

## XI.

### Zur Entstehung der Uratablagerungen bei Gicht.

Von Dr. C. Mordhorst, Wiesbaden.

---

An der Hand der bekannten ursächlichen Momente bei der Entstehung der Gicht (erhöhter Harnsäuregehalt, herabgesetzter Alkalescentz der circulirenden Säfte u. s. w.), weiter der Thatsache, dass das Bindegewebe, einschliesslich des Knorpels, der ausschliessliche Sitz der Uratablagerungen ist, und endlich der Resultate einer grossen Reihe von Versuchen über die Bildung von Uraten ausserhalb des lebenden Organismus, glaube ich eine richtige Erklärung der Entstehung der Uratablagerung und deren Folgezustände geben zu können.

Ich will hierbei von dem anatomischen Befund in der Leiche ausgehen, wie er zuerst von A. Garrod, später von vielen anderen Autoren, am besten von Duckworth und Ebstein beschrieben worden sind.

Der Befund aller Autoren ist im Wesentlichen derselbe. Man findet immer die Uratablagerung an der Oberfläche der Gelenkknorpel, in den Gelenkkapseln, Bändern, Sehnen, Sehnencheiden oder in dem Bindegewebe der Muskeln und der Haut. Immer sind es Heerde von nadelförmigen Krystallen aus saurem harnsaurem Natron, die in einer textur- und strukturlosen Masse, nekrotisirtem Gewebe (Ebstein) eingebettet liegen.

Ebstein ist bekanntlich der Ansicht, dass die Nekrose des Gewebes der Uratablagerung vorausgeht, die Nekrose also das Primäre, die Uratausscheidung das Secundäre sei.

Nehmen wir zunächst an, dass dem wirklich so sei, so erhebt sich unwillkürlich die Frage: wie kommt eine solche Nekrose zu Stande? Die Antwort, die Ebstein hierauf gegeben hat, ist nicht befriedigend. Da die Entstehung der Nekrosen für das ganze Verständniss der Pathogenese der Gicht von der grössten Wichtigkeit ist, so scheint mir eine gründliche Besprechung dieser Frage hier unentbehrlich.

Da, so viel mir bekannt, Ebstein der einzige ist, der eine Erklärung des nekrotisirenden Vorganges gegeben hat, so will ich dieselbe hier kurz anführen und sie auf ihre Stichhaltigkeit prüfen.

In seinem Buch über „die Natur und Behandlung der Gicht“, Wiesbaden 1882, sagt er S. 46:

„Ich stelle mir vor, dass die schwer lösliche, Harnsäure-Verbindungen enthaltende, gichtische Substanz zunächst in flüssiger Form unter bestimmten, im weiteren Verlauf der Darstellung genauer zu erörternden Voraussetzungen in den Geweben, und zwar an circumscribten Stellen derselben, abgelagert wird. Ist diese Substanz nun giftig und im Stande, die Gewebe in ihrer Ernährung zu schädigen — was wir zunächst als richtige Voraussetzung annehmen wollen, was aber durch directe Beweise weiterhin zu erhärten sein wird — so wird dieses giftige Fluidum, wie ein Tropfen Säure oder Alkali, womit man die durch dasselbe zerstörungsfähige Substanz betupft, an derjenigen Stelle, wo sie zuerst wirksam wird, das betreffende Gewebe am meisten benachtheiligen. Die Giftwirkung wird, je weiter von dieser Stelle um so mehr, an Stärke abnehmen.“

Der directe Beweis Ebstein's für die schädigende Einwirkung der gelösten Harnsäureverbindung, „des giftigen Fluidums“, auf die Gewebe in ihrer Ernährung ist folgender (S. 80):

„Die Harnsäure wurde theils in Wasser als Schüttelmixtur aufgeschwemmt, theils in 5procentiger Natriumphosphatlösung bis zur Sättigung derselben in der Wärme gelöst und nach dem Erkalten filtrirt. Diese letzteren Lösungen reagirten neutral oder ganz schwach sauer(?). Die Reaction beeinflusste die Resultate nicht. Alle Versuche wurden mit sterilisirten Lösungen unter antiseptischen Cautelen ausgeführt. Es wurden nun bei Kaninchen Einspritzungen mit solchen Flüssigkeiten, vornehmlich mit der zuletzt erwähnten harnsauren Natriumphosphatlösung, in den Peritonäalsack, in die vordere Augenkammer, ferner parenchymatöse Injectionen in die Niere, in den Ohrknorpel, sowie endlich in die Hornhaut gemacht. Ausserdem wurde auch vermittelst Einstäubung Harnsäure in den einen Conjunctivalsack eingebracht. Was nun den letzterwähnten Eingriff anbelangt, so macht er eben so wenig wie die Einstäubung von Magnesia usta, welche als Controlversuch am anderen Auge ausgeführt wurde, bemerkbare Reizerscheinungen. Eben so wenig liess sich am Peritonäalsack eines Kaninchens, welchem Harnsäure in die Bauchhöhle eingespritzt worden war, als dasselbe nach 3 Monaten getödtet wurde, etwas Krankhaftes nachweisen. Harnsäure in Schüttelmixtur in die vordere Augenkammer von Kaninchen eingespritzt, verschwand langsam binnen etwa 2 Wochen, ohne aber irgend welche augenfällige ent-

zündliche Erscheinungen zu veranlassen. Indessen war entsprechend der Stelle, wo die Harnsäure gelegen hatte, eine Trübung im unteren Theil der Hornhaut zurückgeblieben. Parenchymatöse Injectionen in dem Ohrknorpel veranlassten circumscripte hyperämische Stellen, welche einige Tage lang anhielten, nachher aber spurlos verschwanden. — Parenchymatöse Injectionen in das Nierenparenchym, welche in der Weise ausgeführt wurden, dass die harnsäurehaltige Flüssigkeit theils percutan, theils nach Freilegung der linken Niere mittelst einer feiner Canüle in das Nierengewebe mit der Pravaz'schen Spritze eingespritzt wurde, ergaben, als das Thier 45 Tage nach dem Experiment getödtet wurde, bei Untersuchung der Niere kleinzellige Infiltrationen, welche weit über die Grenzen des Stichkanals sich erstreckten. Diese Versuche wurden nur in beschränkter Anzahl angestellt, weil die parenchymatöse Injection in das Hornhautparenchym ein Versuchsterrain darbot, an welchem unzweideutig und leicht die toxische Wirkung der Harnsäure festgestellt werden konnte. Wenn man nemlich Kaninchen die oben bereits erwähnte harnsaure Natriumphosphatlösung mit einer Haarcanüle in die Cornea injicirt, so entsteht zunächst eine grauweiße Trübung, welche nach einigen Stunden sich soweit aufhellt, dass sie nur bei genauer localer Beleuchtung als schwache Trübung erkenntlich ist. Diesen initialen Effekt erzielt man auch durch Injectionen mit sterilisirten Lösungen von 5procentigen Natriumphosphatlösungen. Indessen ist die hierbei entstehende Trübung nach 1—2 Stunden verschwunden und auch nachträglich stellt sich keine derjenigen Veränderungen ein, welche man constant, an der mit harnsaurer Natriumphosphatlösung injicirten Hornhaut sich entwickeln sieht. Zunächst verschwindet bei der letzteren die entstandene initiale Trübung nicht ganz. Indessen sind eine Stunde nach Ausführung der geschilderten Injectionen in dem Gewebe der Hornhaut noch keine histologischen Veränderungen zu erkennen. Beobachtet man die Entwicklung des Processes nach der Einspritzung der Uratlösung in der Hornhaut weiter, so nimmt die nach dem Zurücktreten der initialen grauweißen Opacität zurückbleibende schwache Trübung im Laufe des nächsten Tages an Intensität zu. Es entstehen in der Ausdehnung der anfänglich vorhandenen Opacität, d. h. im Verbreitungsbezirke der Injectionsflüssigkeit milchweiße Trübungen. Eine demnächst in der Umgebung derselben auftretende hauchartige Trübung des Hornhautgewebes verschwindet etwa nach Verlauf einer Woche wieder, während die milchweißen Trübungen bestehen bleiben. Untersucht man nun die erwähnten milchweißen Trübungen in der Hornhaut mikroskopisch, so ergiebt sich, dass es sich um Hornhautinfiltrate handelt. Eine solche, zwei Tage nach der Injection von harnsaurem Natriumphosphat vorgenommene Prüfung des Sachverhalts, zeigte an feinen Durchschnitten der Hornhaut, von denen einer auf Fig. 25 bei schwacher Vergrößerung abgebildet ist, heerdweise angehäuften Rundzellen(?) in der Hornhautsubstanz. Auch in der weiteren Umgebung dieser Heerde fanden sich, und zwar in reichlicher Menge, zerstreute Rundzellen(?) im Gewebe der Hornhaut. Krystallisirte Uratablagerungen wurden in diesen

Heerden ebenso wenig wie Nekroseherde beobachtet. Verfolgte man nun das Hornhautinfiltrat in seinem weiteren Verlauf, so sah man an der Stelle, wo dasselbe sich etablirt hatte, innerhalb der nächsten Wochen eine Veränderung eintreten, welche sich als „Leukom“ im ophthalmologischen Sinne charakterisirte und welches bei der mikroskopischen Untersuchung sich demgemäss als aus Narbengewebe bestehend zeigte. Wenn nun eine Schüttelmixtur aus Harnsäure in das Corneagewebe injicirt wurde, so ergab sich meist ein dem beschriebenen ganz gleicher Effekt.“

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die erhaltenen Resultate zum Theil negativ ausfielen, so die Einspritzungen in die Peritonäalhöhle, in die vordere Augenkammer, in den Ohrknorpel, die Einstäubung von Harnsäure in den Conjunctivalsack. Dass die Harnsäure, in die vordere Augenkammer gebracht, binnen 14 Tagen verschwunden war, erklärt sich aus der alkalischen Reaction der Flüssigkeit daselbst und ihre fortwährende Erneuerung durch die osmotischen Prozesse. Die Alkalien derselben verbinden sich sofort mit der Harnsäure zu harnsauren Alkalien, die als Kugelurate sichtbar werden. Dass hierbei in den unteren Theil des Hornhautgewebes etwas der, gelöste Kugelurate enthaltenden Flüssigkeit eingedrungen ist und da, in Folge der in der Cornealsubstanz vorhandenen, geringeren Alkalescenzenz ihrer Säfte und anderer Verhältnisse, Kugelurate ausscheidet, ist ein Vorgang, der ganz demjenigen in dem Knorpel bei Uratablagerung entspricht, und worüber bald ausführlich gesprochen werden soll. Eben so wenig wie diese Erscheinung für eine Giftwirkung der Harnsäure spricht, thun dies die entzündlichen Reizungen der Injectionen in das Nierenparenchym. Viel besser noch werden — nach meiner Ansicht — die durch die Injectionen veranlassten kleinzelligen Infiltrationen erklärt durch die mechanische Reizung der zum Ausfall gekommenen Kugelurate, die die Saftspalten und Lymphgefässanhänge verstopfen. Was endlich das Resultat der parenchymatösen Injectionen in das Hornhautparenchym anbetrifft, welches Ebstein als Hauptbeweis für die giftige Wirkung der Harnsäurelösung anführt, so scheint mir dasselbe auch durchaus nicht geeignet, die Richtigkeit seiner Behauptung zu beweisen. Ich will die Effekte, die Ebstein durch die Injectionen erzielte, nach einander besprechen und zeigen, dass die Entstehung derselben auch eine andere, meiner Ansicht nach richtigere Erklärung zulässt.

Wenn, wie das Ebstein behauptet, das „giftige Fluidum“ ähnlich wie eine Säure oder ein Alkali wirke, so müsste zunächst der erste Effekt doch ein anderer sein. Bringt man eine concentrirte Mineralsäure mit lebendem Gewebe zusammen, so entsteht an der Applicationsstelle durch Gerinnung des Gewebes ein Schorf, der sogen. Aetzschorf. Weiter in das gesunde Gewebe dringt die Säure nicht, kann also keine directe Wirkung auf die Ernährung des nicht mit der Säure in Berührung gekommenen, gesunden Gewebes haben. Wohl aber findet eine indirecte Wirkung statt, indem durch die Zerstörung von Blut- oder Lymphgefäßen durch die Säure nothwendig zunächst eine Circulationsstörung in dem von der Säure nicht berührten, angrenzenden, gesunden Gewebe entstehen muss. Nach kürzerer oder längerer Zeit ist diese Circulationsstörung beseitigt. Dass diese Herstellung der Saftströmung nicht ohne Entzündungserscheinungen stattfinden kann, ist selbstverständlich. Es findet jedoch keine nachträgliche, allmähliche Ernährungsstörung, keine Nekrose statt; es ist kein nekrotisirendes Gewebe.

Vielleicht hat Ebstein an eine schwächere Säure gedacht. Aber auch diese würde nicht eine solche allmählich entstehende Veränderungen in dem Gewebe hervorrufen. Bei einem acuten Gichtanfall wirkt das „giftige Fluidum“ doch nur kurze Zeit und würde wohl kaum eine lang anhaltende Nachwirkung haben, weil doch eine Saftströmung vorhanden ist, mittelst welcher allmählich das giftige Fluidum entfernt werden würde. Der Vergleich der Wirkung desselben mit der einer Säure scheint mir hiernach nicht zutreffend zu sein, der mit der Wirkung eines Alkali will mir nicht besser erscheinen. Wenn auch die Berührung eines Aetzkali keinen Schorf erzeugt wie eine Säure, so hat sie doch eine plötzliche Vernichtung des Gewebes zur Folge.

Bevor ich zur Besprechung der Wirkung, die Ebstein durch Injectionen in die Hornhautsubstanz erzielte, muss ich auf einige Eigenthümlichkeiten der von Ebstein angegebenen Lösung von Harnsäure in einer 5procentigen Natriumphosphatlösung aufmerksam machen. Ich stellte die Lösung auf folgende zwei Weisen dar:

Zu 10 g destillirten Wassers setzte ich zunächst 0,5 g Dinatriumphosphat und schüttelte es so lange, bis auch der letzte Rest des Salzes gelöst war. Darauf setzte ich der Lösung bei fortwährendem Schütteln Harnsäure in Ueberschuss zu und erwärmte die Lösung bis etwa 50° R. etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde, filtrirte warm. Als ich nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde das Glas zur Hand nahm, war das ganze Filtrat zu einer gallertigen, blaugrauen Masse geronnen, die sich nur schwer aus dem Fläschchen entfernen liess. Es wurde ein wenig davon unter das Mikroskop gebracht. Es war eine amorphe Masse. Die Reaction derselben war stark alkalisch. Ebstein's Lösung war neutral oder ganz schwach sauer, was mir — nach meinen Versuchen — unverständlich ist.

Das zweite Mal erwärmte ich die Lösung kaum bis zur Körpertemperatur, nachdem ich sie vorher etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde geschüttelt hatte. Nach etwa einer halben Stunde Digeriren liess ich die Mischung abkühlen und filtrirte sie. Schon nach 10 Minuten fing in dem Filtrat eine blaugraue Wolkenbildung an, die allmählich sich auf den ganzen Inhalt des Glases erstreckte. Nach einigen Stunden war das Glas bis zu seiner halben Höhe damit ausgefüllt. Die unteren Schichten hatten eine grauweisse Farbe angenommen, während die oberen bläulich blieben. Die obersten Schichten — die sich da gebildeten Wolken hatten sich gesenkt — waren fast klar. Auch diese Flüssigkeit reagirte stark alkalisch. Mikroskopisch untersucht, fand ich die blaue Masse aus hellgelben bis durchsichtigen Kugeluraten von verschiedener Grösse bestehen. Die grauen Wolken bestanden aus dunkleren Kugeluraten mit einem noch dunkleren Rande. Bevor sich Niederschläge, die blauen Wolken, gebildet hatten, brachte ich einen Tropfen davon auf die innere Seite meiner Unterlippe. Da nach einigen Minuten absolut keine wahrnehmbaren Veränderungen an der Schleimhaut stattgefunden hatte und keine Schmerzen entstanden, so brachte ich 2 Tropfen von der Lösung in den Conjunctivalsack meines Auges. Keine Schmerzempfindung, kein, auch nicht der geringste Reiz konnte wahrgenommen werden. Darauf brachte ich etwas von dem blauen Niederschlag in den Conjunctivalsack. Derselbe negative Erfolg! Wenn hiernach die Natriumphosphat-Harnsäurelösung an der so empfindlichen Schleim-

haut der Conjunctiva absolut keine Reizerscheinungen, nicht einmal eine leichte Röthung, hervorzurufen im Stande ist, so ist schwer zu verstehen, wie sie in dem Gewebe so deletäre Veränderungen erzeugen kann, wie dies Ebstein annimmt.

Durch die vielen Versuche, die ich mit den verschiedensten alkalischen Lösungen gemacht habe, um die Natur der Harnsäure kennen zu lernen, war es mir schon längst bekannt, dass die Harnsäuremenge, die eine alkalische Flüssigkeit aufzulösen im Stande ist, keinen Maassstab abgibt für ihre wirkliche Lösungskraft für Harnsäure. Jede Lösung irgend eines alkalischen Salzes wird mit **Harnsäure übersättigt**, wenn dieselbe mit Harnsäure im Ueberschuss längere Zeit digerirt wird. Dies ist schon der Fall bei kalter Lösung, in noch viel höherem Grade aber bei einer erwärmten. Je nachdem nun die Uebersättigung der alkalischen Lösung mit Harnsäure eine geringere oder eine starke ist, hält sich die Lösung längere oder kürzere Zeit vollständig klar.

