

Ueber Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn.

Von

W. Autenrieth
in Freiburg i. B.

und

Hans Barth,
prakt. Arzt in Stuttgart.

Mittheilung aus der medicinischen Abtheilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.
(Der Redaction zugegangen am 23. April 1902.)

Bis vor Kurzem hat man die Oxalsäure im Harn fast ausschliesslich nach einer von Neubauer angegebenen Methode bestimmt. Dieselbe besteht bekanntlich darin, dass man eine grössere Menge Harn mit Chlorecalcium bei Gegenwart von überschüssigem Ammoniak vollständig ausfällt, den entstandenen Niederschlag mit Essigsäure im geringen Ueberschuss versetzt, um die gefällten Phosphate wieder in Lösung zu bringen, und den hierbei ungelöst bleibenden Theil nach 24stündigem Stehen auf einem kleinen Filter sammelt. Nach dem Auswaschen übergiesst man den Niederschlag auf dem Filter mit möglichst wenig Salzsäure und spült mit etwas Wasser nach; Calciumoxalat geht hierbei in Lösung, während vorhanden gewesene Harnsäure ungelöst bleibt. Aus dem gesammelten Filtrate wird dann durch Ueberschichten mit Ammoniak das Calciumoxalat wieder gefällt, das nach 24 Stunden auf einem Filterchen gesammelt, ausgewaschen und durch Glühen in Calciumoxyd übergeführt wird, welches schliesslich zur Wägung gelangt.

Die Neubauer'sche Methode der Bestimmung der Oxalsäure kann sicherlich keine ideale und befriedigende genannt werden, weil ihr eben zu viele Mängel anhaften. Einmal gehört die Ausführung derselben zweifelsohne zu den unange-

nehmen und zudem noch recht zeitraubenden chemischen Operationen, indem es manchmal sehr lange, viele Stunden, ja Tage dauert, bis eine grössere Menge Harn durch ein kleines Filter vollkommen klar filtrirt ist; der Calciumoxalatniederschlag gehört zudem gerade zu denjenigen Niederschlägen, die, zumal wenn sie in sehr kleinen Mengen vorhanden sind, äusserst leicht durchs Filter hindurchgehen. Besonders kommt aber hierbei der Umstand noch in Betracht, auf den schon Huppert¹⁾ früher aufmerksam gemacht hat, dass oxalsaures Calcium sowohl in Essigsäure, als auch in den sauren phosphorsauren Salzen des Harns keineswegs unlöslich ist: wenn diese Löslichkeit auch keine grosse ist, muss sie doch bei den Spuren Oxalsäure, die sich normaler Weise im Harn vorfinden, berücksichtigt werden. Ausserdem kann sich dem Calciumoxalatniederschlage, zumal bei längerem Stehenlassen des Harns, das ja schwer lösliche, schwefelsaure Calcium beimengen, wodurch natürlich ein zu hoher Werth für Oxalsäure gefunden wird. In Folge der unzureichenden Methode, nach der gearbeitet wurde, gehen auch die Angaben der meisten Autoren in der Frage über das Vorkommen der Oxalsäure im normalen Harn so weit auseinander. Im Hinblick hierauf haben wir uns schon vor längerer Zeit²⁾ die Aufgabe gestellt, eine zuverlässige Methode der quantitativen Bestimmung der Oxalsäure im Harn auszuarbeiten, um an der Hand derselben der oben angedeuteten Frage näher treten zu können. Inzwischen ist von E. Salkowski (Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. XXIX, S. 437, 1900) eine ausführlichere Arbeit über denselben Gegenstand erschienen, in der eine Methode der Oxalsäurebestimmung beschrieben wird, die mit unserem Verfahren in manchen Punkten übereinstimmt, in anderen jedoch wesentlich von dem

1) Harnanalyse, 10. Auflage, 780.

2) Die wesentlichsten Ergebnisse, die in dieser Abhandlung niedergelegt sind, hatten wir bereits vor 3½ Jahren in Händen gehabt; da der eine von uns durch sein medicinisches Studium und die Ablegung der med. Staatsprüfung sehr in Anspruch genommen war und zudem diese Arbeit als Dissertation benutzen wollte, so musste die Veröffentlichung derselben bis jetzt hinausgeschoben werden.

