrose hervorgerufene geringe Säuerung der Säfte an den afficirten Stellen hat nun die Ausscheidung von freier Harnsäure zur Folge, welche ihrerseits den Anstoss zur Abscheidung von harnsaurem Natron giebt; so bilden sich die Tophi. Ausserdem aber wird die Abscheidung des so schwer löslichen harnsauren Natrons auch durch den Widerstand und die Reibung der urathaltigen Säfte bei der Passage durch enge Kanäle und durch Membranen veranlasst werden. Hierzu kommt ein weiteres Moment. Harnsäure bildet mit kohlensaurem Natron nur ein einziges Salz und zwar das saure (1 Natrium auf 1 Harnsäure). Es ist, wie mir die wiederholt erwähnte Chemische Fabrik mittheilt, auf keine Weise möglich, durch Ueberschuss an Soda ein Salz von der Zusammensetzung des neutralen harnsauren Natrons (2 Natrium auf 1 Harnsäure) zu erzeugen. Es muss im Gegentheil auffallen, dass gerade im Gegensatz zu der Erwartung, die

Löslichkeit des sauren harnsauren Natrons durch Erhöhung der Alkalinität mittelst Natriumcarbonat zu befördern, gerade das Umgekehrte erreicht wurde. Der Versuch zeigt nemlich, dass die auch nur mit geringen Mengen Soda versetzten Lösungen von harnsaurem Natron eher und vollständiger das gesammte harnsaure Natron ausfallen liessen, als die nicht mit Soda versetzten, bei 40° bereiteten übersättigten Lösungen.

Ueberträgt man diese Verhältnisse auf Vorgänge im Organismus, so würde daraus folgen, dass gerade eine durch alkalische Mineralwässer gesteigerte Alkalinität der Säfte, wenn eine solche überhaupt durch Medicamente hervorgebracht werden könnte, die Stagnation der Säfte, welche *ceteris paribus* eine Folge der Schwerlöslichkeit des harnsauren Natrons ist, geradezu begünstigen könnte.

Welche Indicationen erfüllt nun, im Lichte der Ebstein'schen Anschauungen betrachtet, das Piperazin?

I. Es ist eine feststehende Thatsache, dass das Piperazin das beste Lösungsmittel für Harnsäure ist. Es lassen sich bei Blutwärme mit Leichtigkeit Lösungen von einem Theil harnsaurem Piperazin in 50 Theilen Wasser herstellen, aus denen erst nach tagelangem Stehen harnsaures Piperazin in geringer Menge ausfällt und zwar gleichgültig, ob überschüssige Harnsäure oder überschüssiges Piperazin angewandt werden. Mit Soda ist dies nicht möglich und vor Allem dann nicht, wenn ein Ueberschuss von Soda zur Anwendung kommt¹⁾.

II. Piperazin bildet auch bei überschüssiger Harnsäure nur das neutrale leichtlösliche Salz (1 Piperazin, d. h. 2 N, auf 1 Harnsäure).

III. Piperazin wird durch die Nieren ausgeschieden und passirt den Körper unzersetzt.

IV. Harnsaures Piperazin scheint ein erheblich leichteres Diffusionsvermögen durch thierische Membranen zu besitzen als harnsaures Natron.

¹⁾ Das Salz, welches trotz Anwendung überschüssiger Harnsäure in Lösung geht, ist bei Piperazin stets das neutrale, in welchem ein Stickstoff disponibel geblieben ist; bei Soda stets das saure; — durch Kochsalzsätze wird die Löslichkeit beider Salze beeinträchtigt.

V. Der Versuch ausserhalb des Körpers hat es mehr als wahrscheinlich gemacht, dass nach Eingabe des Piperazins die Harnsäure in dem Blut, beziehentlich in den Geweben als leicht lösliches, leicht circulirendes harnsaures Piperazin und nicht als harnsaures Natron circulirt. Es wird also sowohl in Folge der leichten Löslichkeit und leichten Passirbarkeit des Piperazins ein Stagniren der Harnsäure verhindert, es findet ein leichter Abfluss der urathaltigen Säfte statt. Hierdurch erklärt sich ungezwungen das oftmals rasche Nachlassen der Schmerzen und das Zurückgehen der Oedeme. Weshalb man anzunehmen hat, dass bei Piperazingebrauch harnsaures Piperazin in den alkalischen Säften circulirt, mag hier noch kurz betont werden. Näheres findet sich Berl. kl. Wochenschr. No. 52. 1891. Das per os verabreichte Piperazin wird im Magen grossentheils in salzsaures Piperazin übergeführt. Im alkalischen Darm bezw. in der alkalischen Blutbahn wird kohlensaures Piperazin gebildet und zwar durch Umsetzung des salzsauren Piperazins mit dem Alkalicarbonat des Blutes. Es lässt sich nemlich durch den in der Berl. kl. Wochenschrift a. a. O. ausführlich beschriebenen Versuch direct beweisen, dass kohlensaures Natron und salzsaures Piperazin sich zu Chlornatrium und kohlensaures Piperazin umsetzen. Das in den Säften circulirende kohlensaure Piperazin sättigt auf seinem Wege Harnsäure unter Bildung von leicht löslichem harnsaurem Piperazin ab. Dass die Harnsäure sich gerade mit Piperazincarbonat und nicht mit dem in den alkalischen Säften vorhandenen Alkalicarbonat absättigt, dass also harnsaures Piperazin neben kohlensaurem Natron circulirt, ist man deshalb berechtigt anzunehmen, weil in Lösung vorhandenes harnsaures Piperazin und kohlensaures Natron sich selbst in immerhin recht concentrirten Lösungen nicht zu harnsaurem Natron und kohlensaurem Piperazin umsetzen. Abgesehen von dem früher beschriebenen Vacuumversuch wird dies auch durch die überraschende Thatsache bewiesen, dass ein harnsaurer Harnstein sich in piperazinhaltiger Sodalösung auflöst, während derselbe in Sodalösung allein ganz unverändert bleibt; eine Erscheinung, die später noch ausführlicher erörtert werden soll.

Betrachtet man nun von den erörterten Gesichtspunkten aus die Anwendung der Alkalien oder alkalischen Wässer, so

weiss man eigentlich nicht, was dieselben bei der Gicht nützen sollen, wenn man von der ausschwemmenden Wirkung oder etwaigen sonstigen bis jetzt nicht bestimmt controlirbaren günstigen Beeinflussungen gastrischer Symptome oder anderer Schleimhautaffectionen absieht. Eine wesentliche qualitative Aenderung in der Zusammensetzung der Säfte tritt durch den Gebrauch der Mineralwässer nicht ein, wenn nicht lithionhaltige Wässer zur Therapie herangezogen werden sollen, deren Wirkung jedoch nach Meisels' Versuchen problematisch erscheinen muss.

