

von den als ächte Geschwülste auftretenden Formen vollkommen zu trennen, und zwar möchte ich mich dem Vorschlage von Wendt anschliessen, der empfiehlt, für die erstere Form den Namen Cholesteatom aufzugeben und dafür die Bezeichnung „cholesteatomartige Desquamation“ zu wählen.

XVI.

Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn.

Von Dr. Wesley Mills aus Montreal in Canada.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)

I. Ueber die Methode der quantitativen Bestimmung der Oxalsäure.

Die Lehrbücher führen neben der älteren Methode von Buchheim zwei neuere Methoden zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn an, die von Schultzen und die von Neubauer, welche beide auf die Isolirung von oxalsaurem Kalk ausgehen, aber wesentlich abweichen in der Art der Isolirung desselben. Seit Fürbringer¹⁾ mit der Neubauer'schen Methode ausgedehnte Untersuchungen angestellt hat und sie auch bei Controlversuchen, in denen abgewogene Mengen Oxalsäure zu Harn zugesetzt wurden, als ausreichend befunden hat, ist von der Schultzen'schen Methode wenig mehr die Rede. So wird sie in der sehr genauen „Anleitung zur Analyse des Harns“ von Huppert 1881 gar nicht erwähnt, es heisst daselbst vielmehr S. 288 „die Oxalsäure wird nach der Methode von Neubauer als oxalsaurer Kalk mit Sicherheit bestimmt“. Hingegen führen Löbisch²⁾ und Salkowski³⁾ neben der Neubauer'schen Me-

¹⁾ Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 17. S. 418.

²⁾ Anleitung zur Harnanalyse. 1881.

³⁾ Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. 1882.

thode auch die von Schultzen an. Löbisch sagt darüber l. c. S. 335: „Nach den von Fürbringer ausgeführten Controlbestimmungen entgeht bei der eben geschilderten Methode (sc. von Neubauer) bis 25 pCt. der Oxalsäure der Bestimmung, indem ein Theil des Calciumoxalates in Lösung bleibt. Vollkommen abgeschieden wird die Oxalsäure nach dem von Schultzen angegebenen Verfahren, welches, da hierbei auch schwefelsaurer Kalk mitgefällt wird, für eine Bestimmung durch Wägung nicht geeignet ist, hingegen genaue Resultate giebt, wenn man die Oxalsäurebestimmung in der angesäuerten Lösung durch Titriren mittelst Chamäleon ausführt“ (folgt die Beschreibung dieses Verfahrens). Salkowski macht (l. c. S. 118) darauf aufmerksam, dass die bisher nach der Schultzen'schen Methode ausgeführten Bestimmungen, die in der Literatur vorkommen, bedeutend höher sind, als nach dem Neubauer'schen Verfahren und fährt dann fort „ob dieses Plus auf einer Verunreinigung des oxalsauen Kalks beruht oder auf einer vollständigeren Ausfällung ist noch zweifelhaft“.

In neuerer Zeit ist es Czapek¹⁾ (und Huppert) gelungen, einige Verbesserungen an der Neubauer'schen Methode anzubringen, sodass alle dem Harn zugesetzte Oxalsäure bis auf 2,5 pCt. wiedergefunden werden konnte, während Fürbringer bei seinen Controlversuchen durchschnittlich etwa 25 pCt. Verlust hatte; allein dieses thatsächliche Deficit von 25 pCt. nach der Neubauer'schen Methode ist bei Weitem nicht hinreichend, um die grossen Differenzen zu erklären, die sich in den Angaben über die Ausscheidungsgrösse der Oxalsäure finden, je nachdem die Versuche nach Neubauer's oder Schultzen's Methode angestellt sind. Während nach Fürbringer der Gehalt des normalen Harns an Oxalsäure im Maximum etwa 0,02 g p. d. beträgt, giebt Schultzen²⁾ als durchschnittliche Ausscheidung für 24 Stunden 0,1 g oxalsauen Kalk an; beim Icterus stieg die Menge bis 0,5 g. Salkowski³⁾ fand in einem normalen Harn 0,144 g, dagegen in einem Fall von Leukämie an 3 Tagen nur 0,021, 0,016, 0,015 g. Es ist von vornherein sehr unwahrscheinlich,

¹⁾ Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. 2. S. 345.