unserigen verschieden ist. Wir schütteln, wie Salkowski angibt, ebenfalls mit Aether die Oxalsäure aus, nachdem sie aus ihren Salzen durch Salz- oder Schwefelsäure frei gemacht worden ist. Dass man auf dieses einfache und so nahe liegende Verfahren nicht schon früher gekommen ist, hängt wohl damit zusammen, dass in verschiedenen älteren Lehr- und Handbüchern der Chemie die Oxalsäure als eine in Aether sehr schwer lösliche oder gar unlösliche Säure beschrieben wird. Eine derartige Angabe ist nun durchaus nicht richtig; wie uns ein Versuch gezeigt hat, werden etwa 1,8 g Oxalsäure ($C_2O_4H_2 + 2H_2O$) bei 15° von 100 ccm. käuflichem, officinellem Aether (spec. Gew. 0,720) gelöst oder eine gesättigte Lösung der Säure in einem solchen Aether enthält 2,5% Oxalsäure. Es musste ferner von uns festgestellt werden, ob sich Oxalsäure aus verdünnter, wässriger Lösung einigermaßen vollständig durch Aether ausschütteln lässt. Um dies zu entscheiden, wurden je 5 ccm. n/10 Oxalsäure mit einem Gehalt von 0,0315 g krystallisirter Oxalsäure auf 20 ccm. verdünnt und mit verschiedenen grossen Mengen Aether wiederholt tüchtig ausgeschüttelt. Die gesammelten Aetherauszüge wurden durch ein trockenes Filter gegossen, dann mit einigen Cubikcentimetern Wasser versetzt und durch Destillation vom Aether befreit; im Destillationsrückstande wurde alsdann die Oxalsäure durch Titration mit n/10 Kalilauge bestimmt.

I. Versuch: Die Oxalsäurelösung wurde 1 mal mit 100 ccm., alsdann 4 mal mit je 50 ccm. Aether ausgeschüttelt. Aetherrückstand: 82% der angewandten Oxalsäure.

II. Versuch: 5 Ausschüttelungen, 3 mal mit je 100 ccm., 2 mal mit je 50 ccm. Aether. Aetherrückstand: 94% der angewandten Oxalsäure.

III. Versuch: 5 Ausschüttelungen mit je 100 ccm. Aether. Aetherrückstand: 89% der angewandten Oxalsäure.

Es wurde ferner die Oxalsäurelösung mit verdünnter Salzsäure versetzt und wiederum in der angegebenen Weise mit Aether ausgezogen. Auch hierbei gingen bei 4—5 maligem Ausschütteln mit grösseren Mengen Aether 85—90% der Säure in diesen über. Ebenso verlief der Versuch, als an Stelle von reinem Aether ein solcher genommen wurde, der 3 oder 5% Alkohol enthielt. Im Weiteren wurde versucht, aus

einer stark verdünnten wässerigen Lösung die Oxalsäure mit Aether zu extrahiren; bei einem derartigen Versuche befanden sich 0,001 g Oxalsäure im Liter Lösung, also etwa die Menge Oxalsäure, die sich nach Fürbringer in dem gleichen Quantum normalen Harns vorfindet. Hierbei hat sich gezeigt, dass bei einer solch starken Verdünnung nur Spuren, aber auf jeden Fall nicht die ganze Menge Oxalsäure in den Aether übergeht, selbst wenn man sehr viel von dem letzteren anwendet und mit 5 oder 6 Portionen Aether gründlich ausschüttelt. Wie vorauszusehen war, hat ferner ein Versuch gezeigt, dass die Oxalsäure um so schwieriger in den Aether übergeht, je verdünnter ihre Lösung ist. Wir haben diese orientirenden Versuche ausgeführt, weil der Gedanke nahe liegt, die Oxalsäure aus dem angesäuerten Harn direkt mit Aether auszuschütteln. Dieselben haben uns aber davon überzeugt, dass ein derartiges Arbeiten nicht zulässig ist. Selbst wenn man die Tagesmenge Harn anwendet und dieselbe mit 1 bis 1½ Liter reinem oder alkoholhaltigem Aether ausschüttelt, finden sich höchstens gerade nachweisbare Mengen von Oxalsäure im Aetherextracte vor. Wir haben schliesslich nach dem folgenden, recht befriedigenden Verfahren gearbeitet, um die Oxalsäure im Harn nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen. Man versetzt die Tagesmenge Harn¹⁾ mit Chlorcalciumlösung im Ueberschusse, dann mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaction, schüttelt gut durch und lässt über Nacht, d. h. 18—20 Stunden lang stehen; die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit giesst man durch das Doppelfilter einer nicht zu kleinen Nutsche, bringt schliesslich den Niederschlag darauf und spült mit wenig kaltem Wasser nach. Wendet man ein gutes Filtrirpapier an, so beansprucht das Absaugen der ganzen Flüssigkeit höchstens ½ Stunde, selbst wenn 2 Liter Harnflüssigkeit vorgelegen haben und man das Filtrat wiederholt zurückgiessen muss, bis es vollkommen klar abfließt. Den gut abgesaugten Niederschlag bringt man in ein Becherglas und löst ihn in möglichst wenig heisser Salzsäure auf.

1) Zweckmässig nimmt man nicht weniger.