Die quantitative Aenderung der Alkalinität durch die Mineralwässer hat selbst, wenn überhaupt durch sie eine Erhöhung der Säftealkalinität erreicht werden könnte, nicht den von anderer Seite supponirten Werth. Die Säfte sind alkalisch und werden erst durch die Nekrose sauer. Die gichtischen Tophi bestehen nicht aus Harnsäure, sondern fast ganz aus harnsaurem Natron. Eine höhere Alkalinität bedingt, wie der Versuch ausserhalb des Körpers lehrt, noch lange keine erhöhte Löslichkeit und damit grössere Passirbarkeit des harnsauren Salzes; der Versuch im Reagenzglas lässt eher auf das Gegentheil schliessen. Hierzu kommt noch, dass, wie Freudberg, dieses Archiv. Bd. 125. kürzlich nachgewiesen hat, die Reaction des Harns sich durch Alkalien zwar beeinflussen lässt; nicht dagegen, oder nur sehr minimal die Reaction der Säfte. Durch 5—15 g Natr. bicarb. wurde in einigen Fällen eine geringe, in anderen gar keine Erhöhung der Alkalescentz der Säfte wahrgenommen. Der Harn wurde stark alkalisch. Die Schlussfolgerungen, die Freudberg daraus zieht, sind die folgenden: „Während die Reaction des Harns sich je nach Wunsch durch therapeutische bzw. diätetische Mittel beliebig gestalten lässt, ist der Einfluss unserer Medicamente auf die sogenannten sauren Diathesen des Blutes ein sehr geringer.“

Uebrigens kann eine etwaige geringere Alkalinität der Säfte nicht die Ursache der Gicht sein, denn sonst müssten, wie Ebstein treffend hervorhebt, überall Uratablagerungen sich finden. Das entspricht nicht den klinischen Befunden. Dazu kommen noch die bei nicht genügender Individualisirung eintretenden, genugsam bekannten Gefahren eines alkalischen Regimen, welche den Gebrauch der Alkalien auf das äusserste

Maass einzuschränken gebieten. Diese Gefahren beziehen sich aber nicht allein auf die eventuell eintretenden kachektischen Zustände, sondern auch auf die Möglichkeit in den ohnehin in ihrer Secretionsthätigkeit bei der Gicht meist gehemmten Nieren durch phosphatische Ablagerungen Störungen hervorzurufen.

Wie ganz anders verhält sich nun das Piperazin!

Durch das Piperazin wird die qualitative Zusammensetzung der harnsäurehaltigen Säfte geändert, und von diesem Gesichtspunkte aus scheint mir durch die Piperazinbehandlung ein ganz neues und eigenartiges Moment in die Therapie der Gicht eingeführt zu sein. Ob und wie weit das Piperazin der reactiven Entzündung entgegen wirkt, vermag ich zur Zeit noch nicht zu beurtheilen; dagegen scheint mir aus folgenden Versuchen hervorzugehen, dass das Piperazin die absolute Harnsäuremenge einschränkt.

Ich habe in dieser Hinsicht zwei Versuchsreihen unternommen.

Bei der ersten untersuchte ich den Urin einer gichtkranken Person ohne Rücksicht auf die Art ihrer Ernährung auf die tägliche Harnsäuremenge. Der 16 Tage fortgesetzte Versuch ergab keine brauchbaren Resultate. Um solche zu erzielen, brachte ich die Patientin, die an chronischer Gicht mit etwa alle sechs Wochen auftretenden acuten Anfällen leidet, annähernd in Stickstoffgleichgewicht. Die Patientin bekam während 38 Tagen die gleiche Nahrung, nemlich

95—100 g Weissbrod	= 1,68 N
250 g Rindfleisch	= 8,5 N
50 g Reiss	= 1,00 N
15 g Kaffee	—
50 g Butter	= 0,059 N
500 g Milch	= 2,84 N
	<hr/>
	14,079 (14,08) N.

Vom 5. Tag ab wurde der Harn untersucht.

Die Untersuchungen des von einem zum anderen Morgen gesammelten Urins habe ich im chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts der hiesigen Universität vorgenommen und erstreckten sich auf die Bestimmung der Urintagesmenge, des specifischen Gewichts, der Reaction, Harnsäuremenge, Stickstoff nach Kjeldahl.

Rechnet man, um die Unregelmässigkeit möglichst auszuschalten, den

	1.	2.	3.	4.	5.
	26. Febr. bis 27. Febr.	27. Febr. bis 28. Febr.	28. Febr. bis 1. März.	1. März bis 2. März.	2. März bis 3. März.
Urinmenge . . .	2400	2150	1720	1690	1120
Spec. Gewicht . . .	1013	1015	1016	1015	1025
Reaction	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Harnsäuremenge .	0,331	0,385	0,430	0,413	0,326
Harnsäure in pCt. .	0,0138	0,0179	0,0250	0,0244	0,0291
Stickstoff	14,448	13,846	13,003	18,928	10,506
Harnstoff	30,960	29,670	27,864	40,560	22,512
$\bar{U} : \bar{U}^{\dagger}$	1 : 93,534	1 : 77,064	1 : 69,141	1 : 98,208	1 : 69,055

	13.	14.	15.	16.	17.
	10. März bis 11. März.	11. März bis 12. März.	12. März bis 13. März.	13. März bis 14. März.	14. März bis 15. März.
Urinmenge	2000	1675	1720	1850	1830
Spec. Gewicht . . .	1015	1014	1018	1015	1015
Reaction	sauer	sauer	neutral	sauer	sauer
Harnsäuremenge .	0,373	0,394	0,537	0,539	0,469
Harnsäure in pCt. .	0,019	0,024	0,0312	0,0291	0,0256
Stickstoff	16,800	12,275	11,318	13,727	12,170
Harnstoff	36,000	26,303	24,252	29,415	26,078
$\bar{U} : \bar{U}^{\dagger}$	1 : 96,514	1 : 66,758	1 : 45,162	1 : 54,573	1 : 55,602