Die Trübung kann sofort nach der Abkühlung auftreten, sie kann Minuten, Stunden, Tage, ja erst Wochen nach der Filtration eintreten, wie ich das so häufig gesehen habe.

Da die Lösung, die Ebstein injicirte, jedenfalls klar gewesen ist und wohl auch in den ersten Stunden klar geblieben ist, so hat er wahrscheinlich nicht so lange die Mischung digerirt, oder nicht so viel überschüssige Harnsäure benutzt, wie ich. Ich stellte deshalb durch kürzeres Digeriren eine Natriumphosphat - Harnsäuremischung her, deren Filtrat sich etwa 6 Stunden ganz klar hielt. Die Hälfte von dieser klaren Lösung goss ich zu einer gleich grossen Menge einer Lösung von Natriumbicarbonat und Chlornatrium von einer Concentration von 0,2, bzw. 0,7 pCt. Schon nach einer halben Stunde wurde eine deutliche Trübung dieser Lösung sichtbar, während die reine Lösung von harnsaurem Natriumphosphat noch ganz klar blieb. Nach etwa einer Stunde hatte sich in jener ein recht beträchtlicher, weissgrauer Bodensatz gebildet. Sowohl dieser wie die trübe Flüssigkeit zeigten fast nur Kugelurate von verschiedener Grösse. Die kleinsten derselben waren punktförmig und nur bei 300-maliger Vergrösserung deutlich sichtbar als kleinste Kügelchen.

Nach dem Abkühlen, also vor dem Filtriren der Natriumphosphat-Harnsäuremischung, hatte sich schon in derselben ein beträchtlicher Niederschlag neben der noch ungelösten Harnsäure gebildet. Nach dem Filtriren brachte ich etwas von dem Filterinhalt unter das Mikroskop. Die Masse bestand aus Kugeluraten und noch ungelösten Harnsäureresten.

Das ungemischte Filtrat fing nach 6 Stunden an ein blaues, wolkiges Sediment auszuscheiden. Es bestand aus einer gallertartigen Masse und Kugeluraten von verschiedener Grösse.

Dieses Verhalten der harnsauren Natriumphosphatlösung giebt uns den Schlüssel zur Erklärung der Erscheinungen, die Ebstein durch seine Injectionen in die Cornea erzeugte.

Was zunächst die anfängliche Trübung anbetrifft, die sofort nach der Injection entstand, so hatte sie nichts Charakteristisches, da auch die Injectionen mit der reinen Natriumphosphatlösung — und auch, wie ich selbst bei meinen später zu erwähnenden Versuchen gesehen, mit gewöhnlichem Trinkwasser — denselben Effekt hatten. Dass die Trübung nach der harnsauren Natriumphosphatlösung sich nach einigen Stunden nicht im selben Maasse aufhellte, wie nach der Natriumphosphatlösung hat seinen Grund in der Trübung der injicirten Harnsäurelösung durch den Saft des Hornhautgewebes, der, wie die Lymphe, etwa 0,7 pCt. Kochsalz und 0,2 pCt. Natriumbicarbonat enthält, also so viel dieser Salze, wie die Lösung, zu der ich die Hälfte des Filtrats goss und die schon nach einer halben Stunde anfing, trübe zu werden und nach 6—7 Stunden einen starken Niederschlag von Kugeluraten zeigte. Wird nemlich zu einer mit Harnsäure übersättigten Lösung von Dinatriumphosphat, Soda oder Natriumbicarbonat irgend ein saures oder neutrales oder, unter gewissen Bedingungen, selbst ein alkalisches Salz oder eine Lösung desselben gesetzt, dann entsteht nach kürzerer oder längerer Zeit ein Niederschlag von Kugeluraten.

Wenn man aber nun weiss, dass eine Flüssigkeit, die, was die Salze anbetrifft, ganz ähnlich zusammengesetzt ist wie der Saft der Hornhaut, in einer mit Harnsäure übersättigten Lösung eine Trübung, bestehend aus Kugeluraten, hervorruft, was ist dann natürlicher als die Annahme, dass die in das Hornhaut-



gewebe injicirte Lösung von Dinatriumphosphat, die mit Harnsäure stark übersättigt war, durch den Saft der Hornhaut auch getrübt wird und so eine Trübung des Hornhautgewebes veranlasst? Diese muss eintreten. Aber selbst in dem Falle, dass der Saft der Cornea nicht diesen Kugelurate ausfällenden Einfluss hätte, so hätte doch eine Trübung des Gewebes, allerdings erst nach einigen Stunden, eintreten müssen, weil die harnsaure Natriumphosphatlösung mit Harnsäure oder richtiger mit Kugeluraten übersättigt war, denn schon nach 5—6 Stunden bildete sich in der Lösung ein Sediment — eine Trübung — von Kugeluraten. Wie in beiden Lösungen, sowohl in der mit der Natriumbicarbonat-Kochsalzlösung vermischten harnsauren Natriumphosphatlösung, als in der letzteren allein, nach kürzerer oder längerer Zeit ausserhalb des Gewebes Kugelurate ausgeschieden werden, so muss dies eben so gut innerhalb des Gewebes, hier in dem Hornhautgewebe, geschehen.

In der harnsauren Natriumphosphatlösung hatten sich die Kugelurate zum Theil zu grösseren Häufchen zusammengeballt und eine dunklere Farbe angenommen. Sie schienen sich in punktförmige, kleinere dunkle Gebilde aufgelöst zu haben. Aus solchen bestanden auch die Häufchen. Zu einer Nadelbildung kam es, selbst nach 14 Tagen, nicht. In der mit Natriumbicarbonat-Kochsalzlösung vermischten harnsauren Natriumphosphatlösung kam es schon nach einigen Tagen zur Bildung von körnigen, dunklen, undurchsichtigen Nadeln, die wiederum nach 3—4 Tagen in ganz ähnliche Gebilde, wie die in der harnsauren Natriumphosphatlösung, sich verwandelt hatten. Von Nadeln waren nur ganz einzelne undurchsichtige, dunkle zu entdecken. Vergleicht man diese Gebilde mit den in dem Präparat No. 25 von Ebstein beschriebenen Rundzellen (?), so ist es nicht möglich, irgend einen Unterschied zwischen denselben zu entdecken. Wie ich in den Flüssigkeiten keine krystallisirte Nadelurate — die Neigung zur Bildung von Nadeln in der einen Flüssigkeit wurde erwähnt — fand, so sah auch Ebstein keine Nadeln in dem Hornhautgewebe. Dass sich schliesslich nach einigen Wochen ein Narbengewebe bildete, ist ja eigentlich selbstverständlich. Die Gewebstrennung durch den Nadelstich und durch die injicirte Masse, und eine

nicht vollständige Resorption der schwerlöslichen Harnsäureverbindung wären wohl im Stande, eine bleibende Trübung zu erzeugen.

Dass Ebstein's Versuch, Injection in das Hornhautgewebe mit einer Schüttelmixtur von Harnsäure, einen äusserlich gleichen Effekt ergab, ist selbstverständlich. Kommt Harnsäure in Berührung mit einer alkalischen Flüssigkeit — der Saft des Hornhautgewebes ist ja alkalisch — so bilden sich sofort Kugelurate, wie dies meine zahlreichen Versuche mit den verschiedensten Concentrationen ungleicher Salzlösungen sicher gezeigt haben. Ob und wann sich aus denselben Nadelurate bilden, hängt ab von der Zusammensetzung der Kugelurate. Je mehr Harnsäure sie enthalten, desto sicherer und schneller bilden sich aus ihnen die Nadelurate, d. h. Nadeln aus harnsaurem saurem Natron. Dass sich nun in dem Hornhautgewebe die Harnsäure mit den in den Säften enthaltenen alkalischen Salzen zu Kugeluraten aus harnsauren Alkalien verbunden haben, unterliegt hiernach keinem Zweifel. Ob sich aber aus den Kugeluraten Nadeln gebildet haben, lässt sich nicht sagen, weil nicht festgestellt werden konnte, ob die injicirten, zum Theil verwitterten Harnsäurekrystalle in dem Hornhautgewebe einzeln oder haufenweise zu liegen kamen. Im ersten Falle können die gebildeten Kugelurate ihre Form behalten, im letzteren fangen die Häufchen bald an, Nadeln nach allen Seiten auszuschicken.

Dass sowohl im ersten wie im zweiten Falle eine Degeneration des Gewebes entstehen kann, werde ich bald zeigen.

Es scheint mir aus diesen Beobachtungen und Betrachtungen hervorzugehen, dass der Beweis Ebstein's für die Behauptung, die gichtische Substanz, die Verbindung der Harnsäure mit Alkalien, sei giftig und so im Stande, die Gewebe in ihrer Ernährung zu schädigen, nicht recht das bringt, was man von einem solchen verlangt. Auch scheinen mir meine Erklärung für die von Ebstein beobachteten Veränderungen im Hornhautgewebe nach seinen Einspritzungen viel natürlicher und ungewzogener zu sein wie die seine.

Was die Versuchsanordnung Ebstein's anbetrifft, so ist mir nicht verständlich, warum er zur Lösung der Harnsäure eine

5procentige Natriumphosphatlösung benutzt hat. Das Blut enthält bekanntlich 0,2—0,3 pCt. alkalischer Natronsalze. Davon ist der kleinste Theil, etwa ein Achtel, Dinatriumphosphat, der grösste Theil doppeltkohlensaures und wahrscheinlich auch kohlensaures Natron. Es wäre meiner Ansicht nach zweckdienlicher gewesen, wenn er eine 0,2procentige Lösung von doppeltkohlensaurem Natron mit 0,7 pCt. Kochsalz für seine Versuche verwendet hätte, weil eine solche Lösung den natürlichen Verhältnissen weit besser entspricht.

Um die Richtigkeit meiner Ansichten zu stützen, habe ich folgende Versuche mit einer grösseren Anzahl Schweinsaugen gemacht:

Eine 2procentige Lösung von Dinatriumphosphat — ich wählte eine bedeutend schwächere Lösung als Ebstein, weil die Bildung von regelmässigen Uraten in einer stärkeren Lösung nicht so ausgeprägt ist als bei schwächerer Lösung — wurde, nachdem Harnsäure in Ueberschuss hinzugesetzt war, bei etwa Körpertemperatur eine Stunde digerirt und häufig geschüttelt, dann abgekühlt und filtrirt. Die Hälfte des Filtrats wurde — zum Zweck der Controle — mit einer 0,5 pCt. doppelkohlensaures Natron und 0,5 pCt. Kochsalz enthaltenden Lösung vermischt. Von dem unvermischten Filtrat wurden nun in die Hornhaut von 6 Schweinsaugen mit der Injectionsspritze ein wenig eingespritzt. Bei vorsichtiger Einführung der feinen Nadel und langsamer Einspritzung wurden fast plötzlich zahlreiche, von der Einstichstelle ausstrahlende, feine weisse Streifen sichtbar, die sich fast über die ganze Hornhaut verbreiteten und wahrscheinlich Saftkanälchen darstellten. Bei noch stärkerem Stempeldruck bildete sich ein rundlicher, graublauer Fleck an der Einstichstelle von etwa 3 mm Durchmesser. In drei Fällen bildeten sich nur solche Flecke ohne die radiären Ausläufer, in den drei anderen Fällen dagegen zuerst die Ausläufer und nachher die Flecke. Diese Trübung der Hornhaut, auch die radiären Streifen, bildeten sich auch nach Injection von einfachem Leitungswasser. Auch war der Stichkanal deutlich getrübt. Da die Trübung gleichzeitig mit der Einspritzung stattfand, so ist nicht anzunehmen, dass sie durch Veränderung des Gewebes durch chemische, sondern durch mechanische Einwirkung entstanden ist. Es

findet eine Erweiterung der Lymphwege, eine Zerreissung, eine Trennung des Gewebes statt, die sicherlich die Ursache der Trübung ist. Die Einspritzungen fanden Nachmittags zwischen 4 und 5 Uhr statt. Den nächsten Morgen um 8½ Uhr war die Trübung in allen Augen verschwunden; nur an der Einstichstelle war sie noch vorhanden, aber viel undeutlicher.

Gleichzeitig machte ich Einspritzungen in einen freigelegten Glaskörper, eine freigelegte Linse, in die vordere Augenkammer, durch die Sclera in den Glaskörper und die Linse. In keinen von diesen Fällen trat eine Trübung ein, auch den nächsten Morgen war keine solche an der freigelegten Linse zu bemerken. Der theilweise verflüssigte, freigelegte Glaskörper war zwar zum Theil trübe geworden, jedoch war es nicht zu bestimmen, ob die Trübung von der injicirten Flüssigkeit herührte. Ob eine Trübung eintritt in den Linsen und dem Glaskörper der, ausser den durch die Einspritzung entstandenen Einstichen, unverletzten Augen, konnte erst dann festgestellt werden, wenn die Controllösung trübe geworden oder einen Niederschlag gebildet hat. 24 Stunden nach Herstellung der Lösung und nach den Einspritzungen war dies noch nicht der Fall. 3 Tage nach der Injection, war sowohl die Controlflüssigkeit als das Filtrat getrübt und ein starkes Sediment, bestehend aus Kugeluraten in beiden vorhanden. Ich untersuchte jetzt die mit dem Filtrat injicirten Hornhäute, die wieder eine milchweisse Trübung zeigten. Unter dem Mikroskop fand ich diese bei 70maliger Vergrösserung aus feinsten punktförmigen Kugeluraten bestehen, die bei stärkerer Vergrösserung (140) sich unverkennbar als Kugelurate kennzeichneten. Rundzellen konnten sie nicht sein, weil keine Entzündung in dem todten Gewebe hat stattfinden können.

Hiernach ist es anzunehmen, dass die von Ebstein gefundenen Rundzellen nichts weiter als Kugelurate gewesen sind, die ja die verschiedensten Grössen haben und so leicht zu Täuschungen Veranlassung geben können.

Die Injectionen in die Linsen und Glaskörper gaben keine sichere Resultate.

Da nun nach alledem die von Ebstein gegebene Erklärung der Entstehung der hyalinen Degeneration, die Nekrose Eb-

stein's, in keiner Weise befriedigt, so müssen wir uns nach einer anderen Deutung derselben umsehen.

Zu diesem Zweck ist es zunächst nothwendig, die Ernährungsverhältnisse des Binde- und Knorpelgewebes, sowie die Lösungsverhältnisse der Harnsäure zu kennen.

Wir wissen, dass diese Gewebe nur indirect von den Blutgefässen aus ernährt werden. Die durch die Capillarwände transsudirten Säfte strömen durch Filtration, Diffusion und Endosmose in das Binde- und Knorpelgewebe und von da in die Anfänge der Lymphgefässe, wo der Druck bekanntlich bedeutend niedriger ist als in den Blutcapillaren. Es ist wahrscheinlich, dass die Ausläufer der Bindegewebskörper die Saftströmung vermitteln, da sie mit einander in Verbindung stehen (Flesch, Spina, Petrone). Inwieweit dieselben mit der Inter-cellularsubstanz communiciren, ist noch unentschieden. Nach vielen mikroskopischen Präparaten scheinen viele Ausläufer in der Zwischensubstanz zu enden oder sich da aufzulösen.

Ueber die Lösungsverhältnisse der Harnsäure kann ich nach den Beobachtungen anderer Autoren und nach zahlreichen eigenen Versuchen Folgendes berichten.

Bei gichtkranken Personen fand Garrod in dem Blute derselben Harnsäure bis zu 1 auf 6000, Klemperer bis zu 1 auf 10000. Wenn nun, wie die Versuche von Klemperer und v. Zeisig mit Blutserum ergaben, das Blut — bei 37° C. — im Stande wäre, 1 Harnsäure auf 625 Blut zu lösen und in Lösung zu halten, dann wäre es allerdings schwer zu verstehen, wie Harnsäure in den Gewebssäften ausfallen könnte. Dass Blutserum im Stande ist, so grosse Mengen bei Bluttemperatur zu lösen, ist ausser allem Zweifel. Ich selbst habe in letzter Zeit häufig ähnliche Versuche gemacht und bin zu fast denselben Resultaten gekommen. Statt Blutserum eines Menschen benutzte ich jedoch die Gelenksynovia von Ochsen, der ich etwas Chloroform hinzusetzte, um eine Zersetzung zu verhindern. Nachdem ich dasselbe etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde bei Körpertemperatur mit überschüssiger Harnsäure digerirt, dann filtrirt hatte, wurde die vollständig klare Flüssigkeit, das Filtrat, bei 37° C. aufbewahrt. Schon nach 6—8 Stunden zeigte die Flüssigkeit an verschiedenen Stellen einen bläulichen Schimmer, nach weiteren

2—3 Stunden sah man deutlich bläuliche, aber noch durchsichtige Wolken. Untersuchte ich nun diesen Niederschlag unter dem Mikroskop, so konnte ich feststellen, dass derselbe aus kleinsten und grösseren Kugeluraten bestand. Als ich den nächsten Morgen das Glas wieder besichtigte, hatten die Wolken ihre blaue Farbe eingebüsst; sie waren grau geworden. Unter das Mikroskop gebracht, bestand der Niederschlag jetzt aus Nadeluraten, sehr feinen Nadeln und Sternen und Bündeln von Nadeln aus saurem harnsaurem Natron. Nach weiteren 24 Stunden hatte sich ein starker Niederschlag von dickeren und längeren Nadeluraten am Boden des Glases gebildet und noch schwebten Wolken von Niederschlägen in der Flüssigkeit. Erst nach etwa 8 Tagen war die Flüssigkeit ungefähr klar. Aehnliche Versuche habe ich gemacht mit den verschiedensten Concentrationen von kohlsaurem, doppeltkohlsaurem und phosphorsaurem Natron. Immer bildeten sich zuerst blaue Wolken aus Kugeluraten, aus welchen sich nach kürzerer oder längerer Zeit sehr feine Nadelurate, zuerst graue Wolken darstellend, bildeten. Nach einigen Tagen hatte sich der Niederschlag gesenkt, der Boden des Glases war mit grossen Nadeluraten und Sternen von solchen bedeckt. Es unterliegt hiernach keinem Zweifel, dass das Lösungsvermögen einer alkalischen Flüssigkeit für Harnsäure nicht danach geschätzt werden darf, wie viel Harnsäure sie — auf kürzere oder längere Zeit — scheinbar zu lösen vermag, sondern danach, wie viel sie auf die Dauer in Lösung halten kann.

