

Ueber Indikanurie in Folge von Oxalsäurewirkung.

In Gemeinschaft mit **Frl. Else von der Leyen**, *can. med.*

Mitgetheilt von

Erich Harnack.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

(Der Redaction zugegangen am 9. Februar 1900.)

Wenn ein Fachmann für Ausführung der sogenannten Indigoreaction des Harnes sich geeignetes Material zu beschaffen wünscht, so füttert er entweder einen Hund einige Zeit ausschliesslich und reichlich mit Fleisch oder er verfüttert Indol, resp. Orthonitrophenylpropionsäure an geeignete Thiere. Es gibt indess eine andere, ungemein einfache Methode, die zum Ziele führt: man braucht nur einem Hunde, dessen Harn (bei gemischter Nahrung) indikanfrei ist, die wässerige Lösung von ca. 0,1 neutralen Natriumoxalats subcutan zu injiciren und der in den folgenden Tagen gesammelte Harn ergibt meist eine ungemein starke Indigoreaction, die auch noch mehrere Tage anzuhalten pflegt. Oxalsäure erzeugt also, selbst in ungiftiger Dosis, Indikanurie, eine Thatsache, die sich als Einzelfactum etwa dem Phloridzindiabetes an die Seite stellen lässt.

Ich habe die betreffende Beobachtung zunächst am Menschen machen können. Zufällig fand ich Gelegenheit, in einem Fall von schwerer, jedoch nicht tödtlicher Sauerkleesalzvergiftung den Harn zu untersuchen. Es hatte sich in dem Falle um Verwechslung mit Bittersalz gehandelt, und es waren bald nach der Vergiftung ausser Erbrechen auch heftige Durchfälle eingetreten, was wohl hauptsächlich das Leben

rettete. Als ich den Harn, der frisch gelassen war, zur Untersuchung erhielt, waren bereits ca. 3 Wochen nach der Vergiftung verfllossen und die betreffende Person als Reconvalescentin zu bezeichnen. Der Harn war hell, verdünnt, eher reichlich als spärlich, enthielt auch noch viel Kalkoxalat als Sediment, was nach so langer Zeit bemerkenswerth ist. Da bei der Patientin noch immer Störungen der Darmthätigkeit vorhanden waren, kam ich beiläufig auf die Idee, eine Indikanprobe vorzunehmen, und erhielt eine auffallend starke Reaction. Dies führte mich auf den Gedanken, den Sachverhalt experimentell zu prüfen: die bezüglichen Versuche an Thieren sind dann von Frl. von der Leyen unter meiner Leitung ausgeführt worden.

Da die Oxalsäurevergiftung beim Menschen stets durch Einführung des Giftes per os geschieht und entweder durch die freie Säure oder, wie im obigen Falle, durch ein saures Salz zu Stande kommt, so musste zunächst die Frage aufgeworfen werden, ob es sich nicht um eine Folge der Säurewirkung im Darm handle, d. h. ob nicht jede beliebige Mineralsäurevergiftung ebenfalls Indikanurie erzeuge. Nach den bekannten, für die Indikanfrage grundlegenden Untersuchungen von Jaffé steht die Menge des Harnindikans in direkter Beziehung zu der Intensität der Fäulnissprocesse im Darm, die als Produkt der Eiweissfäulniss Indol ergeben. Je mehr Eiweiss im Darm der Fäulniss anheimfällt, umsomehr Indikan tritt im Harn auf. Deshalb findet man auch umsomehr davon im Harn, je ausschliesslicher und reichlicher mit Fleisch gefüttert wird. Andererseits hat erst kürzlich von Limbeck¹⁾ darauf hingewiesen, wie sehr durch die Säurewirkung im Darm die Resorption des Darminhaltes beeinträchtigt werden kann. Je länger aber die Verdauungsprodukte im Darm verweilen, in um so höherem Grade können sie der Fäulniss anheimfallen. Allerdings ist man nach der anderen Seite hin wieder zu der Annahme einer gewissen fäulnisswidrigen, antiseptischen Wirkung der freien Säuren berechtigt, wenigstens in Hinsicht auf die

1) v. Limbeck, Zeitschr. f. klin. Med. 1898, Bd. 34, S. 419.

normale Magensäure: denn wo diese fehlt, nimmt die Menge der gepaarten Schwefelsäuren im Harn zu.¹⁾ Dem gegenüber darf wieder nicht unberücksichtigt bleiben, dass ein erheblicher Theil der in den Magen gebrachten freien verdünnten Säuren ziemlich rasch resorbirt zu werden scheint. Dazu kommt, dass nach den Untersuchungen von Blumenthal²⁾ der Alkaligehalt in einem faulenden Gemisch auf die Menge der einzelnen Fäulnisprodukte, welche entstehen, von Einfluss ist: bei geringerem Alkaligehalt sah er mehr Indol, bei grösserem mehr saure Fäulnisprodukte gebildet werden. Es war demnach für uns gegeben, zunächst zu ermitteln, ob auch durch Einführung einer beliebigen Mineralsäure in den Magen eine Indikanurie erzeugt wird und wie sie sich zu der durch Oxalsäure erzeugten verhält.