	25.	26.	27.	28.
	22. März bis 23. März.	23. März bis 24. März.	24. März bis 25. März.	25. März bis 26. März.
Urinmenge	1990	1750	1670	1900
Spec. Gewicht . . .	1015	1015	1015	1015
Reaction	sauer	neutral	sauer	sauer
Harnsäuremenge .	0,286	0,171	0,590	0,329
Harnsäure in pCt. .	0,0869	0,0417	0,0353	0,0173
Stickstoff	13,234	11,025	11,106	12,635
Harnstoff	28,358	23,625	23,798	27,075
$\bar{U} : \bar{U}^{\dagger}$	1 : 99,154	1 : 138,158	1 : 40,335	1 : 82,294

¹⁾ 18.—19., 19.—20., 20.—21., 21.—22., 22.—23., 23.—24., 24.—25., 25.—26.,

6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
3. März bis 4. März.	4. März bis 5. März.	5. März bis 6. März.	6. März bis 7. März.	7. März bis 8. März.	8. März bis 9. März.	9. März bis 10. März.
1440	2020	1720	1470	1680	1700	2400
1015	1018	1015	1016	1015	1015	1015
sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
0,374	0,574	0,560	0,395	0,691	0,343	0,552
0,0259	0,0284	0,0325	0,0268	0,041	0,021	0,023
19,757	15,271	11,558	10,805	11,054	12,352	16,464
42,336	32,724	24,768	23,153	23,688	27,540	35,280
1 : 113,198	1 : 57,010	1 : 44,228	1 : 58,615	1 : 34,281	1 : 80,291	1 : 69,913

18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
15. März bis 16. März.	16. März bis 17. März.	17. März bis 18. März.	18. März bis 19. März ¹⁾ .	19. März bis 20. März.	20. März bis 21. März.	21. März bis 22. März.
1680	1790	1730	2270	2110	1410	2060
1015	1016	1015	1014	1013	1016	1015
sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	alkalisch	sauer
0,354	0,475	0,485	0,645	0,141	0,303	0,187
0,0211	0,0266	0,0281	0,0284	0,0067	0,0217	0,0184
11,054	13,282	12,110	13,824	12,407	11,054	13,122
23,688	28,461	25,950	29,624	26,586	23,688	28,119
1 : 66,915	1 : 59,916	1 : 53,395	1 : 45,928	1 : 188,553	1 : 78,178	1 : 150,369

29.	30.	31.	32.	33.	34.
26. März bis 27. März.	27. März bis 28. März.	28. März bis 29. März.	29. März bis 30. März.	30. März bis 31. März.	31. März bis 1. April.
1710	1730	1990	1860	1900	1670
1015	1016	1011	1015	1011	1016
sauer	neutral	sauer	sauer	neutral	sauer
0,424	0,355	0,227	0,405	0,255	0,414
0,0248	0,0205	0,0114	0,0218	0,0134	0,0248
13,526	12,958	11,701	10,937	11,305	12,275
28,985	27,767	25,074	23,436	24,225	26,313
1 : 68,361	1 : 78,216	1 : 110,458	1 : 57,867	1 : 95,000	1 : 63,558

26.—27., 27.—28. März je 2,0 g Piperazin.

Werth auf Perioden von 4 Tagen bezw. am Ende des Versuchs 2 Tage um, so ergibt sich folgende kleine Tabelle:

Harnsäuremenge.		Mittel für 1 Tag.	Stickstoff.	Mittel für 1 Tag.
1.—4. Tag	1,559	0,450	60,245	13,562
5.—8. -	1,834		57,092	
9.—12. -	1,981		57,175	
13.—16. -	1,843		54,120	
17.—20. -	1,783		48,616	
täglich 2,0 Piperazin.	21.—24. - 1,276	0,343	50,407	12,489
	25.—28. - 1,376		48,000	
	29.—30. - 0,779		26,484	
	31.—34. - 1,301	0,325	46,218	11,555.

Diese Tabelle erscheint mir beweisend dafür, dass die Harnsäuremenge beim Piperazingebrauch abnimmt.

Wirkung des Piperazins bei harnsaurem Nierensteinleiden.

Die Therapie bei harnsaurem Nierensteinleiden hat, meine ich, nach drei ganz verschiedenen Richtungen hin einzusetzen.

1. Als wichtigsten Factor der Therapie betrachte ich, dass die Stauungen urathaltiger Säfte in den Nieren verhindert werden, d. h. dass Stauungen der uratreichen Säfte in denjenigen kleinsten Elementen der Nieren verhindert werden, welchen die Scheidung der Blutbestandtheile von den Harnbestandtheilen obliegt.

2. Von geringerer Bedeutung, aber immerhin wichtig genug, um nach Möglichkeit erstrebt zu werden, doch mit der Voraussetzung, dass Nebenwirkungen nicht herbeigeführt werden, ist die Verhinderung eines Auskrystallisirens von Harnsäure aus dem Harn, d. h. aus dem Secret der secernirenden kleinsten Nierenelemente.

3. Die Therapie soll womöglich ein Wiederauflösen bereits vorhandener kleinerer Concretionen erstreben, aber ohne gleichzeitig Missstände im Gefolge zu haben, wie Erzeugung kachektischer Zustände und Ablagerung von Phosphaten.

Zu 1. Verhinderung der Harnsäurestauung in den Nieren durch Piperazin.

Die Wirkung des Piperazins bei harnsauren Nierensteinleiden beruht vornehmlich darin, dass sie die Stauung der urathaltigen Säfte in den Nieren verhindert. Dies lässt sich ungezwungen in derselben Weise erklären wie bei der Gicht, und zwar auch hier im Einklange mit der Ebstein'schen Lehre von der Pathogenese harnsaurer Concremente. Diese Pathogenese ist von Ebstein durch seine, einzig in ihrer Art dastehenden mikroskopischen, synthetischen und klinischen Experimente mit Sicherheit festgestellt worden und hat erst vor Kurzem in der wunderbaren Analogie der experimentell von ihm und Nicolaier Schritt für Schritt verfolgten Oxamidstein-Pathogenese erneute Bestätigung erfahren.

Die Entstehungsweise derjenigen harnsauren Concretionen, welche ausschliesslich unter dem nekrotisirenden Einfluss der Harnsäure selbst zu Stande kommen, und das ist wohl am häufigsten der Fall, ist, kurz zusammengefasst, folgende: Die Nierenzellen fallen, ähnlich wie bei der Gicht, unter dem Einfluss der stagnirenden Urate der Nekrose anheim, die mit Uraten bezw. Harnsäure imbibirten Klümpchen nekrotischen Materials versteinern, indem sich die aus dem harnsauren Natron durch den sauren Harn oder durch die Nekrose ausgeschiedene Harnsäure krystallinisch niederschlägt. Diese kleinsten Steinkerne gelangen in die weiteren Harnwege und wachsen unter Anlagerung von Harnsäure und vornehmlich unter der verklebenden Wirkung der organischen Substanz, welche unter dem Einfluss der stagnirenden Urate entstanden ist, zu grösseren Concretionen an.