Ich bezweifle überhaupt, dass diejenige Harnsäuremenge, die die Lösung bei derselben Temperatur, bei welcher sie gesättigt wurde, nach einiger Zeit ausfallen lässt, jemals ganz gelöst gewesen ist. Ich glaube, dass dieser Theil der Harnsäureverbindung als ganz kleine, selbst bei grösster Vergrösserung unter dem Mikroskop nicht sichtbare Kugelurate in der Flüssigkeit suspendirt ist. Ich begründe diese Ansicht auf folgenden Versuch.

Lässt man eine mit Harnsäure übersättigte, nicht zu concentrirte alkalische, bis zur Bluttemperatur erwärmte und etwa 20 Minuten digerirte Lösung zur Zimmertemperatur abkühlen und dann filtriren, so erscheint die Flüssigkeit vollständig klar und durchsichtig. Bringt man nun nach einiger

Zeit, oft genügt schon eine Stunde, einen Tropfen derselben unter das Mikroskop, so gelingt es schon bei einer Vergrößerung von 140 deutlich kleinste, helle, als Pünktchen erscheinende Kugelurate zu entdecken. Eine je stärkere Vergrößerung man anwendet, desto mehr Kügelchen kommen zum Vorschein, desto deutlicher zeigen die Pünktchen die Kugelform. Beobachtet man den Tropfen ohne Deckglas bei geringer Vergrößerung, so werden bei Verdunstung des Wassers dem Auge immer mehr Kügelchen sichtbar und eine deutliche Vergrößerung der schon vorhandenen findet statt. Nur derjenige Theil der Harnsäure, der wirklich auf die Dauer in Lösung gehalten wird, hat sich mit Natrium (oder einem anderen Alkali) zu Molekülen vereinigt, die erst bei Verdunsten der Flüssigkeit sich zu Conglomeraten von solchen zusammenhäufte und schliesslich als kleinste Kugelurate zum Vorschein kommen. Welche alkalische Salze und welche Concentrationen desselben nun im Stande sind die grössten Harnsäuremengen in Lösung zu halten, dies festzustellen bin ich jetzt im Begriff. So viel kann ich schon jetzt mit Sicherheit angeben, dass Soda bedeutend mehr Harnsäure in Lösung halten kann, als Dinatriumphosphat, dieses nur wenig oder gar nicht mehr als Natriumbicarbonat.

Die Mengen der auf die Dauer in Lösung gehaltenen Harnsäure erreicht aber nicht annähernd die von Klemperer, Fürst und mir früher angegebenen, die nur anzeigen, wie viel Harnsäure in denselben gelöst und einige Stunden oder Tage scheinbar in Lösung gehalten werden können.

Klemperer fand in dem Blute eines Leukämikers, eines Nephritikers und mehrerer Gichtiker bis zu 1 Harnsäure auf 10000 Blut, Garrod fand bei Gichtkranken sogar 1 auf 6000. Hiernach ist es wohl zweifellos, dass das Blut — wenigstens bei Bluttemperatur — 1 auf 6000 in Lösung halten kann. Hiermit stimmen auch die Ergebnisse der Versuche Sir William Roberts', nach welchen Blutserum bei Körpertemperatur im Stande war einen Theil Harnsäure in 6000 Theilen Blutserum 14 Tage lang vollständig in Lösung zu halten. Es ist wahrscheinlich, dass es auch auf die Dauer dies kann. Bei Zimmertemperatur konnten nach 40 Tagen einige Nadeln gefunden werden.

Im Gegensatz hierzu konnte ich in einer grossen Reihe von Versuchen feststellen, dass einfache Lösungen von Soda, Dinatriumphosphat, doppeltkohlensaurem Natron die 3—6fache Menge Harnsäure 30 Tage und länger in Lösung halten konnten. Die Lösungen mussten jedoch mehr als 0,2 pCt. des Salzes enthalten. Am meisten  $\bar{U}$  konnten die 0,25- bis

1 procentigen Sodalösungen, nemlich etwa 1:1000, während dieselben procentigen Lösungen von Dinatriumphosphat und Natriumbicarbonat nur etwa 1:2000 in Lösung halten konnten. Hierbei muss ich bemerken:

1. dass Lösungen, auf Bluttemperatur erwärmt und darauf erhalten, wohl mehr und schneller Harnsäure lösen, aber nicht auf die Dauer in Lösung halten können als kalte Lösungen.

2. Die Harnsäure ist nicht allein in erwärmten, sondern auch in solchen kalten Lösungen in Ueberschuss, die die gelösten Mengen von Harnsäure nicht auf die Dauer in Lösung halten können.

Was kann nun die Ursache sein, dass Blutserum nicht so viel Harnsäure in Lösung halten kann als alkalische, wässrige Lösungen von derselben Concentration?

Folgende einfache Versuche geben darauf Antwort:

Versuch. Von einer, Harnsäure in Lösung enthaltenden, alkalischen Flüssigkeit, sagen wir eine 0,7 procentige Lösung von doppeltkohlensaurem Natron, werden 2 Tropfen auf einen Objectträger gebracht. Kein Deckglas! Betrachtet man nun nach etwa einer halben Stunde den Rand der Flüssigkeit, so sieht man unzählige kleine und grössere Kügelchen. Nach weiterer Verdunstung des Wassers kommen überall im Gesichtsfelde solche Kügelchen, Kugelurate, aus harnsaurem Natron, zum Vorschein. Dass sie durch Verschmelzung sich vergrössern, sieht man, wenn man sich einer stärkeren Vergrösserung bedient. In der nächsten Umgebung grösserer Kugelurate befinden sich keine andere. Die kleineren und noch unsichtbaren werden von den grösseren angezogen, wodurch letztere immer grösser werden. Bei einer Vergrösserung von etwa 300 haben sie einen deutlich bläulichen Schein, der auch bei Anhäufung derselben, sei es auf dem Objectträger oder im Glase — als Wölkchen oder Bodensatz — deutlich hervortritt.

Es geht hieraus hervor, dass, um eine bestimmte Menge von Kugeluraten in Lösung zu halten, es einer bestimmten Wassermenge bedarf. Verdunstet nun ein Theil derselben — durch Offenstehen oder Kochen der Lösung — so können sich die Kugelurate nicht länger in Lösung halten; sie fallen aus.

Dasselbe ist der Fall, wenn das Wasser der Lösung in anderer Weise in Anspruch genommen wird. Ist der Tropfen der alkalischen Lösung mit Harnsäure gesättigt oder beinahe gesättigt, so bedarf es nur des Zusatzes irgend eines Salzes,



einerlei ob dasselbe alkalisch, neutral oder sauer ist, oder irgend einer Säure, um einen Ausfall von Kugeluraten zu erzeugen. Folgender Versuch zeigt die Richtigkeit dieser Behauptung.

Versuch. Von einer mit überschüssiger Harnsäure etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde bei Zimmertemperatur geschüttelten, darauf filtrirten, 0,5 procentigen Sodalösung, wurde eine Anzahl einzelner Tropfen auf verschiedene Objectträger gebracht. Einem dieser Tropfen wurde Natrium aceticum, einem anderen Natrium bicarbonicum, einem dritten Dinatriumphosphat, einem vierten Natrium carbonicum, einem fünften Chlornatrium, einem sechsten Natrium sulphuricum, einem siebenten Borsäure, einem achten verdünnte Phosphorsäure, einem neunten Gummi hinzugesetzt. Die Salze, die Borsäure und das Gummi wurden in Substanz zugesetzt. In allen Fällen trat fast sofort ein Ausfall von Kugeluraten ein, die bald das ganze Gesichtsfeld bedeckten.

Dass alle Salze durch die Wasserentziehung behufs ihrer Lösung den Ausfall bewirkten, unterliegt wohl keinem Zweifel. Wie aber erzeugen die Säuren, wie das Gummi arabicum einen Ausfall der Kugelurate? Die Säuren wirken auf zweierlei Art. Zunächst verbinden sie sich mit dem Natrium des kohlensauren Natriums, machen also aus einem stark alkalischen Salze ein schwachalkalisches, neutrales oder selbst saures Salz, Mononatriumphosphat. (Es darf selbstverständlich nur so viel Säure hinzugesetzt werden, dass die Lösung alkalisch bleibt, weil sonst die Kugelurate in Natrium und reine Harnsäure zersetzt werden.) Durch die Abnahme der Concentration der alkalischen Salzlösungen (hier des kohlensauren Natriums) würde die Lösungskraft derselben für Harnsäure event. verringert werden. Auf alle Fälle wird ein Salz gebildet, welches Wasser zu seiner Lösung gebraucht. Da die Lösung mit Kugeluraten gesättigt war, so fallen letztere bei anderweitigem Verbrauch des Wassers aus.

Dass auch Colloidstoffe zu ihrer Lösung Wasser in Anspruch nehmen, kann wohl kaum bezweifelt werden. Dies ist selbstverständlich auch der Grund, warum die Kugelurate bei Zusatz von Gummi in Substanz ausfallen.

Es ist hiernach begreiflich, warum das Blut und das Blutserum, die nicht allein mehr Salze enthalten als einfache alkalische Kochsalzlösungen, sondern auch Extractivstoffe und namentlich Eiweisskörper nicht so viel Harnsäure in Lösung halten

können, wie wässerige, alkalische Lösungen. Diese festen Bestandtheile des Serum betragen wenigstens 10 pCt. Da sie alle Wasser zu ihrer Lösung bedürfen, so kann es nicht Wunder nehmen, dass Blutserum nicht im Stande ist, so viel Harnsäure zu lösen und in Lösung zu halten, wie einfache alkalische Salzlösungen von derselben Concentration wie das Blut.

Dies vorausgeschickt, wollen wir, auf bekannte Thatsachen uns stützend, versuchen, eine Erklärung der Entstehung des degenerativen Processes zu finden.

Meiner Ansicht nach kann derselbe auf zweierlei Art eingeleitet werden. Immer aber ist die Degeneration — und mit einer solchen haben wir hier zu thun, nicht mit einer Nekrose — das Secundäre, also die Folge, die Ablagerung von Uraten das Primäre, also die Ursache und nicht das Umgekehrte, wie Ebstein annimmt.

Fragen wir uns nun zunächst, wie kommt überhaupt eine Degeneration eines Gewebes zu Stande? Ich will Schmaus hierauf antworten lassen. Er sagt in seinem „Grundriss der pathologischen Anatomie“, Wiesbaden 1896, 3. Auflage S. 50:

„Gegenüber der Nekrose als dem localen Gewebstod kann man die unter „Degeneration“ zusammengefassten Vorgänge als krankhafte Störungen des Zellenlebens bezeichnen, denen allen das Eine gemeinsam ist, dass sie regressive Veränderungen mit Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit und der Function darstellen.“ „Eine weitere Gruppe hierhergehöriger Vorgänge kennzeichnet sich durch Umwandlung der Zellsubstanz unter allmählichem Zugrundegehen der Elemente und Bildung von Zerfallsprodukten aus deren eigener Substanz.“

Dieser Beschreibung entspricht genau der von Ebstein als „Nekrose“ beschriebene degenerative Prozess. Dass derselbe jedoch keine Nekrose ist, geht schon daraus hervor, dass das veränderte Gewebe nicht wie nekrotische Massen zerfällt, resorbiert und durch Narbengewebe ersetzt, sondern in eine hyaline Masse verwandelt wird. Mir scheint deshalb die Bezeichnung „hyaline Degeneration“ passender als „Nekrose“.

Nach der Beschreibung Ebstein's muss die Degeneration eine hyaline sein, weil Hyalin nur in Knorpel und aus degenerirtem Bindegewebe entsteht.

Was ruft nun die beschriebenen krankhaften Störungen des Zellenlebens hervor?

Dass es nicht die Einwirkung chemischer Reagentien ist, die solche Störungen hervorrufen, wurde schon besprochen. Es sind mechanische Einflüsse, die sich hier geltend machen. Betrachten wir die schönen Abbildungen Ebstein's von den Uratablagerungen, so fällt es auf, dass in einigen Heerden die Nadelurate das degenerirte Gewebe ganz ausfüllen und bis in's Gesunde eindringen, während in anderen Heerden die Urate bei Weitem nicht das gesunde Gewebe erreichen; es bleibt oft ein grosser Saum von degenerirtem Gewebe zwischen dem gesunden Gewebe und den Uratablagerungen.

Ich habe schon vorhin erwähnt, dass nach meiner Ueberzeugung die Degeneration des Gewebes auf 2 verschiedene Arten zu Stande kommen kann. In den Fällen, wo die Nadelurate bis in das gesunde Gewebe vorgedrungen sind, entsteht die Degeneration durch directe Zerstörung des Gewebes durch das Hineindringen der Nadeln in dasselbe, wodurch zunächst eine Störung in der Ernährung des Gewebes nothwendig entstehen muss, weil die Nadeln durch die Zellmembran in die Zellen eindringen. Wenn das Protoplasma und die Zellkerne vielleicht auch nicht gleich vollständig ertödtet werden, so wird die Substanz doch von den Nadeln verdrängt und schlechter ernährt, was schliesslich doch zur Degeneration des Gewebes führen muss.

Wie aber kommen die Nadelurate in das Gewebe hinein?

Dass sie nicht fertig von dem Gewebssaft dorthin getragen werden, ist unzweifelhaft, sie müssen an Ort und Stelle entstehen; dafür bürgt uns ihre geordnete Lage. Man sieht deutlich, wie sie von einer compacten Masse radienförmig ausstrahlen. Diese compacte Masse verschwindet allmählich, und man sieht schliesslich, wie die Nadeln sich wie Radian bis zum Centrum vordrängen. Der Ausgangspunkt ist die compacte Masse; sie ist die Vorrathskammer, aus der die Nadeln ihren Stoff für ihren weiteren Ausbau nehmen. Die Vergrösserung der Nadeln hält Schritt mit der Verkleinerung der compacten Masse und hört auf, wenn diese verbraucht ist, das heisst, wenn die Nadeln nicht von der Peripherie der Masse, sondern von dem Centrum ausstrahlen.

Woraus besteht nun diese compacte Masse und wie kommt sie dahin?

Sie besteht aus einer Anhäufung von Kugeluraten.

Man kann sich von der Richtigkeit dieser Behauptung sehr leicht überzeugen durch den folgenden Versuch:

Es werden 2 Tropfen einer alkalischen Lösung, z. B. einer 1 procentigen Sodalösung auf den Objectträger gebracht, der man einzelne reine Harnsäurekrystalle hinzusetzt. Bei Beobachtung unter dem Mikroskop sieht man, schon nach einer halben Minute, an den Krystallen sich runde, grössere und kleinere Kügelchen, Kugelurate, bilden, die so lange an dem Krystalle festhaften, bis letzterer ganz aufgelöst ist.

Einzelne von den Kugeluraten reissen sich auch los und werden bald unsichtbar; sie haben sich vollständig aufgelöst. Auch die bis zum vollständigen Verschwinden der Harnsäurekrystalle an denselben festsitzenden Kugelurate lösen sich allmählich auf. Schon nach 2—3 Minuten sind alle aus den einzelliegenden Harnsäurekrystallen entstandenen Kugelurate vollständig aufgelöst. Werden jedoch kleine Häufchen von Harnsäurekrystallen in die Lösung gebracht, so verwandeln sich letztere in Kugelurate, die sich jedoch nur zum Theil auflösen. Die an der Peripherie der Häufchen liegenden Kugelurate werden immer heller und verschwinden zuletzt ganz; sie haben sich aufgelöst. Frisch gebildete Kugelurate, die ganz hell sind, werden leicht und schnell aufgelöst. Je weiter nach der Mitte des Häufchens die Kugelurate liegen, desto langsamer sind sie entstanden und desto dunkler sind sie. Auch lösen sie sich viel langsamer auf.

Wird so viel Harnsäure der Lösung zugesetzt, dass eine Uebersättigung derselben in der nächsten Umgebung der Häufchen damit stattfindet, so bilden sich, wenn die Flüssigkeit bis dahin nicht eingetrocknet ist, nach einigen bis 12 Stunden an der Peripherie der Häufchen und der einzelnen Kugelurate Nadeln, die die Richtung haben, als ob sie von dem Centrum der Häufchen oder von den einzelnen an der Peripherie gelegenen Kugeluraten ausstrahlen. Sowohl die Häufchen als die Kugelurate sind dunkelgelb bis schwarz geworden.