²⁾ Zeitschr. f. analyt. Chem. VIII. S. 521.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 52. S. 63.

dass die weit höheren Werthe nur auf Verunreinigungen des gewogenen oxalsauren Kalkes zu beziehen sind. Giebt doch Salkowski ausdrücklich an „der als oxalsaurer Kalk gewogene Niederschlag war leicht bräunlich gefärbt, bestand ausschliesslich aus theils unausgebildeten, theils wohlausgebildeten Krystallen und enthielt keine amorphen Beimengungen“.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. E. Salkowski unternahm ich es, die aus dieser Sachlage sich ergebenden Fragen aufs Neue zu untersuchen. Meine Aufgabe bestand zunächst darin, festzustellen, ob der, bei der Schultzen'schen Methode erhaltene, als oxalsaurer Kalk angesehene Niederschlag rein ist oder nicht, resp. ob er sich durch eine Abänderung des Verfahrens rein erhalten lässt. Gelang dieses nicht, so blieb dann noch die Titrirung dieses Niederschlages mit übermangansaurem Kali übrig. Weiterhin waren dann vergleichende Bestimmungen der Oxalsäure an ein und demselben Harn nach beiden Methoden auszuführen.

Die Ausführung der Methoden geschah in der von den Autoren angegebenen Weise mit unerheblichen Modificationen.

1) Bei der Neubauer'schen Methode wurde einige Stunden vor dem letzten Filtriren, durch welches der oxalsaurer Kalk gesammelt wird, Essigsäure zugesetzt, bis zur deutlich sauren Reaction, um Verunreinigungen des oxalsauren Kalks mit schwefelsaurem und phosphorsaurem zu vermeiden, welche sonst nicht ausgeschlossen sind. Auch Czapek wendet Essigsäure an, jedoch nur dann, wenn sich der Niederschlag auf dem Filter phosphorsäurehaltig erweist, was an einem geringen Gehalt des Waschwassers an Phosphorsäure erkannt wird; zweckmässiger ist es, in jedem Falle Essigsäure anzuwenden.

2) Bei der Schultzen'schen Methode erwies sich die Behandlung des mit Alkohol, Aether und Wasser ausgewaschenen Niederschlages mit Essigsäure auf dem Filter als überflüssig und unnöthig zeitraubend. Der ganze Niederschlag wurde in einen Kolben gespritzt, mit Salzsäure erwärmt, dann filtrirt, nachgewaschen, das klare Filtrat nach dem Erkalten mit Ammoniak alkalisirt, dann mit Essigsäure angesäuert, der nach 24stündigem Stehen abgesetzte Niederschlag abfiltrirt, was oft viel Zeit in Anspruch nimmt, gründlich nachgewaschen, dann getrocknet, ver-

ascht und als Aetzkalk gewogen. Die Prüfung dieses Rückstandes nach dem Lösen in Salzsäure auf Schwefelsäure ergab entweder nichts oder eine minimale Trübung auf Zusatz von Chlorbaryum; auch von Phosphorsäure liessen sich nur minimale Spuren nachweisen, diese jedoch öfters. Immer handelte es sich sowohl bei der Schwefelsäure, als auch bei der Phosphorsäure, welche letztere sich auch in dem nach Neubauer erhaltenen Niederschlag constatiren liess, um so minimale Spuren, dass dieselben als unwägbar bezeichnet werden müssen. Für den Hundeharn liegt die Sache, wie wir bald sehen werden, durchaus anders. Der nach der Schultzen'schen Methode erhaltene Niederschlag von oxalsaurem Kalk ist also beim Menschenharn bei richtigem und sorgfältigem Arbeiten vollständig rein, und hinterlässt beim Glühen nichts Anderes, wie Aetzkalk.

4 vergleichende Bestimmungen mit normalem Harn von 1017—1022 spec. Gewicht ergaben mir folgendes Resultat.

	Angewendete Harnmenge	Oxalsäure nach Neubauer.	Oxalsäure nach Schultzen.
I.	Je 300 ccm	Spur, unwägbar	0,0096
II.	Je 300 ccm	0,0003	0,0104
III.	Je 500 ccm	0,0056	0,0185
IV.	Je 400 ccm	Spur	0,0209.

Wenn die Zahl dieser Versuche auch gering ist, so geht daraus doch unzweifelhaft hervor, dass die Neubauer'sche Methode bei Weitem zu niedrige Werthe giebt. Da in allen Fällen, wie erwähnt, der durch Glühen des oxalsauren Kalks erhaltene Aetzkalk auf das sorgfältigste auf Verunreinigungen geprüft und frei davon gefunden wurde, oder so gut wie frei, so folgt daraus, dass die höheren „Schultzen'schen“ Werthe die richtigeren sind.