Die Anreicherung der Zellsäfte mit harnsauren Salzen kann auf Grund einer harnsauren Diathese erfolgen, also auf eine Ueberproduction von Harnsäure zurückzuführen sein. Als solche documentirt sich der harnsaure Niereninfarkt, der sich bis in's fötale Leben zurück verfolgen lässt und dessen Grundursache, die als Diathese bezeichnete Stoffwechselanomalie sicherlich in der weiteren Entwicklung des Individuums bestehen bleibt. Die Harnsäure stellt vermöge der Schwerlöslichkeit ihrer Salze und in Folge ihrer eigenen Schwerlöslichkeit schon ohnehin hohe Anforderungen an die Secretionsthätigkeit der secernirenden Ele-

mente; tritt sie nun noch in vermehrter Menge auf, so kann man sich vorstellen, dass die Zellen die Secernirung nicht mehr zu bewältigen vermögen und unter dem Einflusse der stagnirenden Urate zu Grunde gehen¹⁾.

Dasselbe, was durch eine constante Ueberproduction an Harnsäure hervorgebracht wird, kann offenbar auch durch eine temporäre Ueberladung mit Harnsäure durch Stauung der harnsäurereichen Säfte in Folge Störung der Secretionsthätigkeit der Zellen durch irgend eine krankhafte Veränderung der Nieren bewirkt werden. Man hat deswegen noch nicht gerade nöthig, allgemeine Circulationsstörungen anzunehmen, obgleich sich übrigens Steinkrankheit mit Herzerkrankungen öfters vereint findet.

Ich stelle mir nun die Wirkung des Piperazins ähnlich wie bei der Gicht in folgender Weise vor.

Vermöge der leichten Löslichkeit und leichten Passirbarkeit des harnsauren Piperazins wird einer Stagnation der Urate in den secernirenden Elementen vorgebeugt. Die harnsäurereichen Säfte werden also zum Abfluss gebracht werden, bevor die Harnsäure bezw. die Urate Gelegenheit hatten, ihren zerstörenden Einfluss auszuüben.

Ich möchte also die Wirkung des Piperazins mehr in die secernirenden Elementen selbst verlegen. Ob die Harnsäure durch Piperazingebrauch verhindert wird, nachträglich sich auszusecheiden oder nicht, das scheint mir weit weniger in's Gewicht zu fallen als die Thatsache, dass das Piperazin die Stagnation der urathaltigen Säfte und somit die fortwährende Neubildung von organischer nekrotischer Substanz und Bildung von neuen Steinkernen verhindert oder beschränkt. Dass aber das Piperazin allein dies zu bewirken im Stande ist, während Lithium, Borax, Natrum phosphoricum vollkommen im Stich lassen, zeigen schlagend die Meisels'schen Experimente, deren grosse Zahl immer dieselben überraschenden Ergebnisse hatten.

Die Hauptgefahr der auf harnsaurer Diathese begründeten Steinkrankheit scheint mir denn doch weniger in der Beschaffenheit des Harns zu liegen, als vielmehr hauptsächlich in der Bildung des nekrotischen Materials und in der Infiltration des-

¹⁾ Auch das oftmals eintretende Zusammenfallen oder Alterniren von Gicht und Steinkrankheit lässt auf eine Diathese als Grundursache schliessen, ohne dass beide gerade abhängig von einander zu sein brauchen.

selben mit Harnsäure. Je häufiger diese kleinsten Concrementen gebildet werden, desto öfter wird es sich ereignen können, dass eins derselben an einer für das weitere Wachsthum günstigen Stelle liegen bleibt. Nur ein verschwindend kleiner Theil der Grieskörner hat das Loos, an eine solche für das weitere Wachsthum günstige Stelle zu gerathen und damit Anfangspunkt für einen wirklichen Harnstein zu werden. Das lehrt die klinische Erfahrung, die zeigt, dass lange Zeit hindurch Gries entleert werden kann, ohne dass Steinbildung eintritt.

Ich halte es für therapeutisch weit erstrebenswerther, die Harnsäuresecretionsfähigkeit der secernirenden Elemente durch Piperazin zu erhöhen und damit die Ausscheidung der Harnsäure zu erleichtern als post primum, d. h. nachdem die gelöst gewesene Harnsäure bereits ihren nekrotisirenden Einfluss in den secernirenden Elementen ausgeübt hat, zu verhindern, dass aus dem Secret Harnsäure ausfällt. Und hierin, in dem durch Piperazin hervorgebrachten leichteren Harnsäureabfluss, meine ich, liegt, gerade wie bei der Gicht, das Neue und Wirksame in der Piperazintherapie. Klinische Erfahrung und Thierexperimente bestätigen die Richtigkeit meiner Auffassung.

Ad 2. Verhinderung der Abscheidung von Harnsäure aus dem Harn durch Piperazin und durch alkalische Wässer.

Ob und wie weit meines Erachtens nach principiell der Therapie nach dieser Richtung hin Bedeutung beizumessen ist, möchte ich hier nochmals ausführlicher berühren und zwar zunächst auf Grund der Ebstein'schen Experimente. — Aus Ebstein's mikroskopischen Untersuchungen der ersten Anfänge der Harnsäureconcretionen geht unzweideutig hervor, dass das Ausfallen der Harnsäure aus dem Zellensecret, dem Harn, an sich nicht die Ursache der Steinbildung sein kann. Somit kann das Bestreben die Harnsäureausscheidung aus dem Harn durch therapeutische Maassnahmen, wie z. B. den Gebrauch der alkalischen Wässer, zu verhindern, nicht den Kern der Frage treffen: wie verhindert man die Steinbildung? Ebstein hat nemlich folgendes festgestellt: Sediment einerseits, Sand und Gries andererseits sind durchaus verschiedener Herkunft und von durchaus verschiedener pathologischer Bedeutung. — Das