Solche Häufchen von Kugeluraten stellen die Uratablagerungen in dem Gewebe dar. Sie sind in der Regel nicht sehr alt, weil die compacte Masse der Häufchen allmählich das Material zur Vergrösserung der Nadel hergiebt, die dann schliesslich bis zum Centrum derselben vordringen. Auf dem Objectträger, in wenigen Tropfen der alkalischen Lösung, haben solche Sterne oder Bündel in der Regel keine Zeit sich zu bilden, weil das Wasser verdunstet. Es bedarf hierzu meistens einer reichlicheren Menge der Lösung, am besten in einem kleinen Glase.

Jedoch sieht man auch in der auf dem Objectträger hergestellten Lösung nicht selten kleinere Sterne oder Bündel, wo die einzelnen Nadeln bis zum Centrum oder Kreuzungspunkt dringen. —

Die frisch gebildeten Kugelurate haben sowohl auf dem Objectträger mit unbewaffnetem Auge als auch bei stärkerer, 300maliger Vergrösserung eine hübsche himmelblaue Farbe, die jedoch meistens nach kürzerer oder längerer Zeit sich verändert. Dem blossen Auge erscheinen sie dann grauweiss, unter dem Mikroskop gelb. Je älter sie werden, desto dunkler werden sie. Liegen einzelne Kugelurate weit von einem Häufchen, dann halten sie sich lange hell und durchsichtig, ja lösen sich oft vollständig auf. Die Auflösung wird befördert, wenn man die Lösung mit dem Glasstab umrührt.

Die Ursache des Gelbwerdens der Kugelurate hat ihren Grund in der Aufnahme von mehr Harnsäure oder Abgabe von Alkali; das Dunklerwerden derselben in der beginnenden Krystallisation, die sich in den Kugeluraten vorbereitet oder da anfängt. Ich glaube nicht, dass die ganz frisch gebildeten oder hellbleibenden Kugelurate krystallinisch sind; wenigstens ist selbst bei 600maliger Vergrösserung von einer beginnenden radiären Streifung nichts wahrzunehmen, was bei älteren, d. h. etwa wenigstens eine Stunde alten, dunkleren oft der Fall ist.

Beobachtet man ältere Kugelurate bei 300—600maliger Vergrösserung, so sieht man häufig die ganze Peripherie ausgezackt wie eine Säge; die Kügelchen sind zusammengeschrumpft, wodurch die Oberfläche rauh und uneben geworden ist. Diese Schrumpfung hat wahrscheinlich ihren Grund in der Abgabe von Natrium und Wasser an die Flüssigkeit. Die hervorragenden Unebenheiten bilden oft die Anfänge der Nadeln.

Schliesslich muss ich noch hinzufügen, dass eine so sichtbare Bildung von Kugeluraten aus Harnsäurekrystallen nur in concentrirten Sodalösungen vorkommt. Je weniger concentrirt dieselben sind, desto kleiner sind die an den Krystallen gebildeten Kugelurate. In ganz schwachen Lösungen und in solchen aus Dinatriumphosphat oder Natriumbicarbonat sind sie so klein, dass sie nicht zu sehen sind. Sie kommen erst zum Vorschein, wenn die Lösung mit derselben übersättigt ist.

Die Sodalösungen lösen viel schneller und viel mehr Harnsäure auf als Lösungen von anderen Natronsalzen. Die Mischung muss jedoch so lange geschüttelt werden, bis die Harnsäure gelöst ist; wird sie nicht geschüttelt, so bleiben selbst ganz kleine Mengen der sich immer schnell bildenden Kugelurate ungelöst liegen.

Es unterliegt nach dem Resultat dieser Versuche wohl keinem Zweifel mehr, dass Uratablagerungen in den Geweben ursprünglich aus Kugeluraten entstehen.

Wir kommen jetzt zur Beantwortung zwei anderer Fragen: Wo kommen die Kugelurate her? und wie kommen sie in das Knorpel- und Bindegewebe hinein?

In jeder alkalischen Flüssigkeit, einerlei ob sie wenig oder viel des alkalischen Salzes enthält, ob sie neutrale Salze enthält oder nicht, wird hinzugesetzte Harnsäure sich mit dem Alkali des Salzes — soweit der Vorrath reicht — zu Kugeluraten verbinden. Es ist dies der Fall sowohl wenn wenig, als wenn viel Harnsäure der Lösung hinzugesetzt wird. Sie bleiben jedoch unsichtbar, so lange sie nicht in Ueberschuss in der Lösung vorhanden sind. Die quantitative Zusammensetzung dieser Kugelurate ist ganz abhängig von der der Lösung. Je weniger Harnsäure einer alkalischen Lösung hinzugesetzt wird, desto weniger Harnsäure und desto mehr Alkali enthalten die Kugelurate. Kommen solche, relativ wenig Harnsäure enthaltende Kugelurate in Ueberschuss, z. B. durch Verdunstung des Wassers oder durch anderweitige Inbeschlagnahme des Wassers, und fallen aus, so können sie Monate und noch länger ihre Kugelform beibehalten. Schliesslich werden sie dunkelgelb bis schwarz und fangen an Nadeln an der Peripherie auszuschicken. Sie haben einen Theil ihres Natriums und Wassers an die Flüssigkeit abgegeben und nur so viel Natrium zurückgehalten wie zur Bildung von Nadeln von saurem, harnsaurem Natron oder anderem Alkali, Nadelurate, nothwendig ist. Bis dies geschieht, können jedoch unter Umständen viele Monate vergehen.

Andererseits haben wir gesehen, dass die in alkalischen, mit Harnsäure gesättigten Lösungen ausgefallenen Kugelurate oft schon nach einer halben Stunde anfangen, Nadeln an ihrer Oberfläche zu bilden.

Nach diesem ist es gar nicht anders denkbar, als dass die harnsauren Salze in der Form von unsichtbaren Kugeluraten im Blute und anderen Körpersäften circuliren. Ob sie nun so klein sind (Moleküle), dass sie als gelöst betrachtet werden müssen, oder nur so klein, dass sie selbst bei stärkster Vergrösserung nicht gesehen werden und wie Oel- oder Fetttropfen durch thierische Membran dringen können, ist vorläufig nicht zu sagen und ohne Belang.

Damit wäre nun die zweite Frage beantwortet.

Wir kommen jetzt zur Beantwortung der dritten: wie kommen die Kugelurate in das Knorpel- und Bindegewebe? Diese Frage ist nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen leicht zu beantworten. Sie kommen aus den Blutcapillaren mit dem transsudirten Blutplasma überall hin, also auch in das Knorpel- und Bindegewebe.

Damit ist jedoch die Frage nicht erledigt. Es muss erklärt werden, warum die Kugelurate in wahrnehmbarer Form zuweilen in grossen Massen sich dort anhäufen.

Mit Hülfe des schon früher Gesagten über die Bedingungen, unter welchen die Kugelurate ausfallen (s. S. 300) und unter Hinzuziehung allgemein als richtig anerkannter physikalischer und physiologischer Thatsachen kann eine vollkommen befriedigende, allen Forderungen genügende Lösung dieser Frage gegeben werden.

Im Blute von Gichtkranken fand Garrod Harnsäure bis zu 1 auf 6000, Klemperer bis zu 1:10000.

Wenn nun Blut und Lymphe im Stande sind, einen solchen Gehalt von Harnsäure in Lösung zu halten, so erscheint es auffallend, dass die Säfte des Binde- und Knorpelgewebes dies nicht können. Was ist nun die Ursache dieser Thatsache?

Wir wissen, dass das Binde- und Knorpelgewebe keine Blut- und höchstens die ersten Anfänge von Lymphgefässen besitzen. Sie werden deshalb nur indirect von ersteren mit Nährmaterial versorgt. Die Ernährung derselben geschieht durch Filtrations-, Diffusions- und osmotische Prozesse. Es ist nun hieraus zunächst selbstverständlich, dass der Ernährungsvorgang in diesen Geweben ein sehr träger ist, weil sowohl die Zufuhr des Ernährungsmaterials, als die Abfuhr der ver-

brauchten Stoffe auf so ungebahnten und beschwerlichen Wegen geschieht. Wie langsam ist hier der intermediäre Saftstrom im Vergleich mit dem im Muskel- oder Drüsengewebe! Je lebhafter aber die Lebens- und Oxydationsvorgänge im thierischen Organismus sind, desto mehr Sauerstoff wird verbraucht. Der Oxydationsprozess wird hauptsächlich von dem Zellenprotoplasma besorgt. Dieses kann jedoch nur Sauerstoff aufnehmen, wenn es genügende Mengen kohlensaurer Alkalien enthält. Wo dies nicht der Fall ist, findet überhaupt keine Verbrennung statt; da stirbt das Gewebe ab. Todte Organe enthalten keine kohlensaure Alkalien; sie reagiren deshalb auch immer sauer und enthalten Milchsäure. Die saure Reaction rührt aber nicht von dieser allein her, sondern hauptsächlich von dem sich bildenden Mononatrium- und Monokaliumphosphat. (Felix Hoppe-Seyler: „Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel“. Festschrift, Rud. Virchow gewidmet u. s. w.) Bei genügender Anwesenheit von Sauerstoff kommt es im lebenden Gewebe nicht zur Bildung von Milchsäure.

Wir sind hieraus berechtigt zu schliessen, dass der Gehalt eines Gewebes an kohlensauren Alkalien in geradem Verhältniss steht zur Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in demselben. Hiernach muss der Gehalt des Knorpel- und Bindegewebes an kohlensauren Alkalien sehr gering sein, oder mit anderen Worten, die Alkalescenz der Säfte in diesen Geweben abnorm niedrig sein.

Wie kommt nun die abnorm niedrige Alkalescenz dieser beiden Gewebe, die wir als Thatsache betrachten müssen, zu Stande?

Auch hierauf kann eine befriedigende Antwort gegeben werden.

Die Beobachtungen über endosmotische, Diffusions- [Graham<sup>1)</sup>, Maly<sup>2)</sup>, Chabrie<sup>3)</sup>] und Filtrationerscheinungen [Runeberg<sup>4)</sup>], die ich durch zahlreiche eigene Versuche habe

<sup>1)</sup> Landois, Lehrbuch der Physiologie. 8. Aufl. S. 366.

<sup>2)</sup> Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. I. S. 174.

<sup>3)</sup> Gaz. méd. de Paris. 1891. No. 46.

<sup>4)</sup> Archiv der Heilkunde. Bd. 18. S. 1.



bestätigen können<sup>1)</sup>, haben mit Sicherheit ergeben, dass Säuren und saure Salze schneller diffundiren, bezw. filtriren als Basen und basische Salze. Bedenken wir nun, welchen Weg das Nährmaterial der Capillaren — von diesen erhalten das Bindegewebe und der Knorpel doch ihre Nahrung — zurücklegen muss, um zu seinem Bestimmungsort, den Binde- und Knorpelgewebszellen und der Intercellularsubstanz zu gelangen, und dass dies nur durch die soeben erwähnten Prozesse geschieht, so ist es verständlich, warum die Säfte dieser Gewebe weniger alkalische und mehr saure Salze (Mononatriumphosphat) enthalten müssen als die anderer Gewebe.

Auch enthalten sie mehr neutrale Salze als das Blut und die Lymphe. Nach Sir William Roberts enthalten die Knorpel allein 0,2 pCt. mehr Natronsalze als die Lymphe. Hierzu kommt noch ein Mehr von phosphorsaurem Kalk und phosphorsaurer Magnesia. Auch die Synovia der Gelenke und Sehnenscheiden enthält nach Roberts, Frerichs und anderen Forschern mehr neutrale Salze als das Blutserum und die Lymphe. Auch dies ist eine Folge des schnelleren Filtrirens und Diffundirens der sauren Salze, die sich in dem Knorpel- und Bindegewebe mit alkalischen zu neutralen Salzen verbinden.

Endlich sind die Säfte in den Bindegewebs- und Knorpelzellen dickflüssiger als das Blut und die Lymphe, d. h. sie enthalten mehr Colloidstoffe. Wir haben aber vorhin gesehen, dass Kugelurate um so leichter ausfallen, je mehr von diesen Stoffen in einer Flüssigkeit enthalten ist, weil sie derselben Wasser entziehen.

Die soeben erwähnten 3 Factoren, die niedere Alkalescenz, die höhere Gestalt an neutralen und sauren Salzen und die grössere Menge der Colloidsubstanzen in dem Knorpel- und Bindegewebe, sind jedoch nicht Eigenschaften, die allein diese Gewebe von Gichtkranken auszeichnen; auch diejenigen von Gesunden besitzen dieselben. Dies allein kann also nicht der Grund der Uratablagerungen sein, denn sonst müssten sie auch in den Geweben Gesunder stattfinden. Es

<sup>1)</sup> Zeitschr. für klin. Med. Bd. 32. Heft 1 und 2.

müssen also doch noch andere Factoren wirksam sein, die ein Ausfallen von Uraten in den Geweben Gichtkranker ermöglichen. Dies ist nun in der That auch der Fall. Ausser dem abnormen Gehalt der Säfte von Gichtkranken an Harnsäure — von 1 auf 6000 bis 1 auf 10000 —, der abnorm niedrigen Blutalkalescenz, in Folge der abnormen Menge des sauren Mononatriumphosphats, und den erwähnten 3 Factoren, kommen noch andere Momente in Betracht, die von Einfluss auf das Ausfallen von Uraten sind. Es sind diejenigen, die die soeben erwähnten 3 Factoren mehr oder weniger erhöhen: ein niedriger arterieller Blutdruck, die locale Einwirkung der Kälte, ein abnorm hoher und langdauernder äusserer Druck auf die afficirbaren Stellen und eine geringere Thätigkeit der genannten Gewebe.

Der arterielle Blutdruck ist bei den meisten Gichtkranken niedrig, weil sie — meist den besseren Ständen angehörend — für gewöhnlich viel zu wenig körperliche Bewegung haben und sich meist in vorgerücktem Alter befinden. In Folge des niedrigen arteriellen Blutdruckes leidet selbstverständlich die Ernährung derjenigen Gewebe, die auch unter normalen Verhältnissen stiefmütterlich mit Nährmaterial versehen werden, am meisten. Unter anderen werden solchen Geweben weniger Alkalien und Sauerstoff zugeführt. Es ist natürlich, dass diejenigen Knorpel- oder Bindegewebe am stärksten darunter zu leiden haben, die am entferntesten vom Herzen ihren Sitz haben. In erster Linie deshalb die grossen Zehen, diese mehr als die kleinen, weil das Knorpelgewebe jener nach allen Richtungen hin grössere Dimensionen hat als das von diesen, das Innerste der Knorpel aber am schlechtesten ernährt wird.

Die locale Einwirkung der Kälte kann auf vierfache Weise wirken. Zunächst contrahirt sich durch den Kältereiz die Haut mit ihren Blut- und Lymphgefässen. Diese Contraction erstreckt sich selbstverständlich auch auf das in derselben befindliche Bindegewebe. Es wird also während der Dauer derselben dem Gewebe weniger Nährmaterial zugeführt, damit auch weniger Alkalien, Sauerstoff u. s. w. Der Effect ist also zunächst ein ähnlicher, wie bei vorhandenem niedrigem arteriellem Blutdruck.

Aber auch aus einem anderen Grunde ist die Zufuhr von Nahrung und die Abfuhr verbrauchter Stoffe langsamer als bei höherer Temperatur der Gewebe. Die Diffusions- und osmotischen Vorgänge sind um so lebhafter, je höher die Temperatur ist. So wissen wir, dass das endosmotische Aequivalent irgend einer Lösung mit ihrer Temperatur gleichen Schritt hält. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei sehr niedriger Temperatur der Gewebe zeitweilig sogar eine vollständige Stase eintritt. Dies ist noch wahrscheinlicher, wenn neben der Kälte- einwirkung auch ein Druck auf das abgekühlte Gewebe hinzukommt. Ob es in Folge einer solchen Stase zu Gangrän oder Nekrose des Gewebes kommt, möchte ich jedoch bezweifeln. Wissen wir doch, dass ein ganzes Glied Stunden lang eine vollständige Blutleere (v. Es m arch) ohne irgend welchen Schaden ertragen kann. Wie viel mehr muss dies mit einem Gewebe der Fall sein, das meist nur verhältnissmässig kurz einem solchen Drucke und keiner intensiven Kälte ausgesetzt ist. Auf diese Weise entsteht sicherlich nicht die hyaline Degeneration.

Da todt e Gewebe sauer reagiren (F. Hoppe-Seyler) und Gewebe, in welchen der Stoffwechsel ein sehr lebhafter ist, im Ruhezustande am stärksten alkalisch reagiren, so ist man wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass die Alkalescenz der Säfte mit der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels des betreffenden Organs steigt und fällt, und dass sie also um so niedriger sein muss, je schlechter das Gewebe ernährt wird.

Drittens beschleunigt die Abkühlung der Säfte das Ausfallen der Kugelurate in solchen Säften, die mit denselben **übersättigt** sind. Dies ist hier, wie wir bald sehen werden, der Fall.