In den meisten Fällen genügen 30 ccm. einer etwa 15^o igeu Salzsäure, um den Niederschlag von der Tagesmenge Harn in Lösung zu bringen. Die erhaltene Lösung schüttelt man in einer geräumigen, mit Glasstopfen verschliessbaren Flasche mit 4 bis 5 Portionen von je 150 bis 200 ccm. Aether, der 3^o 0 absoluten Alkohol enthält, tüchtig aus. Nimmt man hierbei eine starkwandige Flasche, so kann man durch längeres Hin- und Herwälzen derselben, ohne jede Anstrengung, eine gründliche Extraction der wässerigen Flüssigkeit durch Aether bewerkstelligen. Die sämmtlichen Aetherauszüge bringt man zunächst in einen trockenen Glaskolben und lässt sie etwa 1 Stunde lang ruhig stehen. Hierbei scheiden sich am Boden und an der Gefässwand des Kolbens meist noch einige Tropfen wässriger Flüssigkeit aus, von der man die Aetherlösung trennt und diese noch durch ein trockenes Filter giesst. Zum Filtrate bringt man ca. 5 ccm. Wasser, um beim Erhitzen die Bildung des Oxalsäurediäthylesters zu verhindern, destillirt hierauf den Aether und den grössten Theil des Alkohols ab, schüttelt, falls es nöthig ist,¹⁾ die rückständige wässerige Flüssigkeit mit wenig Blutkohle durch, und filtrirt wiederum ab. Das so erhaltene, meist vollkommen klare und auf dem Wasserbade auf 3 bis 5 ccm. eingecngte Filtrat versetzt man erst mit Calciumchloridlösung, hierauf mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaction, lässt einige Zeit absitzen und säuert schliesslich mit verdünnter Essigsäure ganz schwach an. Nachdem die Flüssigkeit über Nacht gestanden hat, sammelt man das Calciumoxalat auf einem aschenfreien Filter, wäscht mit kaltem Wasser aus und führt es durch starkes Glühen in einem Platintiegel in Calciumoxyd über, das gewogen wird, oder man löst das Calciumoxalat in verdünnter Schwefelsäure auf und bestimmt in dieser Lösung durch Titration mit einer eingestellten Kaliumpermanganatlösung die Oxalsäure. Die gravimetrische Methode ist ohne Zweifel der titrimetrischen vorzuziehen, da dem Calciumoxalatniederschlage leicht noch Stoffe anhaften können, welche die Kaliumpermanga-

1) Wenn nämlich fettige, harzige und färbende Stoffe zugegen sind; Oxalsäure selbst wird von Blutkohle nicht zurückgehalten.

natlösung gleichfalls reduciren. Wir haben das beim Glühen erhaltene Calciumoxyd wiederholt auf Schwefel- und Phosphorsäure untersucht, aber niemals diese Säuren darin nachweisen können.

Nach diesem Verfahren haben wir in einer grossen Zahl normaler und pathologischer Harn Oxalsäure stets nachweisen können und auch quantitativ bestimmt.

Es fragt sich nun, ob dieses von uns angewandte Verfahren zuverlässig und auch hinreichend genau ist. Nach den kritischen Bemerkungen, welche Salkowski in seiner erwähnten Abhandlung über die von Hoppe-Seyler und Thierfelder angebrachten Aenderungen an der Neubauer'schen Methode der Oxalsäurebestimmung gemacht hat, sollte man dies nicht glauben.

Salkowski¹⁾ hatte schon vor mehreren Jahren angegeben, «dass, wenn man einen Harn zur Bestimmung des Kreatinins mit Kalkmilch und Chlorcalcium fällt und filtrirt, im Filtrat sich stets Oxalsäure findet». Diese Angabe ist auch in der ersten Auflage von Salkowski's «Praktikum der physiologischen Chemie» (1893), S. 208 unter Abschnitt V zu finden: «240 cem. Harn wurden durch vorsichtigen Zusatz von Kalkmilch schwach alkalisirt, mit Chlorcalcium genau ausgefällt, auf 300 cem. aufgefüllt, gut gemischt und nach 15 Minuten durch ein trockenes Filter filtrirt.» Unter Abschnitt VI desselben Praktikums steht: «Aus der bei dem Nachweis des Kreatinins erhaltenen Alkoholfällung erhält man oxalsauren Kalk Der Nachweis gelingt regelmässig, wenn die alkalische Reaction der Harnmischung nicht zu stark war und die Mischung nicht zu lange vor dem Filtriren gestanden hatte». Diese Angaben Salkowski's sind ohne Zweifel richtig; sie bestätigen aber auch gleichzeitig die Richtigkeit unserer Angabe, dass nämlich die Fällung der Oxalsäure durch Chlorcalcium vollständig ist, wenn man den Harn mit Ammoniak stark alkalisch macht, Chlorcalcium im Ueberschusse anwendet und die Harnmischung vor dem Abfiltriren 16 bis 20 Stunden stehen lässt. Wir haben