Sediment ist durch einfaches Auskrystallisiren von Harnsäure aus dem nicht mehr zur Lösung ausreichenden Harn entstanden; Sand und Gries dagegen sind durch innigste Imprägnirung organischen Materials mit Harnsäure entstanden und nicht etwa als Conglomerate von Einzelkrystallen aufzufassen. Das organische Material ist also das Characteristicum von Sand und Gries. Ist auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass ein Sedimentkorn, ein Einzelkrystall gelegentlich einmal Ausgangspunkt für die Harnsteinbildung wird, so ist diese Möglichkeit, wenn überhaupt eintretend, doch jedenfalls verschwindend gegenüber den Fällen, wo die Bildung eines Concrements durch weiteres Wachsthum eines Sand- oder Grieskornes stattgefunden hat. Die mikroskopischen Befunde lehren dies, sowie die Thatsache, dass im Vergleich zu der Häufigkeit, mit der man bei verschiedenen Menschen harnsaure Sedimente nach der Harnentleerung sich abscheiden sieht, doch relativ selten harnsaurer Gries entleert wird. Das Wachsthum der kleinsten, vom Sedimente wohl zu unterscheidenden Concremente¹⁾ erfolgt ebenso, wie die Bildung derselben stets nur unter Mitwirkung der organischen Substanz. Versiegt diese, wie dies durch das Piperazin bewirkt wird, so hört auch die Steinbildung auf. Die Pathogenese der Steinkrankheit wird, im Vergleiche zu der Gicht, nicht allein dadurch weniger einfach, dass man es mit verschiedenen Steinbildnern (Harnsäure, Uraten, Phosphaten, Oxalat), sondern auch mit dem für alle Steinarten ursächlich integrirenden Factor, der organischen Substanz zu thun hat, die ihrerseits wieder verschiedenen Ursprungs sein kann.

Die organische Substanz als das Primäre bei der Harnsteinbildung kommt entweder und zwar wohl in den meisten Fällen unter dem nekrotisirenden Einfluss der Harnsäure bzw. der Urate zu Stande, oder aber sie kommt auf Grund analoger, gleichartiger, zur Gewebenekrose führender Prozesse, z. B. auf

¹⁾ Dieselben lassen weder Schichtung noch Faserung erkennen. Das Wachsthum erfolgt weitaus am häufigsten concentrisch schalig, radial-faserig; nur bei grösseren Concrementen findet sich mit dem concentrischen abwechselnd der wirr-krystallinische Aufbau, der durch Anlagerung von harnsauren Sedimenten aber immer nur unter Mitwirkung der organischen Substanz entstanden ist.

Grund infectiöser Basis zur Entstehung¹⁾. Man sieht also, der Ausgangspunkt der Therapie liegt in der Frage, wie wird die Stauung der urathaltigen Säfte in den Nieren verhindert. Dass daneben aber der Frage, wie verhindert man in den Harnwegen die Ausscheidung der Harnsäure aus dem Secret der secernirenden Elemente, dem Harn, eine gewisse principielle Bedeutung beizumessen ist, erscheint ebenso einleuchtend.

Ist nun das Piperazin, nachdem es seine eigentliche Aufgabe bei der Harnsecretion erfüllt hat, im Stande post hoc ein Ausfallen der Harnsäure und damit symptomatisch das Wachsthum der Concretionen zu verhindern, ist es ferner im Stande noch bei der Passage durch die Harnwege Harnsäure zu lösen?

Die Frage nach der sogenannten Abgebbarkeit des Harns an ein Harnsäurefilter, d. h. Harnsäureabscheidungstendenz des Harns hat durch Pfeiffer und Posner ein gewisses Interesse gewonnen. Pfeiffer hat gefunden, dass die Harne Verschiedenheiten aufweisen, wenn sie über ein mit Harnsäure beschicktes Filter filtrirt werden. Bei Harnen, deren Harnsäureabgebbarkeit gross ist, tritt eine starke Zunahme des Filtergewichtes ein. Solche Harne können, wie Pfeiffer meint, als charakteristisch für Gicht und Steinleiden angesehen werden. Normale Harne zeigen nach Pfeiffer entweder keine Abgebbarkeit oder vermögen sogar noch Harnsäure aus dem Filter zu lösen.

Diese Methode ist weiterhin von Pfeiffer und von Posner und Goldenberg als Prüfstein für die Brauchbarkeit verschiedener, den Harn in seiner Acidität herabsetzender Mineralwässer und Arzneimittel bei harnsaurer Diathese benutzt worden. Je mehr dem Urin nach dem Gebrauch von Mineralwasser oder

¹⁾ Als Ursprungsstätte des unter dem Einfluss der Harnsäure entstandenen nekrotischen Materials ist vor Allem die Nierensubstanz als der hauptsächlichste Harnsäure-secernirende Theil anzusehen, wenn sicherlich auch die Harnsäure-secernirenden Epithelialzellen der Harnwege (Nierenkelche, Nierenbecken und tiefer harnableitenden Organe) unter dem Einfluss der Harnsäure an der Bildung beteiligt sind. In den Harnwegen kann, ausser unter dem Einfluss der Harnsäure während der Secretion der Epithelialzellen auch durch epitheliale Katarrhe das organische Material zu Stande kommen, und dieser Katarrh kann seinerseits wieder die Harnsäuresecretionsfähigkeit der Epithelialzellen beeinträchtigen.

Medicamenten harnsäurelösende Eigenschaften zukommen, desto mehr wurde der Brunnen oder das Wasser als zur Bekämpfung der harnsauren Diathese geeignet erachtet. Manche „Alkalisten“ gehen sogar so weit, die Hintanhaltung der Sedimentbildung als Indicator für die Brauchbarkeit eines Medicaments anzusehen. Ebstein jedoch hat diese Abgebbarkeit des Harns und ihre Bedeutung für die Steinbildung auf das richtige Maass beschränkt. Zunächst hat er unter Anwendung exacter, analytischer Methoden gezeigt, dass die Abgebbarkeit durchaus nicht als bedingendes Characteristicum bei harnsaurer Diathese anzusehen ist, da auch der Urin von Gesunden beträchtliche Abgebbarkeit zeigen kann, ohne dass an harnsaure Diathese zu denken ist. Dieselbe kann zudem willkürlichen Schwankungen unterworfen sein¹⁾. Die reichliche Absonderung von Harnsäuresedimenten nach Entleerung des Urins bei vielen Personen, die nie an harnsauren Steinen litten, sind Beweis dafür, dass selbst ausgiebige Sedimentbildung, welche nach Roberts und anderen Forschern die Abgebbarkeit des Harns documentiren soll, durchaus nicht das Characteristicum für die Steinbildung ist. Auch die so seltene Steinbildung bei den Herbivoren, deren Harn stets trübe ist und ausserordentlich rasch weiter sedimentirt, ist ein eclatanter Gegenbeweis. — Schon aus diesen Gründen kann als Maassstab für die Brauchbarkeit eines Mineralwassers oder eines Medicamentes die Beeinflussung der Sedimentbildung durch dasselbe als berechtigt durchaus nicht anerkannt werden.