Es war schon früher davon die Rede, dass warme alkalische Lösungen nicht mehr Kugelurate auf die Dauer in Lösung halten können als kalte. Wohl aber können jene schneller Harnsäure lösen und das gebildete harnsaure Natron, die Kugelurate, länger in Lösung halten als diese. Diese Thatsache ist für das Verständniss der wohl allgemein anerkannten, aber bis jetzt nicht verstandenen, schädlichen Einwirkung der Kälte bei

Rheumatismus und Gicht von grösster Wichtigkeit. Folgende Versuche beweisen die Richtigkeit dieser Behauptung.

Versuch. Im Sommer bei einer Zimmertemperatur von  $21^{\circ}$  R. stellte ich verschieden concentrirte, mit Harnsäure übersättigte Lösungen von doppeltkohlensaurem, kohlensaurem und phosphorsaurem Natron dar. Nachdem ich sie 5 Wochen bei ungefähr derselben Temperatur aufbewahrt hatte, während welcher Zeit sich ein starker Bodensatz von Nadeluraten gebildet hatte, filtrirte ich die Lösungen und legte die Filtrate im Eisschrank unmittelbar auf Eis. Nach 48 Stunden zeigte keines der Filtrate einen Niederschlag oder eine Trübung.

Versuch. Zu 2 Gläsern, beide 0,5procentige Lösungen von doppeltkohlensaurem Natron enthaltend, wurden gleiche Mengen von Harnsäure zugesetzt. Das eine Glas wurde auf etwa  $40^{\circ}$  C. erwärmt, das andere hatte Zimmertemperatur. Beide Gläser wurden gleichmässig 15 Minuten geschüttelt. In der erwärmten Lösung war die Harnsäure vollständig gelöst, in der kalten nicht einmal zur Hälfte.

Ich setzte jetzt der warmen Lösung so viel mehr Harnsäure zu, dass sie in Ueberschuss war und nach weiteren 10 Minuten Schüttelns noch blieb. Darauf wurde filtrirt. Die eine Hälfte wurde in Eis gesteckt, die andere bei Zimmertemperatur hingestellt. Das in Eis gesteckte warme Filtrat zeigte schon nach wenigen Minuten einen starken Niederschlag von Kugeluraten, das andere — obgleich mit Kugeluraten übersättigt — fing erst nach 6—8 Stunden an eine blaue Trübung von Kugeluraten zu zeigen.

Ist nun das mit Harnsäure gesättigte oder fast gesättigte Transsudat in das Binde- oder Knorpelgewebe gelangt, so unterliegt es keinem Zweifel, dass durch das Zusammenwirken der erwähnten vielen Factoren eine Uebersättigung der Säfte mit Kugeluraten stattgefunden hat. Trotz dieser Uebersättigung kommt es bei Vermeidung einer stärkeren Abkühlung für gewöhnlich nicht zum Ausfall von Uraten, weil, wie wir im letzten Versuch gesehen haben, die Kugelurate in einer stark übersättigten Lösung mindestens 6 bis 8 Stunden bedürfen, um durch Verschmelzung mit einander einen Umfang zu erreichen, der sie dem Auge durch Trübung oder Ausfall sichtbar macht. Tritt nun eine solche Abkühlung nicht ein, so passiren die unsichtbaren Kugelurate die Strecke durch das Binde- oder Knorpelgewebe ohne auszufallen. Sie bedürfen für diese Passage nicht 6 bis 8 Stunden. Sind sie wieder in die Lymph- und die Blutbahn gelangt, dann kann von einem Ausfallen nicht mehr die Rede sein, weil hier die Bedingungen für ihre Lösung viel

günstigere sind. Erleiden dagegen die Säfte während ihrer Wanderung durch das Knorpel- oder Bindegewebe eine stärkere Abkühlung, dann geht die Verschmelzung und die Vergrösserung der Kugelurate viel schneller von Statten, wie wir gesehen, unter Umständen innerhalb weniger Minuten. In mit harnsaurem Natron übersättigten Säften können die Kugelurate so klein sein, dass sie wie Oel- oder Fetttropfen leicht durch die Zellmembran diffundiren. Haben sie aber eine gewisse Grösse und ein gewisses Alter erreicht —  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde genügt — so sind sie so gross oder so consistent geworden, dass sie nicht mehr durch die Membran schlüpfen können. Dies tritt ein nach einer mehr oder weniger starken Abkühlung der Gewebe oder durch Erhöhung einzelner oder mehrerer der schon besprochenen Factoren.

Viertens endlich erzeugt die Abkühlung eine gewisse Austrocknung der Gewebe, hauptsächlich des Bindegewebes. Durch die in Folge des Reizes der Kälte hervorgerufene Contraction des Gewebes kommen die Säfte unter einen höheren Druck, wodurch eine Filtration derselben nach den Lymphgefässen hin stattfinden muss. Selbstverständlich filtriren und diffundiren die Kugelurate, selbst wenn sie noch so klein sind, langsamer als das Wasser. Die Folge davon ist eine Annäherung derselben unter einander, eine Verschmelzung und also Vergrösserung. Vor der zu durchdringenden Membran, sei es nun die Zellmembran oder sonst ein Hinderniss in der Inter-cellularsubstanz, bleiben die Kugelurate stecken und häufen sich zu grösseren Klümpchen an.

Ein längere Zeit anhaltender Druck von aussen auf Gewebe mit harter Unterlage (Knochen) hat eine ähnliche Wirkung wie die Kälte. Das Gewebe wird schlecht ernährt, weil die zuführenden Gefässe comprimirt werden, der Säftestrom erschwert oder zeitweise aufgehoben. Während einer solchen Stase muss nach F. Hoppe-Seyler die Alkalescenz des Gewebes bis auf ein Minimum sinken, indem nicht allein die Bildung von Milchsäure, sondern auch die Verwandlung von Dikaliumphosphat in Monokaliumphosphat zur Herabsetzung derselben beitragen. Wie bei Einwirkung der Kälte entsteht auch hier in dem Gewebe ein erhöhter Filtrationsdruck, wodurch

das Wasser die Membran schneller durchsetzt, die Salze, die Colloidstoffe und die Kugelurate dagegen zurückbleiben. Die Folge ist Ausfallen und Vergrösserung der letzteren.

Die Einwirkung der Kälte und des Druckes ist selbstverständlich um so grösser, je säftereicher das Gewebe war vor derselben. Deshalb ist die Neigung zum Ausfallen der Kugelurate bedeutend grösser, wenn nach angestrengter Function des Gewebes und starker körperlicher Bewegung, verbunden mit Schweisssecretion, eine Abkühlung erfolgt, weil in der grösseren Saftmenge mehr Harnsäure enthalten ist.

Bei der Ablagerung von Kugeluraten in den Sehnen, Sehnen-scheiden, Gelenkbändern, Fascien der Muskeln u. s. w. spielt der Grad der Thätigkeit dieser Organe eine grosse Rolle.

Durch die Muskulararbeit wird die Säftebewegung befördert. Die Sehnen und Fascien der Skeletmuskeln, welche zahlreiche Stomata besitzen, nehmen aus dem Muskelgewebe Säfte auf. Bei abwechselnder Spannung und Erschlaffung dieser fibrösen Theile saugen sich die Lymphröhren voll und treiben die Lymphe weiter. Mit dem abwechselnden Druck in diesen Geweben werden aber auch die osmotischen und Filtrationsvorgänge beschleunigt, wodurch wiederum der Unterschied in der Reaction des Blutes und der Gewebssäfte der fibrösen Gewebe verringert wird. Je geringer nun die Muskelthätigkeit ist, desto langsamer ist selbstverständlich auch die Lymph- und Saftbewegung in den Sehnen, Gelenkbändern, Fascien u. s. w., desto niedriger also auch die Alkalescenz der Säfte in diesen fibrösen Geweben. Je längere Zeit nun die mit harnsaurem Natron übersättigten Säfte gebrauchen, um das Gewebe zu passiren, desto leichter kommt es zum Ausfall von Kugeluraten.

Als Hauptergebniss dieser Betrachtungen müssen wir die Thatsache bezeichnen, dass bei Gichtkranken die Säfte aller fibrösen Gewebe **immer** mit harnsaurem Natron, noch nicht wahrnehmbaren Kugeluraten, **übersättigt** sind. Es bedarf nur der Vergrösserung einer oder mehrerer der erwähnten Factoren um einen Ausfall von Kugeluraten hervorzurufen.

Es ist hiernach auch verständlich, dass von einem Ausfall von Kugeluraten in den Blutgefässen nicht die Rede sein kann, weil das Blut selten mit denselben gesättigt, geschweige denn übersättigt ist. Dass dies nie geschehen kann, dafür sorgen die Nieren und wahrscheinlich auch der Darmkanal. Weintraud fand bedeutende Mengen von Harnsäure in den Fäces verschiedener Individuen.

Ich glaube den Beweis erbracht zu haben, 1) dass die Uratablagerungen, d. h. die aus saurem harnsaurem Natron bestehenden Nadelurate, nicht unmittelbar aus den Säften herauskrystallisirt, sondern aus Kugeluraten oder Häufchen von solchen entstanden sind, 2) dass die Kugelurate durch das Zusammenwirken mehrerer Factoren aus den Säften ausgefallen sind, 3) dass bei Gichtkranken die Säfte der Binde- und Knorpelgewebe immer mit harnsaurem Natron als unsichtbare Kugelurate **übersättigt** sind und 4) endlich, dass die hyaline Degeneration secundär durch **directe** Zerstörung der Zellen und der Intercellularsubstanz in Folge des Eindringens der Nadelurate in dieselben ihre Entstehung verdankt.

Es bleibt mir noch übrig nachzuweisen, dass die Ernährung des Gewebes auch dadurch gestört werden kann, dass Kugelurate die Zellen, die Intercellularräume und Saftspalten so ausfüllen können, dass die Saftströmung auf ein Minimum reducirt wird.

Durch die träge Bewegung der Säfte in Folge der verlangsamten Filtration, Diffusion und Osmose und bei Erhöhung eines oder mehrerer der erwähnten Factoren fallen Kugelurate aus. In den Bindegewebskörpern und Knorpelzellen wird das Ausfallen noch dadurch befördert, dass die Säfte noch eine Membran, die Zellenmembran, zu passiren haben und dass die Säfte viel dickflüssiger, also wasserärmer sind als die Lymphe. So lange die Zellen unter ganz normalen Verhältnissen functioniren, kommt es nicht zum Ausfall von Kugeluraten, obgleich die Säfte mit denselben übersättigt sind. Bei Abkühlung der Gewebe und bei erhöhtem äusserem Druck auf dieselben wird der Filtrationsdruck in den Zellen erhöht. Es wird zunächst Wasser

aus den Zellen gepresst. Die noch unsichtbaren Kugelurate können nicht so schnell durch die Membran hindurch. Sie sammeln sich innerhalb derselben in den Zellen, vergrößern sich durch Verschmelzung und können unter Umständen eine mehr oder weniger dicke, zusammenhängende Schicht an der Innenseite der Membran bilden, eine Schicht, die für die Säfte undurchgängig ist. Dass hierdurch die Ernährung der Zelle leiden muss, ist selbstverständlich. Eine Degeneration ist die Folge. Da wahrscheinlich die Interzellulärsubstanz wenigstens zum Theil von den Zellen aus ernährt wird, so muss ihre Ernährung durch die Verödung derselben leiden. Noch mehr geschieht dies jedoch dadurch, dass auch in den Saftspalten der Interzellulärsubstanz ein Ausfallen von Kugeluraten stattfindet. Sie häufen sich hier an den Wänden der Saftspalten und Saftkanälchen an und können dieselben vollständig verstopfen. Damit aber ist der degenerative Prozess eingeleitet. Von den Häufchen der Kugelurate können Nadeln von saurem harnsaurem Natron ausschliessen, nothwendig ist dies aber nicht. Warum nicht, soll bald erörtert werden.

Zunächst möchte ich jedoch bemerken, dass die Absperrung gewisser Gebiete von dem Saftstrom durch die erwähnte Verstopfung der Saftkanälchen mit Kugeluraten eine hyaline Degeneration dieses Gebietes, also ohne eine Ablagerung von Nadeln stattfinden kann. Diese Thatsache und diejenige, dass oft die Nadeln noch nicht die Grenzen des Gesunden erreicht haben, haben Ebstein zu der Annahme verleitet, dass seine „Nekrose“ das Primäre, die Ablagerung das Secundäre sei. Da, wie wir gesehen haben, die Degeneration durch Verstopfung der Saftwege mit Kugeluraten entsteht, so ist diese Ansicht nicht richtig. Sie ist eben die Folge dieser Ernährungsstörung.

Wie aber, würde man vielleicht fragen, kommen dann die Ablagerungen in die Mitte dieses degenerirten Gebietes hinein? Auch diese Frage ist nicht schwer zu beantworten. Das Hyalin des degenerirten Gewebes „tritt meist in Form scholliger und balkiger, oft auch mehr faseriger Massen auf, die nicht selten kleine Hohlräume einschliessen“ (Schmaus). In diese Hohlräume und zwischen die Faser des Hyalins dringen



selbstverständlich die Gewebssäfte hinein, aus welchen dann die Kugelurate ausfallen, die dann das Material zur Bildung von Nadeluraten liefern. Selbstverständlich können auch aus den in den Saftspalten abgelagerten Kugeluraten Nadelurate ausschliessen und allmählich das degenerirte Gewebe durchsetzen und ausfüllen.

Es kann wohl hiernach nicht bezweifelt werden, dass die degenerativen Veränderungen der von Uratablagerungen durchsetzten Gewebe die Folge und nicht die Ursache der letzteren sein können. Fraglich ist es übrigens, ob immer das Gewebe nach Ablagerung von Uraten degenerirt. Ich glaube nicht, dass dies immer der Fall ist, wenigstens nicht da, wo die Uratablagerungen nur von geringer Ausdehnung sind oder nur aus Kugeluraten bestehen. Ob diese nemlich sich in Nadelurate verwandeln, hängt ab von der quantitativen Zusammensetzung derselben, die, wie ich zeigen werde, eine sehr verschiedene ist.

Versuch. Auf 6 Objectträger, die ich mit a, b, c, d, e, f bezeichne, werden je 3 Tropfen halb Normal-Natronlauge gebracht. Denselben wird Harnsäure in verschiedener Menge zugesetzt. Zu a wird keine, zu b nur einzelne Krystalle, zu c bedeutend mehr, zu d so viel Harnsäure, dass die Natronlauge beinahe gesättigt ist, zu e so viel, dass noch ein wenig der hinzugesetzten Harnsäure ungelöst bleibt, zu f endlich so viel Harnsäure, dass sehr viel ungelöst bleibt (kein Deckglas!). Schon nach einer Viertelstunde sieht man am Rande der Lösungen — mit Ausnahme von a — kleine Kügelchen, die durch Verschmelzung mit einander und durch Anziehung kleiner, noch nicht sichtbarer Kügelchen sich vergrössern. Durch allmähliches Verdunsten des Wassers kommen immer mehr Kügelchen, Kugelurate zum Vorschein. Je mehr Harnsäure den Lösungen zugesetzt wurde, desto zahlreicher sind die Kugelurate, die die verschiedensten Grössen haben können. Die kleinsten sichtbaren erscheinen punktförmig, die grössten können 50 und mehr Mal grösser sein als weisse Blutkörperchen. Im Allgemeinen sind sie um so dunkler, je grösser und älter sie sind und je mehr Harnsäure der Natronlauge hinzugesetzt wurde. Während sie in der Lösung b hell und sehr lange durchsichtig bleiben, ist das schon weniger der Fall in c, noch weniger in d, am wenigsten in e und f. Die Lösung in e reagirt nur schwach alkalisch, in f fast neutral. In der letzteren nehmen die Kugelurate bald eine sehr dunkle Farbe an und es bilden sich an ihrer Oberfläche Nadeln, die immer grösser werden und die Richtung haben, als ob sie vom Centrum der Kügelchen ausgingen. Dasselbe geschieht in e, jedoch langsamer. Auch in d bilden sich schliesslich Nadelurate. In c und

b dagegen kommt es nicht zur Bildung von Nadeluraten, selbst wenn sie mehrere Tage unter eine Glasglocke vor dem Verdunsten des Wassers geschützt sind. Je jünger und je heller und durchsichtiger die Kugelurate sind, desto schneller werden sie bei Wasserzusatz aufgelöst. Je älter und je dunkler sie sind, desto mehr Harnsäure, je heller sie sind, desto mehr Natrium enthalten sie. Haben sich in den Lösungen e und f erst Nadelurate gebildet, dann wird immer mehr von der Harnsäure in harnsaures Natron übergeführt, weil durch die Bildung von Nadeluraten aus saurem harnsaurem Natron Natrium frei wird. Man findet deshalb neben Sternen von Nadeluraten auch Kugelurate, die an ihrer Oberfläche noch keine Nadeln gebildet haben.