Wir begannen unsere Versuche am Kaninchen, gaben aber dieses Thier sehr bald auf: wir erhielten mit dem normalen Kaninchenharn niemals eine Indigoreaction, aber auch bei Oxalsäurewirkung gelang es uns nur einmal, eine allerdings sehr deutliche Reaction zu beobachten. Das Kaninchen ist im Allgemeinen zur Ausscheidung von Harnindikan wenig geneigt. Das haben schon Andere vor uns beobachtet: so gibt Rosin³⁾ an, im Kaninchenharn niemals Indigoroth gefunden zu haben, und Peurosch⁴⁾ konnte das Indikan im Harn von Kaninchen nur bei Fütterung mit frischem Fleisch und bei Grasfütterung, gar nicht bei Fütterung mit Hafer, Kartoffeln, Stärke, Zucker u. s. w. nachweisen. Es kommt also augenscheinlich auch bei Kaninchen auf die Qualität der Nahrung an; denn unfähig zur Indikanausscheidung sind sie keineswegs, wie ja auch Hoppe-Seyler⁵⁾ das Indikan gerade aus dem Harn von

1) Vgl. Ziemke, Ueb. d. Einfl. d. Salzsäure des Magensafts auf die Fäulnisvorgänge im Darm. Diss. Halle 1893 (unter v. Mering's Leitung). — Simon, Centralbl. f. innere Med. Bd. 17, S. 203.

2) Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 1895, Bd. 28, S. 17.

3) Rosin, Virchow's Archiv, Bd. 123, S. 519, 1891.

4) Peurosch, Diss. Königsberg 1877 (citirt nach Hoppe-Seyler, physiol. Chemie, S. 842).

5) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1883, Bd. VII, S. 420 ff.

Kaninchen, die mit Orthonitrophenylpropionsäure gefüttert waren, isolirt hat.

Da sich uns der Hund als viel brauchbarer erwies, wurden die folgenden Versuche nur an diesem Thiere angestellt. Es sei hier aber gleich auf einen wichtigen Punkt nochmals hingewiesen. Unsere Hunde wurden mit Hundekuchen (Spratt's Patent) gefüttert, in denen die vegetabilische Nahrung überwiegt. Unter diesen Umständen war der normale Harn der Thiere fast stets indikanfrei. Füttert man dagegen den Hund ausschliesslich und reichlich mit frischem Fleisch, so gibt der normale Harn des Thieres meist schon eine so starke Indigoreaction, dass die Wirkung der Oxalsäure nicht so ins Auge fallen kann.

Die Indigoreaction wurde in Proben des zu untersuchenden Harnes stets mit Hilfe zweier Methoden, der von Jaffé angegebenen (HCl, Liquor Natrii hypochlorosi und Schütteln mit Chloroform) und der von Obermayer modificirten (Gemisch von sehr starker HCl mit Eisenchlorid und Schütteln mit Chloroform) ausgeführt. Wir möchten fast der ersteren, bei vorsichtiger Anwendung des Chlors (um nicht zu stark zu oxydiren), den Vorzug einräumen; denn bei Abwesenheit von Indikan bleibt nach dem Schütteln die Chloroformschicht ganz farblos, wenn Jaffé's Methode angewendet wird, während sie sich bei der Ausführung nach Obermayer leicht in ein schmutziges Hellgrau verfärbt. Neuerdings hat übrigens Amann empfohlen, sich bei der Indigoreaction an Stelle der anderen Oxydationsmittel des Natriumpersulfates zu bedienen. Glücklicher Weise waren in unseren Versuchen die positiven Ergebnisse immer so evident und die Unterschiede so handgreiflich, dass die Wahl der einen oder anderen Methode eigentlich ohne Belang gewesen wäre und wir auch keine Veranlassung hatten, das Indikan im Harn quantitativ zu bestimmen, wofür ja massanalytische Methoden angegeben sind. Wir theilen nun zunächst eine Anzahl von Versuchen in Kürze mit.

I. Versuch.

- Kaninchen von 3500 g. Indigoreaction im Harn völlig negativ.
23. XI. Injection von 0.1 neutralen Natriumoxalats subcutan.
24. XI. Schwache Indigoreaction im Harn.
Injection von 0.15 Natriumoxalat subcutan.
25. XI. Harn dunkelgelb, trüb, spezifisches Gewicht 1025, zeigt starke Indigoreaction.
27. XI. Befinden ungestört, Harn frei von Indikan, spezifisches Gewicht 1026.
Injection von 0.2 Natriumoxalat subcutan.
28. XI. Harn dunkelorange gelb, spezifisches Gewicht 1027, zeigt keine Indigoreaction.
29. XI. Harn reichlich, spezifisches Gewicht 1029, zeigt Spuren von Indikan.
30. XI. Harn frei von Indikan, spezifisches Gewicht 1016.
- NB. Es war das, wie oben erwähnt, der einzige Fall, in dem wir beim Kaninchen eine deutliche Wirkung beobachten konnten.