Dass unter den für die Steinbildung einmal gegebenen günstigen Bedingungen, also bei Vorhandensein des organischen, durch Uratstauung oder durch Katarrhe entstandenen Materials, und nur unter dem Einfluss dieses absolut bedingenden Moments die Tendenz des Harns Harnsäure auszuschcheiden, Einfluss haben kann, liegt auf der Hand. Es können daher auch die Mittel, welche nichts weiter zu bewirken im Stande sind, als die Tendenz des Harns Harnsäure auszuschcheiden, einzuschränken, bis zu einem gewissen Grade sehr wohl angezeigt sein, obgleich durch den Gebrauch solcher nur in diesem Sinne wirkenden Mittel nicht die eigentliche Causa peccans, die Stauung der Urate in den secernirenden Zellen, beseitigt wird.

¹⁾ Ebstein, Harnsaure Diathese. Wiesbaden 1891.

Was leisten nun in dieser Beziehung die Alkalien und die alkalischen Wässer?

Der Säuregrad des Harns kann unter sonst gleichen Umständen im Allgemeinen als Maass, wenn auch, wie Ebstein und Pfeiffer hervorgehoben haben, nicht als bedingungsloses Maass für das Harnsäurelösungsvermögen des Harns angesehen werden. Die Alkalien in grossen Dosen vermögen die Acidität des Harns herabzusetzen und können dadurch im Stande sein, das Ausfallen der Harnsäure zu verhindern. — Die Wirkung der Alkalicarbonate ist nun aber sogar bei ein und derselben Person eine äusserst ungleichmässige. Die Acidität des Harns wird nemlich durch bestimmte Mengen Alkalicarbonat durchaus nicht proportional der zugeführten Menge Alkali und sogar nicht einmal constant um eine bestimmte Grösse bei ein und derselben Versuchsperson herabgesetzt. Ein und dieselbe Dosis Alkali kann die Acidität des Harns einmal nur wenig herabsetzen, das andere Mal dem Harn sogar stark alkalische Reaction erteilen. Es geht dies aus allen mir zugänglichen publicirten¹⁾ Versuchen hervor, sowie auch aus einer Versuchsreihe, die Finzelberg und Schmidt angestellt und mir freundlichst zur Verfügung gestellt haben.

Zwei Versuchspersonen erhielten bei möglichst gleichmässiger Diät an zwei auf einander folgenden Tagen je 7,5 Natr. bicarbonicum. An dem der Verabreichung von Natr. bicarb. vorhergehenden, bezw. an den zwei vorhergehenden Tagen wurde die Acidität des Harns, ebenso an den beiden unter dem Gebrauch von Natr. bicarb. stehenden Tagen bestimmt. Die nachfolgende Tabelle giebt die dabei erzielten Resultate an.

Versuchsperson.	Menge Natr. bicarb. pro die.	Tagesacidität NaHO in g.	Herabminderung der Tagesacidität in g NaHO.	Herabminderung der Tagesacidität in g NaHO durch den Gebrauch von Natr. bicarb.	Mengen Natr. bicarb., die zur Aciditätsherabminderung ausgenutzt wurden.	Reaction des Harns auf empfindliches rothes blaues Lacmuspapier.	Tägliche Harnmenge. ccm
I.	0	1,770	—	—	—	sauer	1210
	7,5	1,047	0,723	42,3 pCt.	1,56 g	schw. alk. schw. alk.	1060
	7,5	0,828	0,942	53,0 -	1,96 -	alkalisch	1190
	0	1,37	—	—	—	schw. alk. schw. sauer	2246
II.	0	1,708	—	—	—	schw. alk. schw. sauer	1750
	7,5	1,229	0,479	28 -	1,01 -	schw. alk. schw. sauer	2275
	7,5	1,252	0,456	26,8 -	0,96 -	alkalisch	3100

¹⁾ Vergl. z. B. Posner und Goldenberg's Versuche in der Zeitschrift für klinische Medicin. 1888.

Aus dieser Tabelle geht also hervor, dass die Herabsetzung der Acidität bei verschiedenen Individuen durch dieselbe Dosis *Natr. bicarb.* eine verschiedene ist; ferner dass sie bei demselben Individuum etwas wechselt und dass die Herabsetzung durch die angegebene Dosis von 7,5 g in keinem Falle 50 pCt. wesentlich überschreitet.

Dementsprechend ist auch das Harnsäurelösungsvermögen ein verschiedenes. Man hat es also durchaus nicht in der Hand, im Voraus die Acidität des Harns auf ein bestimmtes Maass zu beschränken und hierdurch mit Sicherheit ein Ausfallen der Urate zu verhindern. — Bei sehr discretem Gebrauch von Alkalien jedoch wird die Acidität und damit das Harnsäurelösungsvermögen nicht oder nur wenig alterirt; es kann trotz Trinkens alkalischer Wässer in mässiger Menge eine beträchtliche Zurückhaltung auf dem Harnsäurefilter stattfinden, wie Ebstein gefunden hat (harnsaure Diathese).

Welchen Einfluss übt nun das Piperazin in Tagesgaben von 1 g auf die Acidität des Harns?

Es ist von vorherein einleuchtend, dass die Reaction des Harns und damit das Lösungsvermögen für Harnsäure dadurch weniger alterirt werden kann. Warum soll 1 g Piperazin dieselbe Aciditätsherabminderung hervorbringen, die mit 6—8 g Soda nicht mit Sicherheit erreicht wird? Bei diesen Dosen muss, wie nicht anders zu erwarten ist, die Reaction des Harns meist sauer bleiben.