Versuch. Bringt man einige Tropfen einer 1 procentigen Lösung von kohlensaurem Natron auf den Objectträger und setzt denselben einzelne Harnsäurekrystalle hinzu, so sieht man schon nach einer Minute an denselben sich grössere und kleinere Kugelurate bilden. Diejenigen Kugelurate nun, die einzeln und ziemlich weit von anderen entfernt liegen, werden immer blässer und blässer und verschwinden schliesslich ganz; sie haben sich aufgelöst. Liegen einzelne Kugelurate nach völligem Verschwinden der Harnsäurekrystalle dicht neben einander, so geht die Auflösung derselben viel langsamer von Statten. Liegen viele Kugelurate neben einander, oder berühren sie sich gar und bilden kleine Häufchen, dann lösen sie sich überhaupt nicht auf, sondern werden gelb und dunkler. Wurden kleine Mengen von Harnsäure in die Lösung auf den Objectträger gebracht und nicht umgerührt, so verwandeln sie sich alle in kurzer Zeit in Kugelurate, die sehr bald gelb und dann immer dunkler werden. Schon nach einigen Stunden haben sich an der Oberfläche derselben Nadelurate gebildet. Ganz dieselben Erscheinungen werden wahrgenommen, wenn man kleine Mengen von Harnsäure in einer 1 procentigen Sodalösung, die sich in einem kleinen Gläschen, 10 g enthaltend, befindet, bringt. Schüttelt man die Lösung, dann ist die Harnsäure schon nach 3—5 Minuten vollständig gelöst. Schüttelt man sie nicht, dann bleiben alle Kugelurate auf dem Boden des Glases ungelöst liegen. Aus den am Boden liegenden Kugeluraten bilden sich nur Nadelurate, wenn relativ viel Harnsäure der Lösung zugesetzt wurde.

Ich könnte noch verschiedene andere Thatsachen anführen, die meiner Behauptung, die quantitative Zusammensetzung der Kugelurate sei eine verschiedene, stützen. Die angeführten Versuche erfüllen jedoch vollkommen ihren Zweck. Die hellen, durchsichtigen, einzeln liegenden Kugelurate auf dem Objectträger, sowie diejenigen in der geschüttelten Lösung haben relativ viel Natrium in sich aufgenommen und werden deshalb gelöst. Diejenigen aber, die in Häufchen liegen und aus Häufchen von Harnsäure entstanden sind, die eine gelbe und dunk-

lere Farbe haben und oft ganz undurchsichtig sind, haben von vornherein mehr Harnsäure und weniger Natrium in sich aufgenommen, weil erstere in ihrer nächsten Umgebung in Ueberschuss war, letzteres dagegen nicht überall von allen Seiten in seinem gelösten Zustande die Kugelurate umspülen und so in genügend innige Berührung mit denselben kommen konnte. Wo dieses in sehr hohem Grade der Fall war, da bildeten sich sogar aus den Kugeluraten Nadelurate. Der erste Versuch zeigt die Richtigkeit meiner Behauptung in anderer Weise. Je mehr Harnsäure zu derselben Menge von Natronlauge gesetzt wurde, desto dunkler wurden die Kugelurate und desto schneller bildeten sich aus denselben Nadelurate. Wurde Wasser zu den Lösungen gesetzt, so wurden die Kugelurate um so schneller gelöst, je weniger Harnsäure der Natronlauge zugesetzt war. Es ergab der Versuch ferner, dass nur die relativ viel Harnsäure enthaltenden Kugelurate sich in Nadelurate verwandelten. Die wenig Harnsäure enthaltenden verwandelten sich entweder gar nicht oder erst nach langer Zeit in Nadelurate. Ich habe Lösungen in gut verschlossenen Gläschen aufbewahrt, in welchen die Kugelurate erst nach 1—3 Monaten so viel von ihrem Natrium abgeben, dass sich Nadelurate aus denselben bilden konnten. In einzelnen Fällen hatten die Kugelurate noch nach einem Jahre und länger ihre ursprüngliche Form und ihre blasse Farbe beibehalten.

Nachdem es also keinem Zweifel mehr unterworfen sein kann, dass die Kugelurate je nach ihrer quantitativen Zusammensetzung verschieden lange ihre Form behalten können, ja dass einige überhaupt nicht die Nadelform annehmen, sind wir berechtigt, dasselbe Verhalten der Urate im lebenden Organismus anzunehmen. Wenn dem wirklich so wäre, könnte man einwenden, dann hätte man doch längst diese kleinen runden Gebilde entdecken müssen. Gesehen hat man sie zweifellos oft; sie sind aber meist nicht als solche erkannt worden; man hat sie für Rundzellen und andere Gebilde gehalten. Dass sie jedoch auch als harnsaure Verbindungen erkannt worden sind, geht aus den folgenden, theilweise schon alten Beobachtungen hervor, die ich Ebstein's erwähntem Buch über „Die Natur und Behandlung der Gicht“ entnehme.

Um den Ursprung der Lymphgefäße und den Zusammenhang zwischen denselben und den Saftkanälchen zu ermitteln, unterband Chrzonszczewsky<sup>1)</sup> die Harnleiter von Hühnern und tödtete dieselben nach verschieden langer Zeit. In der serösen Haut des Peritonäums fand er Anhäufungen von feinkörnigen harnsauren Salzen lediglich in den Bindegewebszellen, und theils nur in den Kernen, theils auch in der Umgebung derselben, in den Zellen selbst, theils in den mit einander anastomosirenden Zellfortsätzen. Diese Beobachtungen wurden später von Colasanti<sup>2)</sup> bestätigt.

Chrzonszczewsky zog aus seinem Befund den falschen Schluss, dass die Harnsäure in dem Bindegewebe entsteht.

Jalesky<sup>3)</sup> fand nach Unterbindung der Ureteren in den Gelenken älterer Thiere, auf der Oberfläche und im Parenchym der Leber, in der Lunge, im Herzen und in einigen anderen Organen, je nach der längeren oder kürzeren Dauer des Lebens Urate in verschiedener Menge, aber immer in amorpher Gestalt. Nach meinen Erfahrungen können die Kugelurate, wenn sie älter sind, eine unregelmässige Gestalt annehmen. Sie haben dann viel ihres Natriums und Wassers abgegeben und befinden sich im Uebergangsstadium zu den Nadeluraten. Budd giebt in seiner bekannten Arbeit an, dass die Uratdeposita an manchen Stellen graular oder amorph, an anderen vollkommen krystallinisch auftreten, Garrod sagt: „Ich habe manches hundert Durchschnitte durch solche Knorpel von verschiedenen Gichtkranken und aus verschiedenen Gelenken gemacht und, obgleich die abgelagerte Masse Anfangs zuweilen die grauläre Form zeigte, so ergaben weitere Untersuchungen, besonders mit Hülfe des Polariskops, dass sie immer aus Krystallen bestand, und dass das amorphe Aussehen in der Richtung der Nadeln und nicht in dem wirklichen Mangel der Krystallisation seinen Grund hat.“

Wie ich schon früher bemerkt, sind die Kugelurate gleich nach ihrem Entstehen nicht krystallinisch und brauchen es auch nicht

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. 1866. Bd. 35. S. 174.

<sup>2)</sup> Colasanti, Ricerche sperimentale sulla formazione dell' acido urico. Roma 1881.

<sup>3)</sup> Jalesky, Ueber den urämischen Prozess. Tübingen 1865. S. 31.

zu werden. Durch Abgabe von Natrium und Wasser nähern sie sich jedoch in ihrer quantitativen Zusammensetzung den Nadeluraten und können radiäre Streifen bekommen, die ihre krystallinische Natur verrathen, immer ist dies jedoch nicht der Fall.

Es bleibt mir nun noch übrig nachzuweisen, welche pathologische Veränderungen in den Geweben die Ablagerung von Kugeluraten, je nach ihrer quantitativen Zusammensetzung und dem mehr oder weniger Hervorherrschen eines oder mehrerer der das Ausfallen der Kugelurate hervorrufenden Factoren nach sich ziehen.

Es wurde schon erwähnt, dass die Säfte der fibrösen Gewebe bei Gichtkranken und solchen Personen, die für Gicht disponiren, mit Harnsäure oder bestimmter Kugeluraten übersättigt sind. Wir haben ferner gesehen, dass die Uebersättigung alkalischer Lösungen mit Kugeluraten einen verschieden hohen Grad haben kann. Ist die Uebersättigung bei erhöhter Temperatur, mit Harnsäureüberschuss und bei längerem Digeriren bewirkt, dann fallen unter Umständen schon vor dem gänzlichen Abkühlen Kugelurate in grosser Menge aus. Je nach der Höhe der Temperatur der Lösung, nach dem Grad des Harnsäureüberschusses und nach der Zeit des Digerirens kommen die Kugelurate früher oder später zum Ausfall, weil die Lösung mehr oder weniger mit denselben übersättigt ist. Diese Uebersättigung von Kugeluraten bei einer und derselben Concentration derselben alkalischen Lösung kann so verschieden gross sein, dass die Zeit vor dem Ausfallen der Kugelurate zwischen einer Viertelstunde und 4 bis 6 Wochen variiren kann.

Von Einfluss auf die Zeit vor dem Ausfallen ist ferner die Höhe der Concentration derselben alkalischen Lösung und dieselbe Concentration verschiedener Lösungen. Ich habe auch in dieser Richtung eine Reihe von Versuchen angestellt.

Am meisten Zeit vor dem Ausfallen von Uraten verstreicht, wenn man nur kleine Mengen von Harnsäure zur Zeit der kalten Lösung hinzusetzt und dann so lange das die Lösung enthaltende Glas langsam schüttelt — man muss nur ein Ansammeln von Harnsäure auf dem Boden des Glases verhindern — bis die Harnsäure auch wirklich gelöst ist. Um ganz sicher zu gehen, dass nicht ungelöste Harnsäure in der Lösung zurückbleibt, wird sie

am besten filtrirt. Man fährt mit dem Zusetzen der Harnsäure so lange fort, bis selbst kleinste Mengen sich nach 2 Stunden nicht gelöst haben. Eine solche filtrirte Lösung kann 8 Tage bis 6 Wochen stehen, ohne dass sich eine Trübung bemerkbar macht. Nach verschieden langer Zeit, je nach der Concentration und den in der Lösung enthaltenen Alkalien — ich machte nur Versuche mit Lösungen von Dinatriumphosphat, kohlensaurem und doppeltkohlensaurem Natron in Concentrationen von 0,05, 0,1—0,15—0,2—0,25—0,3—0,4 u. s. w. bis 1,0 pCt. zeigten sich in einigen Lösungen blaue Wölkchen, die mit dem Mikroskop untersucht, aus kleinen Kugeluraten bestanden. In einigen Gläsern nahmen diese Wölkchen eine graue Farbe an und bestanden dann aus ganz feinen Nadeluraten. In anderen Gläsern sanken sie zu Boden, veränderten ihre Farbe wenig und enthielten nur Kugelurate. Bei den Versuchen, bei welchen ich nach längerem Schütteln der Gläser die Lösung nicht filtrirte, sich also ungelöste Harnsäure am Boden des Glases befand, machte ich folgende Beobachtung:

In den schwächeren Lösungen bis 0,25 pCt. hatten sich aus den Harnsäurekrystallen dicke, unter dem Mikroskop schwarz erscheinende schwarze Klumpen aus Kugeluraten gebildet, aus deren Oberfläche Nadeln hervorschossen. In den stärkeren und stärksten Lösungen hatten sich zwar Kugelurate aus den Harnsäurekrystallen gebildet, aber keine Nadeln. Auch waren die Kugelurate nicht so dunkel wie in schwächer concentrirten Lösungen. Weiter konnte ich feststellen, dass in den concentrirtesten Lösungen am wenigsten Bodensatz vorhanden war, dass die Sodalösungen wenigstens 30 pCt. mehr Harnsäure lösen und in Lösung halten konnten als die von Dinatriumphosphat und doppeltkohlensaurem Natron, dass die sich gebildeten Kugelurate der Dinatriumphosphatlösungen sich fast alle in Nadelurate verwandelt hatten, was in den stärker concentrirten Lösungen von Soda und Natriumbicarbonat nicht der Fall war. Eine Ausnahme machten nur 2 Gläschen, die von dem Korken eine gelbe Farbe angenommen hatten, von demselben also etwas aufgelöst hatten. In diesen 2 Gläschen hatte sich frühzeitig ein reichlicher Niederschlag zunächst von Kugeluraten gebildet, die dann allmählich die Nadelform annahmen. Aus den Resultaten dieser — und früherer Versuche geht mit Sicherheit hervor, 1) dass die Uebersättigung einer bestimmten alkalischen Flüssigkeit mit Kugeluraten um so grösser

ist je mehr Harnsäure in derselben enthalten ist, 2) dass die ausgefallenen Kugelurate um so langsamer sich in Nadelurate umwandeln, je mehr Natrium sie enthalten und 3) endlich, dass sie um so schneller wieder aufgelöst werden, je jünger sie sind.

Mit Hülfe dieser 3 sicher festgestellten Thatsachen und der Factoren, die gelegentlich das Ausfallen der Kugelurate beschleunigen, lassen sich alle bei „Rheumatismus“, chronischem Rheumatismus, chronischer Gicht mit Tophi und bei acuten Gichtanfällen auftretenden pathologischen Veränderungen in den für Gicht und Rheumatismus disponirten Geweben ganz natürlich erklären. Zu Hypothesen brauchen wir dabei unsere Zuflucht nicht zu nehmen, weil wir nur nöthig haben, uns auf Thatsachen zu stützen, deren Richtigkeit die Resultate meiner Versuche und diejenigen der physiologischen Forschungen mit Sicherheit ergeben haben.

Unter „**Rheumatismus**“ verstehe ich diejenigen krankhaften Veränderungen, die in den Geweben durch plötzliche Abkühlung derselben entstehen. Der Sitz des Rheumatismus ist wie der anderer gichtischer Affectionen die Haut und die derselben am nächsten liegenden Gewebe, die am meisten einer Abkühlung ausgesetzt sind.

Der Vorgang bei der Entstehung des „Rheumatismus“ erhellt aus dem Folgenden.

Wir haben vorhin gesehen, dass alles Binde- und Knorpelgewebe zu Gicht disponirter Personen immer mit harnsaurem Natron übersättigt ist, dass aber diese Uebersättigung keinen so hohen Grad erreicht, dass es während der kurzen Zeit der Durchströmung der Säfte zum Ausfallen von Kugeluraten kommt, wenn nicht noch andere, diesen Vorgang beschleunigende Factoren hinzutreten. Dies ist nun der Fall, wenn die Haut und die dicht unter derselben liegenden Gewebe plötzlich abgeköhlt werden, namentlich wenn sie vor der Abkühlung stark hyperämisch und säftereich waren.

Es wurden 4 Factoren genannt, deren gemeinsame Wirkung ein Ausfallen von Kugeluraten zur Folge haben: 1) die durch den Kältereiz hervorgerufene Contraction der Haut und der angrenzenden Gewebe und der Blut- und Lymphgefäße, mit ihren

Folgen, 2) die durch die Kälte herabgesetzten Diffusions- und osmotischen Vorgänge, 3) das durch die einfache Abkühlung der Säfte beschleunigte Ausfallen der Kugelurate in den mit denselben übersättigten Säften, 4) die durch die Kälte hervorgerufene Austrocknung der Gewebe durch Wasserverlust.

Es fallen also Kugelurate aus. Je länger nun die Kälteeinwirkung dauert und je intensiver sie ist, desto zahlreicher und grösser werden die Kugelurate, desto schwerer werden sie wieder aufgelöst. Sie verstopfen die Saftspalten und die Ausläufer der Bindegewebskörperchen, ja selbst die Anfänge der Lymphgefässe. Hierdurch entstehen selbstverständlich Circulationsstörungen und Lymphstauungen, die von Schmerzen, namentlich bei Druck und Bewegung, begleitet sind. Es können auch unter Umständen die Kugelurate mit der Lymphe nach den nächsten Lymphdrüsen geführt werden, wo sie dann nach längerer oder kürzerer Zeit durch die lebhaftere Lymph- und Blutströmung aufgelöst werden. Wird nun kurze Zeit nach einer solchen Abkühlung ein rationelles Verfahren eingeleitet, dann ist dieser so plötzlich entstandene „Rheumatismus“ schnell beseitigt. Dies Verfahren besteht einfach in einer möglichst schnellen Herstellung der normalen Circulationsverhältnisse. Es kann dies geschehen durch körperliche Bewegung, also erhöhte Herzthätigkeit und erhöhten arteriellen Druck, durch directe Wärmezuführung oder durch Verhütung weiterer Wärmeabgabe oder durch örtliche Massage, Reiben, Schlagen u. s. w. Durch solche Behandlung werden schnell normale Verhältnisse wieder hergestellt, die noch nicht alt gewordenen Kugelurate werden schnell aufgelöst und der krankhafte Prozess beendet.

Einige Beispiele sollen diesen Zustand erläutern.

Ich bin sehr zu Gicht geneigt. Wenn ich Nachts im Schlaf die Arme und Hände über die Decke lege und sie da längere Zeit liegen lasse, dann fühle ich immer nach dem Wachen ein schmerzhaftes Gefühl in den Schultern, Ellenbogen und in der nächsten Umgebung dieser Gelenke, das um so schlimmer wird, je länger die Abkühlung dauert. Stecke ich die Arme gleich unter die Decke, dann verschwindet der „Rheumatismus“ schon nach  $\frac{1}{4}$  —  $\frac{1}{2}$  Stunde ganz.

Ich muss Nachts immer ein Tuch um den Hals haben, weil ich sonst immer des Morgens beim Aufwachen rheumatische Nacken- und Kopfschmerzen habe. Wenn es in meinem Schlafzimmer kühl ist und das Halstuch sich verschoben oder gelockert hat, dann habe ich sicher nach dem



Wachen rheumatische Nacken- und Kopfschmerzen. Rücke ich das Tuch zurecht und binde es etwas fester, dann verschwindet der Schmerz bald.