II. Versuch.

- Hund von 4150 g. Indigoreaction im Harn völlig negativ.
23. XI. Lösung von 1.0 freier Oxalsäure in den Magen gebracht.
24. XI. Schwache Reaction auf Indigo.
Lösung von 1.5 freier Oxalsäure in den Magen gebracht.
25. XI. Das Thier hat zweimal erbrochen. Harn gibt schwache Indigoreaction, spezifisches Gewicht 1015.
27. XI. Sehr starke Indigoreaction, spezifisches Gewicht 1016. Allgemeinbefinden gestört.
28. XI. Sehr starke Indigoreaction, spezifisches Gewicht 1021. Allgemeinbefinden ungünstig.
29. XI. Tod des Thieres.

III. Versuch.

- Hund von 3950 g. Indigoreaction im Harn kaum sichtbar.
30. XI. 1.0 concentrirte Schwefelsäure in 15 ccm. Wasser in den Magen gebracht.

Datum	Befinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
1. XII.	hat erbrochen	stark bluthaltig	gering	1023	—
2. XII.	gut	goldgelb klar	„	1034	stark
4. XII.	„	orange gelb trüb	„	1034	„
5. XII.	„	„	„	1027	schwach
7. XII.	„	trübe	„	1039	sehr schwach

IV. Versuch.

Hündchen von 2050 g. Indigoreaction im Harn kaum sichtbar.
28. XI. Lösung von 0,4 freier Oxalsäure subcutan injicirt.¹⁾

Datum	Befinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
28. XI.	gut	dunkelgelb	—	1030	sehr gering
29. XI.	mässig	hellgelb	reichlich	1012	sehr stark
30. XI.	»	blassgelb	»	1013	»
1. XII.	besser	blassgelb, klar	»	1011	»
2. XII.	mässig	hellgelb, trüb	»	1013	»
4. XII.	schlecht	» »	»	1013	stark
5. XII.	»	hellgelb	»	1017	»

Nekrotisirung der Injectionsstelle. Tod des Thieres.

V. Versuch.

Hund von Versuch III. Indigoreaction im Harn kaum sichtbar.
7. XII. Injection von 0,1 neutralen Natriumoxalats subcutan.

Datum	Befinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
7. XII.	gut	dunkelgelb	wenig	1039	sehr schwach
8. XII.	»	hellgelb, klar	245 ccm.	1011	sehr stark
9. XII.	»	» »	100 »	1025	»
10. XII.	Appetitschwach	» »	100 »	1030	stark
11. XII.	»	dunkelgelb, klar	55 »	1044	sehr schwach
12. XII.	»	» »	58 »	1039	negativ

12. XII. Injection von 0,008 Natriumoxalat subcutan.

13. XII.	appetitlos	dunkelgelb, klar	54 ccm.	1045	negativ
14. XII.	»	» »	83 »	1045	»

¹⁾ Durch ein Versehen wurde statt des neutralen Salzes die freie Säure subcutan injicirt, daher die Nekrotisirung.

Bei demselben Thier vermochten auch subcutane Injectionen von 0,02 und 0,04 neutralen Natriumoxalats keine Indikanurie zu bewirken. Das Thier ging bald darauf zu Grunde, wahrscheinlich doch noch an den Folgen der Schwefelsäurevergiftung (Versuch III).

VI. Versuch.

Grosser Hund von 13050 g. Indigoreaction im Harn negativ.

7. XII. Lösung von 0,3 neutralen Natriumoxalats in den Magen gebracht.

Datum	Befinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
7. XII.	gut	hellgelb, klar	gering	1026	—
8. XII.	»	dunkelgelb	225 ccm.	1048	gering
9. XII.	»	»	480 »	1031	deutlich
10. XII.	»	goldgelb, klar	190 »	1030	sehr schwach
11. XII.	»	dunkelgelb, klar	100 »	1062	»
12. XII.	»	dunkelgelb, trüb	220 »	1042	kaum sichtbar
13. XII.	»	dunkelgelb, klar	135 »	1053	negativ

VII. Versuch.

Derselbe Hund.