Dass aber ähnlich wie durch Alkalien auch durch Piperazin die Acidität des Harns herabgemindert werden kann, lässt sich leicht durch den Versuch feststellen. Auch Mendelsohn giebt an, dass nach Gebrauch von 1 g Piperazin während 14 Tage in den ersten 4—5 Tagen die Acidität von 16,3 auf 4,1 herunterging, um dann aber wieder auf 18 zu steigen und sich um diese Zahl herum zu halten. Dass eine Aciditätsabnahme nach Piperazingebrauch, ebenso wie nach Wiesbadener Kochbrunnen oder auch Kronenquelle und eine Abnahme der Harnsäurekrystalle im Urin überhaupt stattfindet, hat auch Dr. Mordhorst, Badearzt in Wiesbaden, gefunden, der übrigens vor etwa einem Jahr dem Piperazin eine nicht sehr günstige Prognose stellte, da er die Wirkung eines Mittels nach der Aciditäts-

herabminderung bemisst. Er sagt in seinem, im ärztlichen Verein zu Wiesbaden, Anfang Januar 1892 gehaltenen Vortrage (Wiener med. Wochenschrift. No. 11. p. 428):

„Es geht hieraus hervor, dass sowohl der Kochbrunnen als die Kronenquelle und das Piperazin eine nur sehr geringe Abnahme der Acidität des Harns zu bewirken im Stande waren. Eine Abnahme der Harnsäurekrystalle war deutlich bemerkbar. Ein vollständiges Verschwinden derselben gelang — ausser einmal nach Vichy — jedoch nur durch den Gebrauch des „Wiesbadener Gichtwassers“, welches auch die Acidität selbst des Nachtharns auf 2,5 bis 0,3 herabsetzte. Am Tage war der Harn mitunter neutral, ja selbst alkalisch“ und ferner sagt er:

„Wenn nach meinen Erfahrungen also die harnsäurelösende Wirkung des Piperazins auch nicht stärker ist, als diejenige der schwach natronhaltigen Mineralwässer (Wildungen — Kronenquelle, Karlsbad, Ems u. a.), so muss auf der anderen Seite betont werden, dass nie irgend welche Nachtheile des Piperazins, selbst bei längerem Gebrauche desselben, beobachtet wurden, und dass es in einem Falle (Fall I) bei vorhandener Herzschwäche und Störung des hydrostatischen Gleichgewichts eine auffallende Abnahme des starken Oedems beider Unterschenkel und eine Zunahme der Harnausscheidung bewirkte.“

Wie das Piperazin wirkt und dass es nicht seine eigentliche Aufgabe ist, *post hoc*, d. h. dann erst, wenn die Harnsäure bezw. die Urate ihren deletären Einfluss ausgeübt haben, zu wirken, erscheint klar und durchsichtig. Es verhindert vor Allem die Stauung der urathaltigen Säfte in den Nieren und ermöglicht den raschen Abfluss der urathaltigen Säfte, daneben wirkt es entsprechend seiner Basicität mehr oder weniger herabmindernd auf die Acidität des Harns. Dabei ist es, wie ich in der Berl. kl. Wochenschrift. 1892. S. 754 des Näheren erörtert habe, gerade ein Vorzug, dass das Piperazin den Harn nicht alkalisch macht. Die Ausscheidbarkeit der Harnsäure sicher zu verhindern, dazu sind nur grosse Mengen Alkali oder Piperazin im Stande. Wenn auch Dr. Mordhorst einen längere Zeit andauernden Gebrauch von 7 g Natriumcarbonat, wie es in seinem „Gichtwasser“ als Tagesgabe enthalten ist,

empfehlte, so scheint mir im Gegensatz hierzu daraus denn doch eine nicht zu unterschätzende Gefahr zu resultiren. Ganz abgesehen von den sonstigen bekannten Nachtheilen grosser oder andauernder Dosen von Alkalicarbonaten, ist es bekannt, wie ausserordentlich oft Harnsäureconcremente Ausgangspunkte für Phosphatsteine werden. Geschieht dies schon unter normalen Verhältnissen, d. h. bei sauer reagirendem Harn, wie viel grösser muss dann die Gefahr bei nur sehr schwach sauer oder gar alkalisch reagirendem Harn sein? Ich habe die Ueberzeugung, dass, wenn durch einen übermässigen oder von ärztlicher Seite nicht sorgfältig überwachten Gebrauch der Alkalien nicht öfter mehr Schaden als Nutzen gestiftet wird, dies einzig und allein dem Umstande zuzuschreiben ist, dass unter ihrem Einfluss die Bildung des zum Aufbau der Concremente dienenden nekrotischen Materials eingeschränkt oder die Wegschaffung desselben begünstigt wird. Von der Häufigkeit, in der diese durch Phosphate überrindeten harnsauren Steine vorkommen, hat mir das Material, welches mir von befreundeten Collegen zugegangen ist, den Beweis geliefert. — Weit entfernt den Nutzen der Alkalien und alkalischer Wässer für die Therapie der Steinleiden zu verkennen, möchte ich den Gebrauch derselben auf das äusserste Maass beschränkt wissen. Wo es sich um die Bekämpfung chronischer Diathese handelt, scheint mir der Gebrauch des Piperazins allein ohne Alkalien am meisten am Platz zu sein, und zwar, um die Diurese zu fördern, in dünner Lösung als kohlen-saures Wasser. Bei acut verlaufender Diathese befürworte ich den Piperazingebrauch gleichzeitig oder besser alternirend mit dem Mineralwassergebrauch, letzteren aber nur im allerdiscretesten Maasse.

Ad 3. Auflösung bereits vorhandener harnsaurer Concretionen durch Piperazin.

Zunächst sei wieder hervorgehoben, dass der Hauptzweck der Piperazinbehandlung ist, prophylaktisch zu wirken durch Beseitigung der Uratstauung in den Nieren, die oft massenhafte Neubildung von Steinkernen, wie sie sich durch oftmals massenhaftes Abgehen von Sand und Gries documentirt, zu verhindern und damit die Möglichkeit einzuschränken, dass einer von den vielen Kernen Ausgangspunkt für einen neuen Harnstein wird. Andererseits aber ist die Bedeutung der Frage: „ist man im

Stande, eine Auflösung fertig gebildeter Steine durch den Gebrauch innerlicher Mittel herbeizuführen“, durchaus nicht zu verkennen.

Was leisten nun in dieser Beziehung die kohlensauen Alkalien und alkalischen Wässer?

Wie minimal und für die Praxis wenig in's Gewicht fallend die Einwirkung des Harns nach einigermaassen discretem Gebrauch der Mineralwässer auf Harnconcremente ist, geht aus der Arbeit von Posner und Goldenberg hervor. Die Verfasser glauben zwar trotzdem, und zwar im Gegensatz zu Ebstein, dass ihre Experimente den Wirkungskreis der Mineralwässer als einen weiteren erkennen lassen; doch scheint mir aus ihren Versuchen das Gegentheil hervorzugehen, nemlich die Inconstanz und Gefährlichkeit der Einwirkung¹⁾.

Was leistet nach dieser Richtung das Piperazin?