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. X, S. 121 (1886).

zu wiederholten Malen die vom calciumhaltigen Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit auf ein kleineres Volumen eingedampft und nach der Salkowski'schen Methode auf Oxalsäure geprüft, dieselbe aber niemals nachweisen können. Unsere Methode der Oxalsäurebestimmung hat vor der von Salkowski empfohlenen manche Vorzüge, wie aus folgenden Angaben zu ersehen ist:

1. Man kann nach derselben leicht grössere Mengen von Harn, die ganze Tagesmenge oder mehr, in Arbeit nehmen, wodurch natürlich auch grössere Mengen von Calciumoxyd zur Wägung gebracht werden, als wenn man nur 300 ccm. Harn verarbeitet. Dies kommt besonders in Betracht bei der Bestimmung der Oxalsäure im Harn von solchen Personen, die an Polyurie leiden, deren Tagesmenge Harn, wie dies bei den Diabetikern ja häufig der Fall ist, mehrere Liter betragen kann.

2. Die Oxalsäure wird aus einer nicht zu verdünnten Lösung mit Aether, bezw. alkoholhaltigem Aether ausgeschüttelt. Wie oben angeführt ist, kann man ja den ganzen, mit Chlorcalcium erhaltenen Niederschlag aus der Tagesmenge Harn in etwa 30 ccm. Salzsäure lösen; rechnet man noch das Waschwasser dazu, so erhält man vielleicht im Ganzen 50 oder 60 ccm. wässerige, salzsaure Lösung, aus der die Oxalsäure ausgeschüttelt werden muss. Wie wir gezeigt haben, lässt sich aber die Oxalsäure um so schwieriger quantitativ ausschütteln, je verdünnter deren wässerige Lösung ist.

3. Nach dieser Methode bestimmt man nur die präformirte Oxalsäure und läuft nicht Gefahr, dass sich beim Eindampfen aus derselben die nicht in Aether lösliche Oxalursäure bildet.

Salkowski (l. c.) gibt selbst an: «Man darf das Eindampfen des Harns nicht zu lange dauern lassen, darf also nicht zu grosse Quantitäten Harn nehmen, so wünschenswerth es auch wäre, eine etwas grössere Quantität oxalsauren Kalks zur Bestimmung zu erhalten. Aber auch wenn man nur 500 ccm. Harn nimmt, so liegt immer noch die Gefahr eines Deficits durch Uebergang von Oxalsäure in

eine nicht durch Aether extrahirbare Form (Oxalursäure) vor. Da die letztere durch Erwärmen mit starker Salzsäure unter Freiwerden von Oxalsäure zerlegt wird, so liegt der Gedanke nahe, den Harn vor dem Eindampfen mit Salzsäure anzusäuern. Dieses Verfahren scheint uns auch nicht empfehlenswerth zu sein, da ja die freie Oxalsäure unter dem Einflusse wasserentziehender Mittel in Kohlensäure und Ameisensäure, bezw. in Kohlensäure, Kohlenoxyd und Wasser zerfällt. Bei der ja immerhin geringen Menge von Oxalsäure, die sich normaler Weise im Harn vorfindet, könnte aber ein derartiger Zerfall, selbst wenn er nur in Spuren erfolgen würde, unter Umständen eine erhebliche Fehlerquelle bedingen. Nach einer Beobachtung von Carles¹⁾ soll sogar eine Zerlegung der Oxalsäure unter Abspaltung von Kohlensäure eintreten, wenn man durch die wässrige Lösung der Säure bei 100° ein indifferentes Gas leitet. Im Hinblick hierauf wird es sich empfehlen, bei der Bestimmung geringer Mengen von Oxalsäure ein längeres Kochen oder Eindampfen der betreffenden Flüssigkeit zu vermeiden, zumal wenn freie Mineralsäure, wie Salzsäure, zugegen ist.

Nach unserer Methode haben wir zunächst in einer grösseren Anzahl von normalen Harnen die Oxalsäure bestimmt, und zwar sowohl massanalytisch durch Titration mit einer eingestellten Kaliumpermanganatlösung, als auch gravimetrisch, durch Wägen des beim Glühen des Niederschlages entstandenen Calciumoxydes.

I. Titration der Oxalsäure mit Kaliumpermanganat.

1 cem. der Kaliumpermanganatlösung entsprach 0,001131 g wasserfreier Oxalsäure ($C_2O_4H_2$).

Normaler Harn.