14. XII. 0,3 concentrirte Schwefelsäure in 15 g Wasser in den Magen gebracht.

Datum	Befinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
14. XII.	gut	dunkelgelb, klar	105 ccm.	1058	—
15. XII.	»	»	170 »	1038	gering
16. XII.	»	ziemlich klar	350 »	1034	spurenhaft

16. XII. 0,6 concentrirte Schwefelsäure in 24 g Wasser in den Magen gebracht.

17. XII.	gut	gelb, klar	570 ccm.	1019	sehr stark
18. XII.	»	dunkelgelb, klar	250 »	1033	spurenhaft

VIII. Versuch.

Derselbe Hund.

15. I. Injection von 0,06 neutralen Natriumoxalats subcutan.

Datum	Belinden des Thieres	Aussehen des Harns	Menge des Harns	Specificisches Gewicht	Indigoreaction
15. I.	gut	dunkelgelb	250 ccm.	1043	spurenhaft
16. I.	»	heller gelb	280 »	1027	sehr stark
17. I.	»	dunkelgelb	250 »	1035	mässig
18. I.	»	dunkelgelb, klar	420 »	1016	sehr deutlich
19. I.	»	»	300 »	1027	deutlich
20. I.	»	dunkelgelb	130 »	1036	»

IX. Versuch.

An einem Hunde wurde nachzuweisen versucht, ob die Oxalsäure auch im Hungerzustand Indikanurie erzeugt, aber die nur durch einige Tage fortgesetzte Inanition führte selbst eine so starke Indikanurie herbei, dass sich eine Wirkung der Oxalsäure nicht mehr deutlich feststellen liess.

Aus den obigen Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

1. Indikanurie wird sowohl durch Vergiftung mit verdünnter Schwefelsäure (in 2 $\frac{1}{2}$ —6%iger Lösung) als auch durch Einführung von Oxalsäure per os erzeugt, aber es bedarf im ersteren Falle grösserer Dosen und die Indikanurie ist viel weniger anhaltend.

2. Um durch Oxalsäure Indikanurie hervorzurufen, ist es weit zweckmässiger, die Oxalsäure in Form ihres neutralen Natriumsalzes subcutan beizubringen, und zwar genügen hierzu schon relativ sehr kleine Dosen (bei einem starken Hunde nur 0,06 neutralen Natriumoxalates!), also Mengen, die im Uebrigen als ungiftig bezeichnet werden müssen.

Diese letztere Thatsache ist jedenfalls die beachtenswertheste, wenn es sich darum handelt, die Frage zu entscheiden, wie und auf welchem Wege eigentlich die Indikanurie

durch Oxalsäure erzeugt wird. Die Anschauung, dass es sich dabei lediglich um die Folgen einer Darmwirkung handle, wird dadurch doch zum Mindesten sehr unwahrscheinlich gemacht. Es ist ja natürlich nicht ausgeschlossen, dass von den 4 cg Oxalsäure, die etwa in 6 cg Oxalat enthalten sind, ein gewisser Bruchtheil durch den Magen oder Darm ausgeschieden wird, wie es ja auch bei zahlreichen anderen subcutan beigebrachten Substanzen geschieht (obschon die Hauptausscheidung der Oxalsäure erfahrungsgemäss durch die Nieren stattfindet), aber dass so kleine Mengen genügen sollten, um eine gesteigerte Eiweissfäulniss im Darm zu veranlassen, kann doch kaum vermuthet werden. Die Hunde, die so geringe Quantitäten subcutan erhielten, blieben gesund: weder Appetitverlust noch irgend welche sonstige Zeichen von Störung der Darmfunctionen konnten beobachtet werden. Thatsächlich waren ja auch zur Erzeugung der Indikanurie bei Einführung der Oxalsäure per os weit grössere Mengen erforderlich, wobei man freilich wieder berücksichtigen muss, dass die Oxalsäure sehr rasch, wohl schon vom Magen aus theilweise, resorbirt wird.

Die Annahme liegt doch wohl näher, dass die Indikanurie der Ausdruck einer durch die Oxalsäure bedingten Stoffwechselstörung sei. Damit würde eventuell der Beweis geliefert, dass für das Harnindikan die Eiweissfäulniss im Darm nicht nothwendig die einzige Quelle zu bilden braucht. Es fragt sich demnach erstens, ob man der Oxalsäure solche Stoffwechselwirkungen zutrauen darf, und zweitens, ob sich für die Annahme, dass das Harnindikan auch als Produkt von Stoffwechselstörungen aufzutreten vermag, irgend etwas Stichhaltiges anführen lässt.