Setze ich mich an ein offenes Fenster und die Zimmertemperatur von der Aussentemperatur differirt, so kann ich mir zu jeder Zeit „Rheumatismus“ im Kreuz, Nacken, Hinterkopf, Arme, in der Schulter u. s. w. holen. Am leichtesten geschieht das, wenn ich vorher geschwitzt habe. Oft genügt dann schon ein leichter Zug, um rheumatische Empfindungen hervorzurufen. Ein kräftiges Schlagen oder Klopfen mit der Hand oder eine kräftige Massage beseitigt bald den „Rheumatismus“.

Jeder intelligenter Gichtpatient, der gewohnt ist, auf sich zu achten, bestätigt diesen Einfluss der Kälte.

Wenn jüngere Autoren über Gicht einen solchen Einfluss auf die Entstehung von rheumatischen oder gichtischen Erscheinungen leugnen, so kommt es wohl daher, dass sie selbst noch nicht an „Rheumatismus“ oder Gicht leiden und zu wenig praktische Erfahrungen bei der Behandlung von Gichtkranken gesammelt haben. Jeder zu Gicht disponirter Arzt in vorgerückterem Lebensalter, der auch Gelegenheit gehabt hat, eine grössere Anzahl von Gichtpatienten zu beobachten, wird sicherlich die Richtigkeit meiner Wahrnehmungen durch Erfahrungen an sich selbst und seinen Patienten bestätigen können.

War die Abkühlung eine länger dauernde oder wurde der so schnell entstandene „Rheumatismus“ durch eine zweckentsprechende Behandlung nicht ganz beseitigt, so bleiben einige Kugelurate ungelöst in den fibrösen Geweben liegen. Wiederholen sich die Abkühlungen nun häufiger und wird der „Rheumatismus“ vernachlässigt, dann häufen sich die Kugelurate an; es entsteht dann allmählich der sogenannte **„chronische Gelenk- oder Muskel-Rheumatismus“**. Derselbe ist also in denjenigen Fällen, wo die Kugelurate durch Verstopfung der Lymph- und Saftwege zu einer hyalinen Degeneration führen, und wo sie allmählich sich in Nadelurate umlagern, einfach das Vorstadium der chronischen Gicht. Bilden die Kugelurate sich aber nicht in Nadelurate um, sondern behalten ihre Kugelform, so ist dieses Leiden zwar Gicht, wurde jedoch nie als solche erkannt; es wurde immer für „chronischer Rheumatismus“ gehalten. Ob also chronische Gicht oder chronischer Rheumatismus — wir wollen diese Bezeichnung beibehalten — vorliegt, ist während des Lebens nicht immer

mit Sicherheit zu sagen. Die Dauer des Leidens und die Form und Consistenz der geschwollenen Theile lassen jedoch oft auf die Natur des Leidens schliessen. Hier auf die Differenzial-Diagnose jedoch näher einzugehen, würde zu weit führen. Anderswo soll dies geschehen. Ich will nur erwähnen, dass da, wo schmerzlose Tophi vorhanden sind, die ohne Schmerzen — ausgenommen bei Druck und Bewegung — entstanden, wir es sicher mit ächter chronischer Gicht, d. h. mit Ablagerungen von nur Nadeluraten zu thun haben, dagegen mit chronischem Rheumatismus da, wo ausser bei Bewegung und Druck auch spontan, namentlich nach stärkerer oder weniger starker Abkühlung der afficirten Stellen, Schmerzen mit oder ohne diffuse Anschwellung und Oedem auftreten, deren Ursache eine Störung des Saftstromes durch Verstopfung der Lymph- und Saftwege mit Kugeluraten ist. Man kann deshalb wohl von latenter Gicht, nie aber von latentem Rheumatismus sprechen. Die Gicht, Ablagerung von Nadeluraten, ist das Endstadium, der Rheumatismus, die Entstehung und Anhäufung von Kugeluraten, dagegen das Anfangs- und Uebergangsstadium. In den meisten Fällen, wo Schmerzen vorhanden sind, ist beides, sowohl Gicht als Rheumatismus, sowohl Nadel- als Kugelurate vorhanden. Es ist immer aber der Rheumatismus, der die Schmerzen und die mehr diffuse Anschwellung mit oder ohne Oedem verursacht. Die langsame Verwandlung von Kugeluraten in Nadelurate ist nicht mit Schmerzen verbunden, im Gegentheil, die vorhandenen Schmerzen lassen allmählich nach und nach Vollendung des Processes sind auch keine spontane Schmerzen mehr vorhanden. Nur bei Druck oder Bewegung sind die Stellen empfindlich und zwar nur durch den mechanischen Reiz, den die Ablagerungen auf ihre nächste gesunde Umgebung ausüben.

Was ist nun die Ursache, warum einige Kugelurate sich sehr langsam oder überhaupt nicht in Nadelurate verwandeln?

Es wurde S. 321 durch Versuche festgestellt, dass Kugelurate um so schneller sich in Nadelurate verwandeln, je mehr Harnsäure sie enthalten, oder, was dasselbe ist, je geringer ihre relative Natriummenge war. Umgekehrt behalten die

Kugelurate ihre Form um so länger, je mehr Natrium sie enthalten. Es war ferner schon früher davon die Rede und durch Versuche erwiesen, dass die quantitative Zusammensetzung der Kugelurate abhängig ist von der Zusammensetzung der Flüssigkeit, in der sie ausfallen. Es ist wohl nun selbstverständlich, dass der Gehalt des Blutes an Salzen aller Art bei den verschiedenen Menschen mehr oder weniger differirt; aber auch bei demselben Individuum ist dies der Fall. Garrod war der erste, der nachwies, dass im Blut Gichtkranker bedeutend mehr Harnsäure vorhanden ist als in dem Gesunder. Selbstverständlich variirt der Gehalt derselben. Während man in dem Blute vieler Gesunder oft kaum Spuren von Harnsäure nachzuweisen im Stande ist, gelingt dies wohl bei anderen. Aber auch der Gehalt des Blutes von Gichtkranken an Harnsäure ist sehr verschieden; es giebt auch da unendlich viele Abstufungen, von 1 auf 100000 bis 1 auf 6000. Letzteren hohen Gehalt an Harnsäure hat Garrod mehrmals nachgewiesen. Klempner, der auch werthvolle Untersuchungen in dieser Richtung gemacht hat, fand einen Harnsäuregehalt bei Gichtkranken bis 1 auf 10000 und höher.

Diese Thatsache, die vielen Abstufungen in dem Gehalte des Blutes an Harnsäure, würde schon genügen um das verschiedene Verhalten der Kugelurate hinsichtlich ihrer Umwandlung in Nadelurate vollständig zu erklären. Die wenig Harnsäure enthaltenden Kugelurate behalten entweder ihre Kugelform oder es dauert wenigstens lange Zeit, bevor sie die Nadelform annehmen (Rheumatismus), die viele Harnsäure enthaltenden dagegen thun das sehr bald (Gicht). Es kommt jedoch noch ein anderes Moment hinzu, welches in dieser Frage von Bedeutung ist, nemlich die Höhe der Alkalescenz des Blutes. Je höher die Blutalkalescenz — und diese ist bei gesunden Menschen höher als bei Gichtkranken — desto mehr Natrium müssen die Kugelurate enthalten. Bei denjenigen zu Gicht disponirten Personen nun, deren Blut einen abnorm grossen Harnsäuregehalt hat, ist auch die Blutalkalescenz abnorm niedrig, eine Thatsache, die eine nothwendige Consequenz ist von der Eigenschaft der Harnsäure, im Protoplasma der Zellen sich um so schneller und ausgiebiger zersetzen zu können, je mehr kohlen-

saure Alkalien das Protoplasma enthält, weil die Absorption von Sauerstoff abhängig ist von der Anwesenheit kohlenaurer Alkalien (Chvostek, Harnack und Kleine).

Auf welche Weise nun das Ausfallen der Kugelurate Veranlassung zu rheumatischen Beschwerden giebt, davon war schon die Rede. Eines Momentes, das zur Entstehung von chronischem Gelenkrheumatismus sehr häufig beiträgt, muss ich doch noch erwähnen, es ist der Folgezustand des Binde- und Knorpelgewebes nach überstandem acutem Gelenkrheumatismus. Bekanntlich ist der chronische Gelenkrheumatismus oft die Folge des acuten und bekanntlich befällt die chronische Gicht mit grosser Vorliebe solche Personen, die früher an acutem Gelenkrheumatismus gelitten haben. Es kommt dies so häufig vor, dass ich bei der ersten Consultation eines Gichtkranken niemals die Frage unterlasse, ob derselbe früher an acutem Gelenkrheumatismus gelitten habe. Es ist dies in 10—15 pCt. der Fall. Wenn ich auch nicht annehme, dass die Harnsäure die Ursache des acuten Gelenkrheumatismus sei, wie dies Haig in London behauptet, so steht es doch ausser allem Zweifel, dass diese Krankheit zu chronischem Gelenk-Rheumatismus oder chronischer Gicht disponirt. Dies ist jedoch auch mehr oder weniger der Fall mit verschiedenen anderen Gelenkkrankheiten, einerlei welcher Art sie sind, ob durch äussere Gewalt entstanden oder ob sie eine innere Ursache haben. Es ist auch eine bekannte Sache, dass Narbengewebe viel mehr für Uratablagerungen disponirt sind als anderes gesundes Gewebe. Dieses grössere Disponirtsein früher erkrankten Binde- und Knorpelgewebes hat seinen Grund in einer nicht vollständigen restitutio ad integrum. Es bleiben oft pathologische Veränderungen zurück, die eine Ablagerung von Harnsäure begünstigen. Es ist wahrscheinlich eine nicht ganz normale Ernährung dieser Gewebe in Folge einer zurückgebliebenen abnormen Enge der saftführenden Wege, also der Saftspalten und Saftkanälchen. Der Saftstrom in solchen Geweben ist deshalb langsamer, die Filtrations-, Diffusions- und osmotischen Prozesse gehen sehr träge von Statten, die Gewebssäfte sind deshalb weniger alkalisch, die noch unsichtbaren kleinsten Kugelurate bekommen bei Einwirkung äusserer Schädlichkeiten, z. B. Kälte, Zeit sich durch Verschmelzung zu vergrössern, so dass

sie nicht mehr durch die Zell- und andere Membranen in die Lymph- oder Blutgefässe dringen können. Auch werden selbstverständlich die engen Saftspalten und Lymphwege viel leichter mit den ausgefallenen Kugeluraten verstopft und geben so Veranlassung zu noch grösseren Ernährungsstörungen, wie hyaliner Degeneration des Gewebes und Anhäufungen von Kugeluraten in demselben u. s. w., kurz zur Entstehung von chronischem Rheumatismus und chronischer Gicht. Auf welche Weise die **Tophi bei chronischer Gicht** entsteht, geht zwar aus Vorstehendem hervor. Ich will jedoch den Vorgang kurz recapituliren. Das Blut der chronisch Gichtkranken enthält abnorm viel Harnsäure und relativ wenige kohlen saure Alkalien. Fallen nur wenige Kugelurate in dem Binde- oder Knorpelgewebe aus in Folge gleichzeitigen Zusammenwirkens der verschiedenen, mehrfach erwähnten ausfallenden Factoren, und bleiben dieselben so lange in dem Gewebe liegen, bis sie sich in Nadelurate umgebildet haben, so entstehen Uratablagerungen fast unmerklich, also ohne Schmerzen, wie das z. B. fast immer an den Ohren und häufig an den Finger- und Zehgelenken der Fall ist. Fallen dagegen in den Bindegewebs- und Knorpelzellen Kugelurate in grösserer Menge aus, verstopfen sie kleinere Lymphgefässe und Saftspalten, so kommt es zu Degeneration der Gewebe und Ablagerung von grösseren Uratmengen, d. h. zur Bildung von Gichttophi. Dieser Vorgang, der schliesslich zu Tophenbildung führt, ist immer mit Schmerzen und Schwellung des Gewebes verbunden und bildet immer das Vorstadium der eigentlichen chronischen Gicht. Die Tophi können jedoch auch auf andere Weise entstehen, nemlich nach einem acuten Gichtanfall.

**Der acute Gichtanfall**, z. B. der Podagraanfall, entsteht auf ganz andere Weise als die chronische Gicht.

In der anfallsfreien Zeit ist der an acuten Gichtanfällen leidende Gichtkranke sehr oft ein ganz gesunder Mensch, der, ohne befürchten zu müssen — wie der chronisch Gichtkranke — sich „Rheumatismus“ zu holen, sich dem Zug oder einer plötzlichen Abkühlung aussetzen kann. Ich habe Patienten gehabt, die im Laufe von 15 Jahren nur 2—5 Podagraanfälle gehabt haben. In der Zwischenzeit waren sie vollkommen ge-

sund, auch waren keine Anschwellungen und keine Tophi nach den Anfällen zurückgeblieben. In anderen Fällen jedoch gesellen sich zu den acuten Gichtanfällen auch chronische, rheumatische und gichtische Leiden und bei solchen findet man denn auch bei genauer Betastung mit geölten Fingern immer mehr oder weniger circumscripte Anschwellungen oder Knoten.

Mit diesen praktischen Erfahrungen, die sich vollkommen mit den Sectionsbefunden decken, stimmen auch die Resultate der Harnuntersuchungen während und ausserhalb der Ausfälle.

Wenn ich auch im Grossen und Ganzen kein sehr grosses Gewicht auf die Resultate derselben lege, weil letztere, wenn von verschiedenen Forschern erhalten, sich häufig widersprechen, und weil die Untersuchungen von Weintraud ergeben haben, dass auch der Darm Harnsäure ausscheidet, so bin ich doch, hauptsächlich durch Beobachtungen am Krankenbett und durch eine Anzahl, von bekannten Chemikern<sup>1)</sup> (H. Fresenius, Lenz) untersuchter Harne von meinen Patienten zu der Ueberzeugung gekommen, dass Gichtkranke während des Anfalls eher weniger als mehr Harnsäure und mehr Säure ausscheiden, als in der anfallsfreien Zeit. Da nun auch fast alle anderen Autoren während des acuten Gichtanfalls einen verminderten Harnsäuregehalt im Harn fanden, so sind wir wohl berechtigt anzunehmen, dass derselbe zum mindesten nicht vermehrt ist. Vor dem Anfall fand Hiss jr. (Leipzig) — er konnte im Ganzen 17 acute Anfälle beobachten — Verringerung der Harnsäureausscheidung, nach dem Anfälle ein Ansteigen derselben. Ausserhalb des Gichtanfalles differirte sie wenig oder gar nicht von der Norm.

Wie sehr diese Erfahrungen meine Theorie über die Entstehung des acuten Gichtanfalles unterstützen, geht aus den folgenden Betrachtungen hervor.

Eine Reihe von Harnuntersuchungen haben gezeigt, dass nach Verabreichung von grösseren Gaben von Natrium bicarbonicum zunächst eine Steigerung der 24stündigen Harnsäuremenge eintritt, die jedoch schon in den nächsten Tagen in eine

<sup>1)</sup> Um den leider zu oft berechtigten Vorwurf der Voreingenommenheit und Parteilichkeit von vornherein von der Hand weisen zu können, habe ich alle meine Harnuntersuchungen von Chemikern ausführen lassen.

Abnahme derselben umschlägt. Was ist nun die Ursache dieser Erscheinung?

Es ist wohl Haig, der bekannte englische Autor auf dem Gebiete der Gicht, der zuerst darauf aufmerksam machte, dass bei geringerer Blutalkalescenz die normal oder selbst übernormal gebildete Harnsäure in denjenigen Organen und Geweben zum Theil zurückgehalten wird, wo die Alkalescenz der Säfte am niedrigsten ist, also in dem Knorpelgewebe und in dem Bindegewebe der Leber, Milz, der Nieren und der Gelenke, der Sehnen, der Sehnenscheiden und der Muskeln. Der Grund dieser Retention der Harnsäure ist eine verminderte Alkalescenz der ganzen Blut- und Säftemasse. Dass eine solche vorhanden ist vor und während des acuten Anfalles, darüber herrscht jetzt ausnahmsweise nur eine Meinung. Die abnorm hohe Acidität des Harns vor und während des Anfalls, die von allen Autoren einstimmig gefunden wurde, beweist auch die Richtigkeit dieser Ansicht.

Die Ursache der erniedrigten Säftealkalescenz sind bekanntlich sehr oft vorausgegangene Excesse im Essen und Trinken. Warum eine Uebersättigung der Säfte mit und ein Ausfall von Kugeluraten in einer Flüssigkeit mit geringer Alkalescenz stattfinden muss, davon war schon früher ausführlich die Rede.

Meiner Ansicht nach kann nun der acute Anfall nur auf folgende Weise entstehen.

Durch die Abnahme der Blutalkalescenz fallen — sagen wir in der Kapsel des Metatarso - Phalangealgelenks der grossen Zehe oder in dem Bindegewebe der Haut über demselben — Kugelurate aus den stark mit Harnsäure übersättigten Säften aus und veranlassen die in der grossen Zehe so häufig auftretenden Vorboten des eigentlichen Anfalles. Nimmt nun die Alkalescenz noch weiter ab, so fallen zunächst noch mehr Kugelurate aus, die jedoch bei Uebergang der Alkalescenz der Säfte in neutrale oder ganz schwachsaure Reaction, eine Umlagerung ihrer Atome erfahren, wie dies der folgende Versuch sehr hübsch zeigt.