1. Tagesmenge: 1350 cem., sp. Gew. 1,012; MnO_4K -Lösung:
18 cem. = 19,4 mg Oxalsäure.
2. Tagesmenge: 1450 cem., sp. Gew. 1,010; MnO_4K -Lösung:
8 cem. = 9,08 mg Oxalsäure.
3. Tagesmenge: 800 cem., sp. Gew. 1,019; MnO_4K -Lösung:
13 cem. = 14 mg Oxalsäure.

1) Zeitschr. f. Chem., 1870, S. 576.

4. Tagesmenge: 650 ccm., sp. Gew. 1008; MnO_4K -Lösung:
15 ccm. = 17.1 mg Oxalsäure.
5. 5000 ccm. normaler Harn verschiedener Herkunft;
verbrauchte MnO_4K -Lösung:
33 ccm. = 37.9 mg Oxalsäure.

Nimmt man hierbei als Tagesmenge 1500 ccm. Harn an, so sind in diesen 11,5 mg Oxalsäure enthalten gewesen.

II. Gravimetrische Bestimmung der Oxalsäure als CaO .

Die Menge Oxalsäure erfährt man durch Multiplication des Gewichtes des erhaltenen Calciumoxydes mit 1,607:

$$\left(\frac{\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4}{\text{CaO}} = \frac{90}{56} = 1,607 \right)$$

1. Tagesmenge: 1450 ccm., sp. Gew. 1,012.
 $\text{CaO} = 0,007 \text{ g} = 11,3 \text{ mg Oxalsäure.}$
2. Tagesmenge: 1730 ccm., sp. Gew. 1,010.
 $\text{CaO} = 0,009 \text{ g} = 14,5 \text{ mg Oxalsäure.}$
3. Tagesmenge: 1850 ccm., sp. Gew. 1,015.
 $\text{CaO} = 0,015 \text{ g} = 24,2 \text{ mg Oxalsäure.}$

Aus diesen und den obigen Werthen ist zu ersehen, dass die Menge Oxalsäure, die in 24 Stunden mit dem Harne entleert wird, im Durchschnitt 10 bis 20 Milligramm beträgt; dieselbe scheint keinen so grossen Schwankungen unterworfen zu sein, wie man dies bisher allgemein angenommen hatte.

Die Bestimmungen der Oxalsäure in pathologischen Harnen.

In allen Harnen, die wir bis jetzt untersucht haben, konnte stets Oxalsäure nachgewiesen werden. Oxalsäure dürfte also nicht nur ein normaler, sondern auch ein constanter Bestandtheil des menschlichen Harns sein.

Die Frage nach dem Vorkommen der Oxalsäure im Harn ist von verschiedenen Seiten wiederholt aufgeworfen und von fast allen Autoren in bejahendem Sinne beantwortet worden.

Als obere Grenze gibt Fürbringer¹⁾ 20 mg Oxalsäure in der Tagesmenge Harn an, eine Angabe, die von Abeles²⁾ bestätigt wurde. Dunlop³⁾ gibt auf Grund einer grossen Reihe von Untersuchungen als tägliche mittlere Zahl 0,017 g Oxalsäure an, welche also im Allgemeinen zwischen 0,01 und 0,025 g schwankte.

Wie aus der obigen Zusammenstellung zu ersehen ist, nähert sich der von uns gefundene Mittelwerth für die 24 stündige Menge Harn, nämlich 15 mg Oxalsäure, dem von Dunlop angegebenen Werthe.

Auch mit der Frage, ob die im Harn sich vorfindende Oxalsäure aus der Nahrung stamme oder aber im Organismus selbst gebildet werde, haben sich viele Autoren eingehend beschäftigt. Die Angaben derselben in dieser Frage stehen sich freilich zum Theil einander diametral gegenüber.

Gorup-Besanez⁴⁾ drückt sich folgendermassen aus: «Der Umstand, dass trotz gleichbleibender Nahrung bald Oxalsäure im Urin erscheint, bald nicht, drängt zu der Annahme, dass ein Theil der im Urin erscheinenden Oxalsäure im Körper selbst erzeugt wird.» Diese Schlussfolgerung von Gorup-Besanez ist ohne Zweifel richtig gewesen. Freilich hat man erst in neuerer Zeit in einwandfreier Weise die Frage nach der Herkunft der Oxalsäure im Organismus geprüft. Um dieselbe zur Entscheidung zu bringen, kann man auf verschiedene Weise vorgehen. Entweder man untersucht das Verhalten der Oxalsäure im lebenden thierischen Organismus, d. h. man prüft, ob sie darin verbrannt, oder aber unverändert mit dem Harn, bezw. den Faeces, ausgeschieden wird; oder man untersucht den im Hungerzustande gelassenen Harn auf Oxalsäure. Als dritter Weg kann auch der eingeschlagen werden, dass man ein Thier längere Zeit mit absolut oxalsäurefreiem Futter ernährt und alsdann in dem während

1) Deutsch. Arch. f. klinische Medicin. 1876.