Dass die Oxalsäure als Protoplasmagift anzusehen sei, ist eine ziemlich weit verbreitete Auffassung, die man theoretisch durch die Annahme einer besonderen Wirkung auf die Kalksalze des Protoplasmas zu stützen versucht hat. Für den Eintritt nicht unerheblicher Veränderungen des Stoffwechsels spricht vor Allem die typische Veränderung, die die Beschaffenheit des Harnes erleidet. Soweit nicht durch Oxalatinfaret der Nieren Anurie erfolgt, wird der Harn stets

verdünnter, heller, von geringerem specifischen Gewicht. Das hat schon A. Fränkel¹⁾ vollkommen richtig beschrieben, und dasselbe konnten wir am Menschen wie an den Versuchsthiereu ausnahmslos beobachten, und zwar bei letzteren auch nach kleinen ungiftigen Dosen. Die Menge des Harns ist dann eher vermehrt als vermindert, wenn man auch nicht gerade von einer deutlichen und constanten diuretischen Wirkung sprechen kann. Diese typische Veränderung in der Beschaffenheit des Harnes, die neben der Indikanurie eigentlich das einzige Symptom der Wirkung kleiner ungiftiger Dosen bildet und die, ebenso wie die Indikanurie, auch merkwürdig lange nachdauert, ist doch wohl geeignet, auf gewisse Veränderungen hinzuweisen, die der Stoffwechsel durch die Oxalsäure erleidet.

Einen direkten Beweis für solche Wirkungen haben die Versuche von H. Meyer²⁾ über die Blutalkalescenz ergeben: er beobachtete, dass selbst nach Einführung des neutralen Natriumoxalats der Kohlensäuregehalt des Blutes auf die Hälfte herabging. Die angewendeten Dosen waren vergiftende (0,2—0,3 subcutan bei der Katze). Hier liegt also augenscheinlich eine direkte oder indirekte Säurewirkung vor, aus der man auf eine «oxydationshemmende» Wirkung mit gleichzeitiger Erzeugung abnormer Spaltungsvorgänge schliessen könnte. Jedenfalls wird eine nicht unerhebliche Beeinflussung des Stoffumsatzes dadurch erwiesen. Auch die bei der Oxalsäurevergiftung wiederholt beobachtete Erniedrigung der Körpertemperatur wäre in gleichem Sinne zu verwerthen.

Noch wichtiger freilich würde eine Beobachtung sein, die von verschiedenen Autoren, namentlich von Kobert und Küssner,³⁾ Krohl⁴⁾ u. A. gemacht worden ist, wonach die Oxalsäure einen Diabetes mellitus erzeugen soll. Die That-

1) A. Fränkel, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 2, Heft 3.

2) H. Meyer und Feitelberg, Archiv f. exper. Pathol. und Pharm., Bd. 17, S. 304.

3) Kobert und Küssner, Virchow's Archiv, Bd. 78, S. 209; Bd. 81, S. 383.

4) Krohl, Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat, Bd. 7, S. 130. 1891.

sache wäre um so beachtenswerther, als nach mehrfach gemachten Erfahrungen ein gewisser Zusammenhang zwischen Melliturie und Indikanurie zu bestehen scheint, wenigstens die letztere bei Diabetikern nicht selten beobachtet worden ist und auch Oxalurie bei Diabetikern häufig vorkommen soll. Leider ist es uns jedoch bisher noch nie gelungen, uns von dem Vorhandensein eines Oxalsäure diabetes zu überzeugen. Der Harn unserer Versuchsthiere drehte auch nicht einmal spurenweise, desgleichen ergab die Reductionsprobe ein negatives Resultat. Mit dem charakteristisch niedrigen specifischen Gewicht (cf. oben) des Oxalsäureharnes stimmt eigentlich auch der vermeintliche Diabetes wenig überein. Hier finden sich also schwer vereinbare Widersprüche in der Beobachtung. Lewin¹⁾ gibt in seinem Lehrbuch der Toxikologie an, der Oxalsäure diabetes komme bei Thieren häufiger als beim Menschen vor. Dagegen konnten Caspari und v. Nathusius, die unter Zuntz' Leitung gearbeitet haben, bei Pflanzenfressern (Kaninchen, Schaf) niemals auch nur eine Andeutung von Diabetes beobachten, selbst wenn die Oxalsäure wochenlang gefüttert und eine chronische Vergiftung erzeugt wurde. Wohl aber hat Caspari²⁾ dabei einen neuen Beweis für die Gewebswirkung der Oxalsäure geliefert; denn er sah bei der chronischen Vergiftung eine sehr auffallende Affection der Knochen, die unter starkem Kalkverlust nach Art einer Rhachitis erkrankten. Auch bei Hunden scheint nach Caspari's und nach unseren eigenen Beobachtungen der Harn nach Darreichung von Oxalsäure auffallend kalkreich zu sein, was ja auch in Hinsicht auf den eventuellen Oxalatinfarkt der Nieren begreiflich ist.

Gegenüber den vorliegenden positiven Angaben, namentlich den Beobachtungen von Krohl,³⁾ der den Zucker durch

1) Lewin, Lehrb. d. Toxikolog., 2. Aufl., 1897, S. 189.

2) Caspari, Ueber chronische Oxalsäurevergiftung. Diss., Berlin 1895 (Leipziger Dissert.). cf. bes. S. 8.