Versuch. Auf dem Objectträger befinden sich 2—3 Tropfen einer mit Harnsäure stark übersättigten Lösung von Halb-Normalnatronlauge (kein Deckglas). Setzt man nun einen Tropfen einer 5—10 fach verdünnten

Säure hinzu, so sieht man zunächst eine grauweisse Trübung entstehen, die scheinbar aus einer sehr feinen amorphen Masse besteht. Schon nach einer Minute hat sich das Gesichtsfeld verändert. An der Peripherie der Trübung sind kleine Kügelchen entstanden, die stets an Grösse zunehmen, und zwar durch Verschmelzung kleinerer zu grösseren. Die Peripherie der Trübung reagirt alkalisch, je näher dem Centrum, desto kleiner werden die Kügelchen und desto weniger alkalisch reagirt die Flüssigkeit. Im Centrum ist sie sauer. Hier sieht man nun aus der amorphen Masse sich ganz kleine Kügelchen und aus diesen Harnsäurekrystalle sich bilden. In der Zone zwischen Peripherie und Centrum haben sich aus den kleinen Kügelchen sehr grosse Krystalle gebildet, die eine Zwischenform von Harnsäurekrystallen und sehr grossen Krystallen von saurem harnsaurem Natron oder Nadeluraten darstellen. Die Flüssigkeit dieser Zone reagirt neutral oder ganz schwach sauer. Nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde hat sich das Gesichtsfeld wieder ganz geändert. Diese Veränderung vollzieht sich auf folgende Weise: Die Umrisse der Krystalle werden allmählich undeutlicher, es treten ganz kleine Kügelchen in denselben auf, die so geordnet sind, dass man nach vollständigem Verschwinden der Krystalle die frühere Gestalt derselben erkennen kann. Schliesslich füllen kleinere und grössere Kügelchen, Kugelurate, das ganze Gesichtsfeld aus. Die Ursache dieser Veränderung ist das allmähliche Alkalischeswerden des ganzen Gesichtsfeldes und findet nur statt, wenn die Alkalien der Flüssigkeit in Ueberschuss bleiben. Wird Säure in Ueberschuss hinzugefügt, dann bilden sich nur Harnsäurekrystalle; wird die alkalische Flüssigkeit durch Säure nur neutralisirt oder sehr schwach sauer, so bilden sich Krystalle, die sich der Form nach den grossen Nadeluraten nähern, jedoch viel grösser sind. Bleibt die Flüssigkeit alkalisch, ohne jedoch im Stande zu sein, die ursprüngliche Menge Harnsäure in Lösung zu halten, so fallen die Kugelurate aus. Wird ein wenig einer alkalischen Flüssigkeit hinzugesetzt, dann werden die Kugelurate aufgelöst.

Wird statt Natronlauge eine concentrirte Lösung von Soda oder Natriumbicarbonat mit Harnsäure übersättigt, so kann man dieselben Erscheinungen beobachten. Die Reihenfolge derselben ist jedoch eine langsamere.

Was hier ausserhalb des Körpers ad oculos demonstrirt werden kann, das muss auch im lebenden Organismus stattfinden.

Mit dem Eintritt einer neutralen oder schwach sauren Reaction wird den schon ausgefallenen und auch den in den Säften noch suspendirten, dem selbst mit dem Mikroskop bewaffneten Auge noch unsichtbaren Kugeluraten ihr Natrium entzogen und die Harnsäure wird frei.

Je langsamer dieser Prozess vor sich geht, je weniger



sauer also die Säfte sind, desto grösser werden die ausgefallenen regelmässigen Harnsäurekrystalle. Sind die Säfte so schwach sauer, dass die in ihnen enthaltenen sauren Salze — es handelt sich wahrscheinlich hier hauptsächlich um Mononatrium- und Monokaliumphosphat — nicht in genügender Menge vorhanden sind, um den Kugeluraten alles Natrium zu entziehen, dann wäre die Annahme vielleicht nicht unberechtigt, dass die sich bildenden grossen länglichen Krystalle aus Quadriuraten beständen. Diese Frage ist jedoch von keiner praktischen Bedeutung, weil auch die sich bildenden Harnsäurekrystalle so gross sind, dass ein einziger Krystall im Stande wäre ein Lymphgefäss vollständig zu verstopfen. Vielmehr muss dies selbstverständlich der Fall sein, wenn, wie hier, viele Harnsäurekrystalle ausfallen. Es werden wahrscheinlich mehrere Saftspalten, Saftkanälchen, vielleicht selbst Lymphgefässe fast gleichzeitig verstopft. Eine so plötzliche Verstopfung mehrerer Saftbahnen hat zunächst eine Stauung der Gewebssäfte bis in die Saftspalten hinein, zur Folge. Im normalen Zustande ist der Druck in den Blutcapillaren höher als in den Lymphgefässen. Werden nun die Lymphgefässe verstopft, dann wächst der Druck in dem peripherischen Ende derselben so stark, dass er dem in den Blutcapillaren gleich wird. Von einer Filtration aus letzteren in erstere würde nicht mehr die Rede sein können, wenn nicht mit dem Wachsen des Druckes in den Lymphgefässen auch der Druck in den Blutcapillaren wüchse. Dieselbe Saftmenge, welche die Arterien einem Organ oder einem Gewebe zuführen, wird nicht von den Venen allein dem Herzen zugeführt, die Lymphgefässe nehmen einen recht beträchtlichen Theil dieser Saftmenge in sich auf und erleichtert den Venen die Arbeit. Wenn nun aber die Lymphgefässanfänge nicht in normaler Weise functioniren können, so wird die Arbeit der Venen und namentlich der Anfänge derselben, der Capillaren, erhöht. Diese müssen so viele Säfte mehr aufnehmen, wie unter normalen Verhältnissen die jetzt verstopften Lymphgefässe weiter beförderten. Die Folge davon ist zunächst eine Stauung in den Capillaren, wodurch der arterielle Druck in den am nächsten liegenden Arterien steigt. Kurz, es treten allmählich alle Erscheinungen einer heftigen Entzündung auf. Der Anfall ist da.

Wie schon erwähnt wurde, hört die Filtration der Säfte durch die Capillarwände in die Spalt- und Lymphräume auf, sobald die centralen Fortsetzungen der letzteren durch Harnsäurekrystalle verstopft sind. Die Diffusions- und osmotischen Prozesse dagegen sind nicht aufgehoben, sie sind eher erhöht als erniedrigt. Dadurch findet zwar ein Austausch zwischen den schwach sauren Säften des Bindegewebes und dem alkalischen Blut statt. Derselbe ist jedoch ein sehr langsamer. Nach kürzerer oder längerer Zeit tritt doch in der Reaction der Säfte eine Veränderung ein; sie werden schwach alkalisch. Das ist der Wendepunkt zum Besseren. Die Alkalien verbinden sich mit der Harnsäure zu harnsauren Alkalien, die durch Osmose in die Blutcapillaren gelangen und so dem Entzündungsheerde entführt werden. Dieser Auflösungsprozess dauert so lange, bis alle Harnsäurekrystalle verschwunden sind und die Verstopfung der Lymphgefäße vollständig beseitigt worden ist. Bald stellen sich normale Verhältnisse ein, der Anfall ist vorüber, ohne in vielen Fällen irgend welche pathologische Veränderungen zu hinterlassen. Dieses ist hauptsächlich dann der Fall, wenn die Blutalkalescenz bald ihre normale Höhe erreicht hat. Bleibt dagegen die Blutalkalescenz unter der Norm, so kommt es in den Säften des Bindegewebes wohl zu einer Umlagerung der Atome der Harnsäure, indem sie sich mit Natrium zu harnsaurem Natron verbinden, aber die gebildeten Kugelurate werden in Folge der starken Uebersättigung der Säfte mit dem harnsauren Salz nicht alle aufgelöst oder fallen bei der weiteren Durchströmung der Säfte durch das Bindegewebe wieder aus, wie das schon früher beschrieben worden ist. Diese Kugelurate bilden sich nach längerer oder kürzerer Zeit in Nadelurate um und können unter Umständen eine hyaline Degeneration des Gewebes (Ebstein's „Nekrose“) zur Folge haben.

Aus den verschiedenen Verhältnissen, unter welchen der Heilungsprozess vor sich geht, ist es hiernach verständlich, warum in vielen Fällen ein acuter Anfall gar keine Ablagerungen hinterlässt, während in anderen Fällen deutliche Ablagerungen nach demselben zu constatiren sind.

Endlich kann ein acuter Gichtanfall zuweilen zur Auflösung

schon vorhandener Uratablagerungen beitragen. Werden die die Anhäufungen von Nadeluraten umspülenden Säfte sauer, so werden letztere (die Nadelurate) zersetzt. Die stärkere Säure oder die sauren Salze der Säfte verbinden sich mit Natrium und die Harnsäure wird frei. Die gebildeten grossen Harnsäurekrystalle verstopfen die Lymphwege u. s. w. Es kann auf diese Weise ein acuter Gichtanfall ein Heilungsprozess sein.

Für das Zustandekommen eines acuten Gichtanfalles ist als unerlässliche Bedingung eine so starke Abnahme der Blutalkalescenz, dass die Säfte in dem betreffenden Gewebe schwach sauer werden. Dass diese Bedingung bei dem acuten Anfall erfüllt wird, dafür spricht die abnorm hohe Acidität des Harns vor und während des Anfalls, die von allen Autoren fast ohne Ausnahme constatirt wird. Auch das gewöhnliche Auftreten des Podagraanfalles in der Nacht, gegen Morgen, zu welcher Zeit der Harn am sauersten und das Blut am wenigsten alkalisch ist, spricht für die Richtigkeit dieser Annahme. Bemerken möchte ich jedoch, dass ausnahmsweise die Acidität des Harns gering sein kann, immer aber ist sie bei derselben Person vor und während des Anfalls höher als in der anfallsfreien Zeit.

Wie bei gesunden Personen die Acidität des Harns bei ganz derselben Lebensweise und Diät verschieden hoch ist, so ist dies selbstverständlich auch der Fall bei Gichtkranken. Die Ursache dieser Thatsache kann nur in der Eigenthümlichkeit der Epithelien der Harnkanälchen liegen, nach welcher die Fähigkeit derselben, einen mehr oder weniger sauren Harn zu produciren, bei den verschiedenen Individuen verschieden sein kann und muss. Hiernach ist die Acidität des Harns nicht immer ein sicherer Maassstab der Alkalescenzhöhe des Blutes. Ist der Harn einer Person während des Anfalles nicht stark sauer, so ist dies kein Gegenbeweis für die Alkalescenzabnahme des Blutes. Untersucht man nemlich den Harn dieser Person in der anfallsfreien Zeit, so ist die Acidität desselben immer niedriger als während des Anfalles, aus welcher Thatsache wir berechtigt sind den Schluss zu ziehen, dass die Blutalkalescenz während des Anfalls abnorm niedrig ist.

Zum Schluss möchte ich noch die Frage zu beantworten

suchen, warum die bei Weitem grösste Mehrzahl der an chronischer Gicht Leidenden nie einen acuten Gichtanfall gehabt haben.

Ich habe eine grosse Reihe von Gichtkranken gesehen — ich selbst gehöre auch zu denselben — die an einer oder beiden grossen Zehen kleinere oder grössere harte Tophi haben, aber nie einen acuten Podagraanfall gehabt haben. Die Ursache dieser Erscheinung kann meiner Ansicht nach nur die sein, dass die Alkalescenzabnahme des Blutes nie einen solchen Grad erreicht, dass die Reaction der Säfte in dem Bindegewebe der grossen Zehe sauer wird.

Um die Unhaltbarkeit der ganzen Ablagerungstheorie Ebstein's recht klar vor Augen zu führen, will ich das Resumé derselben, von welchem jeder einzelne Satz eine irrthümliche Ansicht ausspricht, hier wörtlich wiederholen und den Beweis für diese Behauptung liefern. Er sagt S. 111 seines Buches über Gicht:

„Sämmtliche betreffs der Ablagerung der Urate in krystallisirter Form aufgeworfene Fragen lösen sich in folgender Weise: 1) Die Urate circuliren in den Säften in Form der **neutralen** harnsauren Verbindungen. 2) Sie krystallisiren in den gichtischen Ablagerungen als **saure** Verbindungen, vornehmlich als saures harnsaures Natron aus. 3) Dazu ist eine **freie Säure** nothwendig, deren Bildung aber **an nur locale** Bedingungen geknüpft sein kann. 4) Die freie Säure ist offenbar lediglich an den nekrotischen Partien vorhanden, denn nur in ihnen krystallisiren ja die Urate bei der Gicht aus. 5) Wir dürfen die Bildung von freier Säure als Effekt der Nekrose bezeichnen.

ad 1. Neutrale harnsaure Salze von der Zusammensetzung  $C_5H_2Na_2N_4O_8$  kommen in der Natur überhaupt nicht vor. Falls Verbindungen von dieser Zusammensetzung vorkommen, was wohl möglich ist, so sind sie jedenfalls nicht neutral, sondern alkalisch.

Wird eine alkalische Lösung, die annähernd eben so viele Natronsalze enthält wie das Blut, nemlich 0,2 pCt. doppelt-kohlensaures Natron und 0,7 pCt. Kochsalz, bei einer Temperatur von 37° C. etwa 2½ Stunden mit überschüssiger Harnsäure geschüttelt, dann filtrirt, das Filtrat in Eis gestellt, so bildet sich ein Niederschlag von Kugeluraten, die mehr Natrium als Harn-

säure enthalten und alkalisch reagiren. Wird nemlich das Filtrat mit dem Niederschlag filtrirt, das Filter — nachdem es reichlich mit Alkohol abgespült worden ist — durchstossen und mit Wasser abgespritzt, so zeigt sich diese Lösung, erwärmt, nach theilweisem Auflösen der Kugelurate, deutlich alkalisch, ein sicherer Beweis für die alkalische Reaction der Kugelurate. Wenn nun eine mit Harnsäure sogar übersättigte, alkalische Lösung eine alkalische Harnsäureverbindung enthält, wie viel mehr das Blut, welches Harnsäure in so geringer Menge enthält.

ad 2. Aber ich gehe noch weiter; ich habe durch Versuche festgestellt, dass sogar das sogenannte saure harnsaure Natron ( $C_5H_3NaN_4O_7$ ) ein alkalisch reagirendes Salz ist. Ein 2 Jahre lang in Alkohol aufbewahrtes Quantum von schönen grossen Krystallen aus saurem harnsaurem Natron wurde auf ein Filter gebracht, mit Wasser tüchtig abgespült, der Trichter auf ein anderes Glas gesetzt, das Filter durchstossen und die Krystalle mit Wasser abgespült. Das Glas wurde auf einem Ofen bis  $50^\circ$  R. erwärmt und auf dieser Temperatur 2 Stunden gehalten. Gleich nach dem Durchstossen des Filters reagirte die Lösung neutral, nach der Erwärmung, also nach theilweiser Auflösung der Krystalle, deutlich alkalisch.

Ein weiterer, unumstösslicher Beweis für das Irrthümliche in diesen Behauptungen Ebstein's giebt folgender Versuch:

Von der alkalischen Lösung der Krystalle aus saurem harnsaurem Natron wurden auf 4 Objectträger je 2 Tropfen gebracht. Die ersten 2 Tropfen wurden unvermischt der Verdunstung ausgesetzt. Nach etwa einer halben Stunde untersuchte ich sie unter dem Mikroskop. Es hatten sich wieder nur Nadeln gebildet. Zu den zweiten 2 Tropfen wurde ein wenig Halb-Normal-Natronlauge, zu den dritten ein kleiner Tropfen einer 1 procentigen Sodalösung, zu den vierten ein Tropfen einer 0,5 procentigen Lösung von doppeltkohlensaurem Natron hinzugesetzt. Nach etwa 40 Minuten fand ich bei der mikroskopischen Untersuchung in allen 3 Lösungen statt Nadeln fast nur Kugelurate. Alle 3 Lösungen reagirten stark alkalisch. Durch Aufnahme von mehr Natrium bildeten sich aus den gelösten Nadeln fast nur Kugelurate, die also mehr Natrium enthalten mussten, als die Nadelurate.

Wenn aber die Kugelurate mehr Natrium als die Nadelurate enthalten, so müssen sie selbstverständlich auch stärker alkalisch reagiren als diese.

ad 3. Zur Bildung von Krystallen aus saurem harnsaurem Natron ist keine „freie Säure nothwendig“, wie dies Ebstein annimmt. Im Gegentheil, das quest. Salz kann nur in alkalischer Flüssigkeit entstehen und sich erhalten, in saurer Flüssigkeit wird es zersetzt in Harnsäure und Natrium, wie ich das unzählige Male gesehen habe.

ad 4. Wenn eine Nekrose des Gewebes wirklich einträte, dann würde auch sicher ein saures Salz, Monokalium- oder Mononatriumphosphat, aber keine freie Säure entstehen.

ad 5. Dass aber keine freie Säure, nicht einmal ein saures Salz in dem degenerirten Gewebe entsteht, das beweist erstens am sichersten das Ent- und Bestehen der Nadelurate in demselben, zweitens, dass keine Nekrose des Gewebes, sondern nur eine Degeneration desselben entstanden sein kann. Das so degenerirte Gewebe reagirt nemlich schwach alkalisch.

Auf welcher schwachen Basis die ganze Theorie Ebstein's über die Entstehung der Uratablagerungen aufgebaut ist, geht aus diesen Auseinandersetzungen deutlich hervor.

---