2) Ueber alimentäre Oxalurie; Wiener kl. Wochenschr. 1892. Nr. 19.

3) Cranfend Dunlop. The Journal of Pathology and Bacteriology. 1896.

4) Physiologische Chemie. S. 310.

dieser Versuchszeit gesammelten Urin die Oxalsäure bestimmt. Marfori¹⁾ untersuchte seinen Harn und seine Faeces mehrere Tage lang auf Oxalsäure und fand in letzteren keine, in ersterem aber normale Mengen von Oxalsäure. Als er dann ein bestimmtes Quantum Oxalsäure (1—1,5 g) einnahm, erschien in seinen Faeces ein ganz kleiner Theil wieder, der grösste Theil war also resorbirt worden. Von diesem resorbirten Antheile waren aber nur 4 bis 14% im Urin wieder vorhanden. Die Versuche Marfori's sprechen also zu Gunsten der Annahme, dass die Oxalsäure im menschlichen Organismus zum allergrössten Theil oxydirt wird. Zu dem gleichen Resultate ist H. Luethje²⁾ bei seinen Untersuchungen mit einem Hund gelangt, indem er ein 30 kg schweres Thier 12 Tage lang hungern liess; es zeigte sich, dass dieser Hund am 12. Hungertage, sowie an den folgenden Tagen, Oxalsäure ausschied. Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass die Oxalsäure ein normales Stoffwechselprodukt des Hundeorganismus ist. Weiterhin hat Luethje (l. c.) den eindeutigen Beweis erbracht, dass auch durch den Stoffwechsel im menschlichen Organismus Oxalsäure gebildet wird, indem er vom Harn eines ausschliesslich mit Milch und Zucker ernährten Typhuskranken eine Reihe von Oxalsäurebestimmungen machte. Bis zum 11. Tage dieser Ernährungsweise wurde Oxalsäure mit aller Sicherheit im Urin nachgewiesen; dieselbe muss also unbedingt im Organismus selbst gebildet worden sein.

Eine weitere Frage, die sehr interessirt, ist die, aus welchen Stoffen entsteht die im Harn sich vorfindende Oxalsäure? Die Anschauung, dass sich die Oxalsäure im Körper aus der Harnsäure und anderen Purinkörpern bilde, hat die grösste Verbreitung gefunden. Lommel³⁾ hat den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung ge-

1) Ann. di chim. e Farmacolog., Referat in Maly's Jahresbericht, Bd. 20, S. 70.

2) H. Luethje. Zeitschr. f. klinische Medicin, Bd. 35, I. und II. Heft, S. 271.

3) Lommel, Deutsches Archiv f. klinische Medicin, Bd. 63, 5. und 6. Heft, S. 600—611 (1899).

liefert, indem er einem Patienten nuclealbuminreiche Kost verabreichte, nämlich grössere Mengen von Kalbsthymus. Lommel sah in 5 von 6 Versuchen eine mit der Harnsäurevermehrung zusammenfallende Steigerung der Oxalsäure und fand bei dieser Kost bis 29 mg Oxalsäure in der 24stündigen Menge Harn. Lommel hat weiterhin die von Marfori und von Luethje (l. c.) gemachten Angaben, dass eingegebene Oxalsäure im Organismus zum allergrössten Theile oxydirt werde, bestätigen können. Von der einverleibten Oxalsäure wurden nur 7,1% im Harn wieder gefunden. Auf Grund der Ergebnisse seiner Untersuchungen kommt Lommel zu der Anschauung, dass die im menschlichen Harn erscheinende Oxalsäure, wenn überhaupt, so doch nur in sehr geringen Theilen von der mit der Nahrung aufgenommenen Oxalsäure herrührt; bei Weitem der grösste Theil der Oxalsäure des Harns entsteht im Organismus selbst.

Nachdem durch die Untersuchungen von Marfori, Salkowski, Luethje, Lommel und die unserigen bestimmt nachgewiesen war, dass Oxalsäure ein normales Stoffwechselprodukt des menschlichen Organismus ist, so hat natürlich die Kenntniss über die Bildung der Oxalsäure im Organismus unter pathologischen Verhältnissen ein erhöhtes Interesse. Wir haben daher in verschiedenen pathologischen Urinen, die wir aus der hiesigen Universitätsklinik erhielten, die Oxalsäure nach unserer Methode quantitativ bestimmt. Es wurden Harne von Patienten, die an Diabetes mellitus, Lungentuberkulose, Typhus, Peritonitis tuberculosa, perniziöser Anämie erkrankt waren, untersucht. Für diese Untersuchungen wurde stets die ganze, in 24 Stunden gelassene Harnmenge verarbeitet.

Diabetes mellitus.