Ein Maass für das Lösungsvermögen einer Substanz für Harnsäure während der Passage durch den Körper muss a priori mehr oder weniger in dem Verhalten dieser Substanz zur Harnsäure ausserhalb des Körpers gesucht werden. Der Unterschied zwischen Alkalicarbonat und Piperazin bzw. Piperazincarbonat in den Lösungswerthen für Harnsteine ausserhalb des Körpers

¹⁾ Vals mit etwa 6 g und Vichy mit etwa 8 g kohlensauen Alkalien im Liter pro die, die stärksten Mineralwässer, können für eine dauernde Behandlung kaum in Betracht kommen. Aber auch bei diesen stand die Wirkung in gar keinem Verhältniss zu der colossalen Menge Alkali, die in den Körper dadurch eingeführt wird. Wenn beispielsweise der Harn nach Genuss von 2 Liter Valsbrunnen, = etwa 16 g kohlensaure Alkalien, im Standgefäss das Gewicht eines 0,088 schweren Concrementes um 0,001 verringert, so ist damit für die Praxis offensichtlich noch wenig gewonnen, eben so wenig wenn nach zweitägigem Gebrauch 400 ccm des Harnes von 1 g harnsauren Gries 0,03 g weggelöst haben, und zwar unter Umständen, die denn doch wohl günstiger als diejenigen im Körper sind. Die Inconstanz der Einwirkung zeigen am besten Posner's Versuche mit Fachinger Wasser (etwa 5 g kohlensaures Alkali im Liter). Nach zweitägigem Gebrauch von einem Krug Fachinger trat die Abnahme von 0,009 g pro 200 ccm, also nur 0,0045 pCt. ein, dagegen nach zweitägigem Gebrauch einer Flasche Fachinger eine Zunahme von 0,024 g, also fast dem dreifachen der Abnahme. Der Harn war in diesem Fall alkalisch und Posner erklärt die Zunahme durch Ausfallen von Phosphaten.

ist so auffällig zu Gunsten des Piperazins, dass schon daraus der Werth des Piperazins für die Lösung im Organismus zu folgern ist. Wirken die Alkalien innerhalb des Körpers lösend auf harnsaure Concremente, so muss es Piperazin in weit höherem Maasse thun, wofern nur durch mässigen Gebrauch alkalischer Wässer die Acidität des Harns herabgemindert wird. In der That geben die Meisels'schen Versuche auch hier wieder eine directe Bestätigung, wenigstens was die Auflösung kleinerer Concretionen anbelangt. Meisels resumirt wie folgt: „Das Piperazin ist im Stande, das Auftreten der Uratablagerungen bei den Vögeln zu verhindern und die bereits entstandenen zu lösen; das Lithium carbonicum, per os verabreicht, ist nicht im Stande Uratablagerungen zu lösen und übt entgegen dem Piperazin einen schädlichen Einfluss auf den Organismus.“

Dieses Ergebniss ist von um so grösserer Bedeutung, als Lösungsfähigkeit einer Substanz für Harnsäure durchaus nicht zusammenfällt mit der Lösungsfähigkeit für Harnsteine.

Folgende Versuche zeigen dies in klarster Weise. Sie machen die Meisels'schen Ergebnisse vollkommen begreiflich.

Trägt man gepulverte Harnsäure in 1procentige warme Sodalösung ein, so bleibt auch nach dem Erkalten noch ein beträchtlicher Theil des harnsauren Natrons eine Zeit lang gelöst, um nachher sich plötzlich auszuschcheiden. Diese Erscheinung rührt davon her, dass das harnsaure Natron (saure Salz) in 124 Theilen kochenden Wassers löslich ist, dagegen 1150 Theile kaltes Wasser zur Lösung bedarf. Dementsprechend überzieht sich ein aus Harnsäure bestehender Harnstein bei 40° in Sodalösung gehängt mit einer Haut von harnsaurem Salz und bleibt vollkommen unverändert, ohne sich nur im Geringsten aufzulösen oder mürbe zu werden; ein Versuch, der oft wiederholt wurde.

Setzt man nun etwas Piperazin zur Sodalösung hinzu, so verschwindet zwar die einmal gebildete Kruste von harnsaurem Natron nicht, aber der Stein wird allmählich vollkommen ausgehöhlt und zerfällt bei der geringsten Berührung. Das ist denn doch wohl eine beachtenswerthe und überraschende Erscheinung¹⁾. Dasselbe

¹⁾ Die Lösung des Steins dauert selbstverständlich weit länger, als wenn kein Natriumcarbonat, sondern nur Piperazin in Lösung vorhanden gewesen wäre.

findet auch statt, wenn ein Harnsäurestein von einer natürlichen Phosphatschicht umgeben, und eine kleine Stelle dieser Schicht durchbrochen ist. Man kann auf diese Weise oft das zierliche hohle Phosphatgehäuse der Harnsteine vollkommen erhalten. — Bemerkenswerth ist ferner das Ergebniss folgender Versuche:

Grieskörner lösen sich bekanntlich in einer Lösung von Dinatriumphosphat allmählich, wenn auch sehr langsam auf. Einzig und allein dem Dinatriumphosphat ist es zuzuschreiben, wenn der Harn harnsäurelösende Eigenschaften besitzt. Setzt man nun zu einer Dinatriumphosphatlösung etwas Piperazin, so geht die Lösung des Steins weit rascher vor sich.

IV.

Zellenstudie an der gereizten Hornhaut.

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

Von Dr. med. K. Yamagiwa,

Assistenzprofessor an der kais. Japan. Universität zu Tokio (Japan).

Meiner früheren Arbeit¹⁾ schliesse ich hier diejenige über die einmal chemisch, ein andermal mechanisch gereizten Hornhäute von Kaninchen an. Ihr Zweck ist, zu untersuchen, ob eine neue Quelle für gewisse Zellarten in dem entzündeten Heerd der Hornhaut, wie Kruse²⁾ und Grawitz³⁾ meinen, sich bestätigen lässt.

Hornhaut ist das klassische Object, das man als ein gefäßloses Gewebe zum Studium des entzündlichen Prozesses, besonders aber zur Feststellung der Herkunft einzelner Elemente im entzündeten Heerde gewählt hat. Zwar ist die Hornhaut selbst nicht gefäßhaltig, aber doch mit Lymphräumen versehen.

Diese Lymphräume communiciren mit denjenigen in der Conjunctiva bulbi. Somit steht die Bahn für die Einwanderung

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 135. Heft 2.

²⁾ Dieses Archiv. Bd. 128. Heft 2.

³⁾ Atlas der pathologischen Gewebelehre. Lieferung II.