3) Krohl (a. a. O.) scheint seine Harne auf ihr Drehungsvermögen nie geprüft zu haben, auch nicht auf ihr specifisches Gewicht, gibt aber wiederholt einen positiven Ausfall der Gährungsprobe an.

die Gährungsprobe nachgewiesen zu haben angibt und den Diabetes als erstes und constantestes (sic!) Symptom der Oxalsäurevergiftung bei Pflanzen- und Fleischfressern (Katze) bezeichnet, beweisen die negativen Ergebnisse zunächst nur soviel, dass der Diabetes jedenfalls nicht als constantes Symptom bei dieser Vergiftung vorkommt und noch viel weniger die Todesursache bei chronischer Oxalsäurevergiftung bilden kann.

Wir sind bemüht gewesen, uns davon zu überzeugen, ob sich nicht die Sache hier ähnlich wie beim Kohlenoxyddiabetes verhalten könnte, nämlich, dass die Qualität der Nahrung darauf von Einfluss wäre (Straub-Rosenstein). Wir fütterten daher den Hund von Versuch VI eine Zeit lang sehr reichlich nur mit frischem Fleisch und injicirten dann subcutan 0,2 g Natr. oxal., also die mehr als dreifache Dosis, die zur Erzeugung einer sehr starken Indikanurie hingereicht hatte. Aber der daraufhin gesammelte Harn, der alle Merkmale des Oxalsäureharns zeigte, drehte auch nicht einmal spurenweise und reducirte nur in der Art, wie es jeder Harn thut, der reichlich Kreatinin etc. enthält. Zucker war also nicht vorhanden.

Krohl bringt den Oxalsäurediabetes mit der Verringerung der Blutalkalescenz in Zusammenhang. So einfach liegt aber die Sache doch nicht, da z. B. Schwefelsäurevergiftung keinen Diabetes zur Folge hat.

Wie es nun auch mit dem vermeintlichen Oxalsäurediabetes bestellt sein mag, jedenfalls kann es keinem Zweifel unterliegen, dass man der Oxalsäure nicht bloss Einwirkungen auf den Stoffwechsel zutrauen darf, sondern dass solche schon nach verschiedenen Richtungen hin beobachtet und bekannt geworden sind. Der Gedanke, die Indikanurie lediglich als Folge der durch Oxalsäure erzeugten Nierenaffection anzusehen, wie sie von Kobert und Küssner, Fränkel, Mürset¹⁾ u. A. beschrieben worden ist, hat wohl wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

¹⁾ Mürset. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 19, S. 310.

Nicht so leicht ist die Frage mit Sicherheit zu entscheiden, ob für das Harnindikan die Eiweissfäulniss im Darm nothwendig die einzige Quelle bildet, oder ob nicht die Vorstufe des Indikans, das Indol, auch unter anderen Umständen als Spaltungsprodukt aus dem Eiweiss hervorgehen kann. Letzteres müsste eventuell bejaht werden, sobald man die Indikanurie durch Oxalsäure als Ausdruck einer Stoffwechselstörung und nicht einer blossen Darmwirkung ansieht. Dass aromatische Complexe, wie das Indol, Skatol etc., sich aus dem Eiweiss nicht nur bei der Fäulniss, sondern auch bei anderweitigen Zersetzungs Vorgängen abspalten, ist allerdings bekannt: so erhielten Kühne,¹⁾ Nencki²⁾ u. A. dieselben auch beim Erhitzen von Eiweiss mit schmelzendem Kalihydrat, aber damit ist noch nicht sicher erwiesen, dass analoge Zersetzungen, abgesehen von der Fäulniss, auch im Organismus möglich sind. Von vorneherein wäre natürlich ein solcher Vorgang sehr wohl denkbar.

Die Frage, ob für das Harnindikan die Darmfäulniss die einzige Quelle bilde oder nicht, ist schon vielfach umstritten worden. Einmal im Hinblick auf die im Hungerzustand meist in sehr deutlicher Weise auftretende Indikanurie, von der wir uns ja auch überzeugen konnten (cfr. Versuch IX). Während Salkowski, Jaksch u. A. der Meinung waren, dass das Indol auch als Produkt eines abnormen Eiweisszerfalles in den Körpergeweben hervorgehen könne, suchte z. B. Müller¹⁾ nachzuweisen, dass auch für die durch Inanition veranlasste Indikanurie die Darmfäulniss die einzige Quelle bilde.

Weitere Beobachtungen wurden gesammelt über das Auftreten von Indikanurie bei lokalen Vereiterungsherden, und zwar auch solchen ausserhalb des Darmes. In dieser Hinsicht sind namentlich die Mittheilungen von Keilmann,²⁾

1) Kühne, Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 8, 1875, S. 206.