	Tagesmenge:	Spec. Gew.	Oxalsäure:
1. Tag.	3100 ccm.	1,030	12,85 mg.
2. „	4250 „	1,026	11,25 „
3. „	4350 „	1,028	9,08 „
4. „	4100 „	1,026	9,08 „

Typhus abdominalis.

Tagesmenge:	Spec. Gew.	Oxalsäure:
1500 ccm.	1025	22,6 mg.

Nachdem der Patient 8 Tage lang fieberfrei gewesen war, wurde wiederum die Oxalsäure bestimmt und diesmal 27,14 mg Oxalsäure in der Tagesmenge Harn gefunden.

Peritonitis tuberculosa.

	Tagesmenge:	Spec. Gew.:	Oxalsäure:
1. Tag.	950 ccm.	1,010	53,2 mg.
2. „	960 „	1,014	30,6 „
3. „	240 „	1,016	38,5 „

Der Patient lässt am letzten Tage trotz Eingabe von Diuretin nur wenig Urin, da er an starkem Durchfall leidet. Es fanden sich im Harnsediment reichlich Krystalle von oxalsaurem Kalk vor.

4. Tag.	435 ccm.	1,011	22,1 mg.
---------	----------	-------	----------

Perniciöse Anämie.

	Tagesmenge:	Spec. Gew.:	Oxalsäure:
1. Tag.	1000 ccm.	1,005	33,2 mg.
2. „	550 „	1,008	24,0 „

Schwere Lungentuberkulose.

	Tagesmenge:	Spec. Gew.:	Oxalsäure:
1. Tag.	1100 ccm.	1,012	37,0 mg.
2. Tag.	1040 „	1,019	19,8 „

Typhus.

	Tagesmenge:	Spec. Gew.:	Oxalsäure:
	900 ccm.	1,020	9,6 mg.

Nach diesen Werthen scheint bei Tuberkulose die Oxalsäure im Harn vermehrt zu sein, wie dies aus dem einen Fall von Peritonitis tuberculosa und dem Fall von schwerer Lungentuberkulose deutlich zu ersehen ist; in diesen Harnen hat ja die Menge Oxalsäure bis 37 bzw. 53 mg Oxalsäure betragen.

Eine derartige Steigerung der Oxalsäureausscheidung scheint auch bei perniciöser Anämie vorzukommen, während auffallender Weise bei Diabetes mellitus die Oxalsäure im Harn nicht vermehrt war. Denn im Hinblick darauf, dass bei Diabetes das Oxydationsvermögen des Organismus ohne Zweifel

geschwächt ist, könnte man annehmen, dass in solchen Fällen eine grössere Menge Oxalsäure gebildet werden würde, da sie ja als eine Vorstufe der Endoxydationsprodukte vieler organischer Stoffe angesehen werden muss. Denn aus einer ganzen Reihe organischer Verbindungen erhält man bei ihrer Oxydation ausserhalb des Organismus Oxalsäure; denken wir an die Bildung derselben bei der Oxydation von Zucker, Stärkemehl und Fetten. Wenn freilich die im Harn erscheinende Oxalsäure nur aus Harnsäure und andern Purinkörpern entsteht, so liegt kein Grund vor, anzunehmen, dass gerade bei Diabetes ein gesteigerter Harnsäurezerfall und somit auch eine vermehrte Oxalsäurebildung stattfindet. — Leider haben wir nicht nach unserer Methode die Oxalsäure im Harn eines Leukämikers bestimmen können, bei denen ein starker Zerfall nucleinreichen, also Purinkörper liefernden Materials nach unserer heutigen Kenntniss Statt hat.

Verhalten der Oxalsäure im Körper des Kaninchens.

Um zu sehen, wie sich die Oxalsäure im Organismus eines typischen Pflanzenfressers verhalte, haben wir einige Fütterungsversuche mit dieser Säure an einem Kaninchen angestellt. Zunächst wurde die Menge Oxalsäure, die sich normaler Weise im Harn und in den Faeces des Kaninchens vorfindet, bestimmt, indem bei gleichbleibender Fütterung der Harn und die Faeces, jeweils von 2 Tagen, gesammelt und getrennt untersucht wurden: die Oxalsäure wurde in denselben gewichtsanalytisch bestimmt.

1. u. 2. Tag.	Harnmenge: 1250 ccm.,	gewogenes CaO: 0,004 g = 5.4 mg
3. „ 4. „	„ „ 1150 „ „	„ 0.0028 „ = 4.5 „
5. „ 6. „	„ „ 1060 „ „	„ 0.0032 „ = 4.8 „

Oxalsäure = 14.7 mg.

In 6 Tagen wurden also von dem Kaninchen 15 Milligramm Oxalsäure oder pro die 2.6 Milligramm Säure mit dem Harn ausgeschieden. Während 10 aufeinander folgenden Tagen bekam dann das Kaninchen je 1 g Oxalsäure in Form des Natriumsalzes; die Lösung des Salzes wurde stets mit Hilfe einer Schlundsonde eingeführt, was keinerlei Schwierigkeiten

bereitete: ein Verlust trat hierbei nicht ein. Der während dieser zehntägigen Versuchsperiode gelassene Harn, im Ganzen 6700 ccm., wurde gesammelt und, um eine Zersetzung der in Lösung befindlichen Oxalsäure zu verhindern, sofort mit Chlorcalcium und überschüssigem Ammoniak ausgefällt. In dem erhaltenen reichlichen Niederschlage wurde nach unserer Methode die Oxalsäure bestimmt und hierbei nur 0,011 g CaO gewogen, die 18 Milligramm Oxalsäure entsprechen. Unter normalen Verhältnissen hätte das Kaninchen in 10 Tagen etwa 26 Milligramm Oxalsäure mit dem Harn entleert. Nach Verfütterung von 10 Gramm Oxalsäure ist also auf jeden Fall eine Vermehrung der Oxalsäure im Harn nicht eingetreten. Es wäre noch möglich gewesen, dass ein grosser Theil der verfütterten Oxalsäure unresorbirt in die Faeces übergegangen wäre. Die Oxalsäure in den Kaninchenfaeces wurde daher bestimmt, und zwar nach einer der folgenden Methoden. Die von 6 Tagen gesammelten Faecalien wurden bei 100° gut ausgetrocknet, dann möglichst fein zerrieben und mit 300 ccm. einer etwa 2% ige Salzsäure 1 Stunde lang auf dem Wasserbade digerirt; nach dem Erkalten wurde abfiltrirt, das Filtrat mit Ammoniak stark übersättigt und mit Chlorcalcium ausgefällt. Nachdem der Niederschlag über Nacht gestanden hatte, wurde er nach den obigen Angaben verarbeitet. Nach einer zweiten Methode wurden die getrockneten Faeces mit verdünnter Salzsäure durchtränkt, dann mit viel Alkohol kalt ausgezogen und das erhaltene Filtrat ebenfalls mit Ammoniak und Chlorcalcium ausgefällt; der mit Alkohol und Wasser ausgewaschene Niederschlag wurde dann nach unserem Extractionsverfahren weiter behandelt. In beiden Fällen wurden gut übereinstimmende Werthe für Oxalsäure erhalten und zwar 6 mg in den von 5 Tagen gesammelten Faeces. Die während der 10tägigen Versuchsperiode gesammelten Faeces wurden nach der ersten Methode auf Oxalsäure untersucht und in denselben nicht mehr als 8 mg Oxalsäure gefunden. Nach den Ergebnissen unserer Versuche wird also Oxalsäure, in Dosen von 1 g pro die, die noch keinerlei Vergiftungserscheinungen hervorrufen, vom Kaninchen vollständig resorbirt, und zwar wird die ganze

zur Resorption gelangte Menge Säure innerhalb des Körpers vollständig verbrannt. Es ist möglich, dass bei Verfütterung grösserer Mengen von Oxalsäure ein Theil derselben den oxydirenden Kräften des Organismus entgeht, bezw. dass dann ein Theil unresorbirt in die Faeces übergeht.

Zusammenfassung.

1. Die Oxalsäure wird im Harn, in den Faeces und in den Organen am besten nach einer combinirten Fällungs- und Extractionsmethode bestimmt.
2. Oxalsäure ist ein normaler und sehr wahrscheinlich auch ein constanter Bestandtheil des menschlichen Harns. Wenigstens haben wir in all' den untersuchten Harnen von gesunden und kranken Individuen Oxalsäure nachweisen können. Wenn von verschiedenen älteren Autoren nicht immer Oxalsäure im Harn gefunden wurde, so hängt dies, wenigstens zum Theil, mit der etwas mangelhaften Methode zusammen, die früher allgemein zur Bestimmung der Oxalsäure angewandt wurde.
3. Die im menschlichen Harn sich vorfindende Oxalsäure wird, wenn überhaupt nicht ausschliesslich, so doch bestimmt zum allergrössten Theile im Organismus selbst gebildet.
4. Unter pathologischen Verhältnissen scheint bei Lungentuberkulose, Peritonitis tuberculosa und bei perniciöser Anämie die Oxalsäurebildung im Organismus gesteigert zu sein.
5. Im Organismus des Kaninchens wird einverleibte Oxalsäure vollständig oder nahezu vollständig verbrannt; die ganze Menge der Säure gelangt hierbei zur Resorption.

Wir verdanken Herrn Prof. Dr. Treupel werthvolle Rathschläge und Winke und sind ihm besonders auch für die Ueberlassung der einschlägigen medicinischen Literatur zu lebhaftem Danke verpflichtet.