2) Nencki, ebendasselbst, Bd. 8, S. 336.

3) Müller, Mittheil. aus der Medicin. Klinik zu Würzburg, 2, 341. Berlin. klin. Wochenschrift 1887, Nr. 24. (Maly's Jahresber. 16, 210. 17, 279).

4) Keilmann, in Maly's Jahresber., 23, 595.

Testi¹⁾ u. A. zu nennen, denen gegenüber wieder Beckmann²⁾ die Ansicht verfocht, dass der Darm die einzig sichere Quelle für die Indolbildung sei. Weil der irgendwo angesammelte Eiter leicht der Fäulniss verfällt, so ist es natürlich schwierig, die Fäulniss als Quelle hier ganz auszuschliessen.

Da indess von zahlreichen Beobachtern (Senator,³⁾ Rosenbach,⁴⁾ Concetti⁵⁾ u. A.) Indikanurie als Begleiterscheinung vieler sehr verschiedener Erkrankungen, besonders auch des Kindesalters, und zwar von Kränkheiten, die mit dem Darm an sich gar nichts zu thun haben, erkannt wurde, so gelangten diese Autoren zu der Ansicht, dass das Indol entweder durch Zerfall des resorbirten Eiweisses in den grösseren Drüsen und Geweben oder auch durch abnormen Zerfall von Gewebseiweiss, also durch Stoffwechselstörungen, entstehen müsse.

Eine sehr bemerkenswerthe Thatsache ist ferner die, dass man bei Diabetikern sowohl Oxalurie wie Indikanurie⁶⁾ nicht selten beobachtet hat, und auch hier kann die Frage aufgeworfen werden, ob es sich bei der Indikanurie um vermehrte Eiweissfäulniss im Darm oder um den Ausdruck einer Stoffwechselstörung handelt. Ersteres wäre schon deswegen nicht ganz von der Hand zu weisen, weil Diabetiker in ihrer Nahrung meist sehr beträchtliche Mengen von Fleisch zu geniessen pflegen. Andererseits ist es aber von hohem Interesse, dass, wie Tenbaum⁷⁾ nachgewiesen hat, für den Diabetes, namentlich in hochgradigen schweren Fällen, eine bedeutende Steigerung der Kalkausscheidung im Harn charakteristisch ist. Das deutet doch auf abnormen Gewebszerfall entschieden hin. Die Combination von Indikanurie und Kalkverlust⁸⁾ findet sich bei Diabetes, wie bei der Oxalsäure-

1) Testi, Centralbl. f. innere Med., 16, Nr. 51.

2) Beckmann, in Maly's Jahresber., 24, 635.

3) Senator, Medicin. Centralbl. 1877, Nr. 20 ff.

4) Rosenbach, in Maly's Jahresber., 23, 595.

5) Concetti, La pediatria, 1898, Nr. 11. (Maly's Jahresber. 28, 792).

6) Vgl. namentlich: Otto, Pflüger's Archiv, Bd. 33, S. 607.

7) Tenbaum, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 33, S. 379.

8) cfr. oben Caspari, a. a. O.

wirkung. Aber die nämliche Combination hat bemerkenswerther Weise Senator¹⁾ schon im Jahre 1877 in vielen anderen pathologischen Fällen beobachtet. In zahlreichen, sehr verschiedenartigen Krankheiten, in denen er eine Indikanurie nachwies, beobachtete er gleichzeitig erheblich gesteigerte Kalkausscheidung. Das weist doch nahezu mit Sicherheit auf abnormen Zerfall von Gewebseiwiss hin und lehrt auch die Indikanurie etc. durch Oxalsäure als Folge einer Gewebswirkung und Stoffwechselstörung ansehen.²⁾

Auch hier haben wir demnach wieder ein werthvolles Beispiel für Analogien zwischen den bei Krankheiten und bei Vergiftungen obwaltenden Verhältnissen vor Auge. Kaum eine andere Quelle war in neuerer Zeit für die Pathologie ergiebiger als die Toxikologie, und sie wird es in um so höherem Grade werden, je mehr wir uns bemühen, die Vergiftungen eingehend zu erforschen. Die Einzelthatsache, dass Oxalsäure Indikanurie erzeugt, gewinnt unter diesem Gesichtspunkte eine wesentlich erhöhte Bedeutung. Dazu kommt noch der wichtige Umstand, dass bekanntlich die Oxalsäure selbst als abnormes Stoffwechselprodukt auftreten kann und das krankhaft entstandene Produkt seinerseits eventuell weitere Giftwirkungen hervorzurufen und abnorme chemische Vorgänge im lebenden Körper zu veranlassen vermag. Es wird von besonderem Interesse sein, künftig festzustellen, ob auch die pathologische Oxalurie stets von Indikanurie begleitet ist.

Wir halten es also, um nochmals zusammenzufassen, für in hohem Grade wahrscheinlich, dass die durch Oxalsäure erzeugte Indikanurie nicht auf einer Darm-, sondern einer Gewebs-, bezw. Stoffwechselwirkung beruht, und selbst von der durch Schwefelsäurevergiftung veranlassten Indikanurie muss es zum Mindesten als fraglich erscheinen, ob sie lediglich auf eine Darmwirkung zurückzuführen ist.

1) Senator. a. a. O.

2) Es sei mir indess gestattet, darauf hinzuweisen, dass Jaffé selbst nach einer mir gewordenen freundlichen persönlichen Mittheilung die obigen auf die Indikanurie bezüglichen pathologischen Thatsachen nicht für beweiskräftig ansieht.

Wir werden bemüht bleiben, durch weitere Versuche womöglich Material zur Entscheidung dieser Frage zu gewinnen, für jetzt würden wir die Aeussierung von Vermuthungen über die Entstehungsweise der Oxalsäure-Indikanurie für verfrüht halten. Es wäre sogar die Möglichkeit vorhanden, dass für das Indol die Darmfäulniss die einzige Quelle bildete und die Indikanurie durch Oxalsäure doch auf einer Stoffwechselwirkung der letzteren beruhte. Das würde aber zur Voraussetzung haben, dass der normale Organismus die Fähigkeit besässe, einen beträchtlichen Theil des resorbirten Indols oxydativ zu zerstören, und dass diese Fähigkeit des Körpers durch die Oxalsäure aufgehoben oder geschwächt würde. Erwägt man aber das Verhalten anderer aromatischer Complexe im Körper, so erscheint eine solche Fähigkeit des letzteren zur Indolzerstörung nicht gerade als glaubhaft.

Nachtrag.

Bei der Fortsetzung der Versuche sind uns zwei Fälle am Hunde vorgekommen, wo der Erfolg nach der subcutanen Injection des neutralen Oxalats scheinbar ein negativer war. Es hat sich aber bei genauerer Untersuchung herausgestellt, dass erstens die erforderlichen Dosen (was schliesslich bei allen Wirkungen mehr weniger der Fall ist) individuellen Schwankungen unterliegen, und dass zweitens der Erfolg in einem Theil der Fälle erst sehr verzögert als Nachwirkung, d. h. erst nach mehreren Tagen eintreten, dann aber doch noch ungemein stark und anhaltend sein kann, ein Umstand, der eigentlich auch nicht für eine Darmwirkung spricht. Wir wollen einen solchen Versuch hier noch kurz mittheilen.

Hund (von Versuch 9) wurde nach der Hungerperiode wieder 14 Tage mit Hundekuchen gefüttert, so dass der Harn indikanfrei war. Das Thier erhielt am 17. II. 0,2 Natr. oxalic. subcutan, am 20. II., wo kein Erfolg bemerkbar war, 0,15 und am 22. II., wo ebenfalls noch kein Erfolg eingetreten war, 0,3 Natr. oxalic. subcutan. Am 23. II. zeigten sich leichte Störungen des Befindens, aber erst der vom 24. bis

26. II. gesammelte Harn ergab eine sehr starke Indikanreaction, die dann auch noch, obschon die Krankheitserscheinungen zurückgingen, einige Tage nachdauerte. Der Appetit hatte natürlich zeitweilig gelitten, doch war von Inanition nicht die Rede.

Zu leugnen ist also nicht, dass man zuweilen Dosen braucht, die schon als krankmachende bezeichnet werden müssen. Jedenfalls wird man gut thun, in allen Fällen nach der Beibringung der Oxalsäure den Harn längere Zeit zu sammeln und zu prüfen, falls nicht schon am zweiten oder dritten Tage der Erfolg handgreiflich ist.

Bemerkt sei noch, dass auch im obigen Falle der Harn keinen Zucker enthielt, obschon er alkalische Kupferlösung beim Kochen entfärbte.

Warum die Empfindlichkeit gegen jene Wirkung des Oxalats in einzelnen Fällen eine so verschiedene sein kann, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Jedenfalls benutze man Hunde, deren Harn möglichst indikanfrei ist, also weder Hungerthiere noch solche, die ausschliesslich mit frischem Fleisch gefüttert werden. Bei Anwendung der Obermayer'schen Reactionsmethode fälle man den Harn erst durch vorsichtigen Zusatz einer gesättigten Bleiacetatlösung und schüttele das Filtrat nach dem Versetzen mit dem Reagens mit wenig Chloroform sehr anhaltend. Versäumt man diese Massregeln, so kann der Ausfall der Reaction sehr täuschend sein, aber auf diese Weise ausgeführt, ist die Methode doch der Jaffé'schen vorzuziehen, bei der man leicht entweder zu wenig oder zu viel Chlor verwendet.

Halle a. S. im Februar 1900.