Bei näherer Ueberlegung ist es auch sehr einleuchtend, dass die Neubauer'sche Methode zu niedrige Werthe geben muss. Der Fehler liegt darin, dass das Flüssigkeitsvolumen zu gross ist, es muss nothwendig eine gewisse Quantität des oxalsauren Kalks in Lösung bleiben. Sehr instructiv ist in dieser Beziehung ein Versuch, bei welchem einmal die Oxalsäure in ein und demselben Harn direct bestimmt wurde, das andere Mal nach dem Eindampfen desselben auf das halbe Volumen. Die erste Be-

stimmung ergab 0,8 mg oxalsauren Kalk für 400 cem Harn, die zweite 8,8 mg. Es mag dahingestellt bleiben, ob dieses stets der Fall ist, die Frage ist nicht weiter verfolgt, weil ich mich für die Folge der Schultzen'schen Methode bediente.

Nicht so einfach, wie für den Menschenharn, liegt die Frage für den Hundeharn. Die relativ sehr viel grössere Menge der Phosphate und Sulfate in diesem macht die Reindarstellung des oxalsauren Kalks nach der Schultzen'schen Methode viel schwieriger. — Wurde der Schultzen'sche Niederschlag wie beim Menschenharn mit Salzsäure behandelt, so blieb eine sehr beträchtliche Quantität eines weissen unlöslichen Rückstandes, die sich als schwefelsaurer Kalk erwies, während beim Menschenharn fast nur Harnsäure zurückbleibt. Fällt man dann das Filtrat in derselben Weise, wie beim Menschenharn mit Ammoniak, dann mit Essigsäure, so enthielt der Niederschlag stets phosphorsauren und schwefelsauren Kalk in beträchtlicher Menge. Dieses war schon weniger der Fall, wenn der Schultzen'sche Niederschlag nach der ursprünglichen Vorschrift mit Essigsäure behandelt war. Für den Hundeharn wurde also die Behandlung mit Essigsäure und zwar mit grossen Quantitäten Essigsäure wieder aufgenommen. Der nach dem Waschen mit Essigsäure auf dem Filter bleibende Rückstand wurde auf dem Filter mit Salzsäure behandelt und das Filtrat, wie gewöhnlich, mit Ammoniak und Essigsäure versetzt. Der so erhaltene Niederschlag ist stets noch unrein; es scheint nicht möglich zu sein, ihn durch einmalige Fällung rein zu erhalten. Er wird auf dem Filter gesammelt, gut ausgewaschen, dann wieder in Salzsäure gelöst etc. In den meisten Fällen wurde diese Behandlung nochmals wiederholt. Der so erhaltene Niederschlag erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als durchaus krystallinisch, amorphe Beimengungen waren nicht darin zu entdecken. Die Krystalle waren nicht allein Octaëder (sog. Briefcouvertformen), sondern auch quadratische Prismen genau von der Form, wie sie Feser und Friedberger¹⁾ als spontanes Sediment im Harn von Pferden beschrieben haben. Beim Glühen hinterliess der Niederschlag reinen Aetzkalk.

¹⁾ Maly's Jahresber. f. 1874. S. 231.

II. Fütterungsversuche über die Ausscheidung der Oxalsäure.

Unsere Kenntnisse über die Abhängigkeit der Oxalsäureausscheidung von der Art der Ernährung sind äusserst dürftig, ja es sind sichere Angaben hierüber kaum vorhanden. Auch der Einfluss bestimmter Arzneistoffe ist controvers. So konnte Fürbringer die Angaben von Duckworth und Leared, dass die Verabreichung von Kalkwasser die Oxalsäureausscheidung steigere, nicht bestätigen; so fand ferner Fürbringer nach Verabreichung von Natron bicarbonicum eine Verminderung oder doch keine Vermehrung beim Menschen, dagegen haben neue Versuche von Hammerbacher¹⁾ an Hunden eine entschiedene Vermehrung unter dem Einfluss von Natron bicarbon. ergeben. Die Beziehungen, die man zwischen einer Steigerung der Oxalsäureausscheidung und manchen Krankheitssymptomen annimmt, also die angebliche Rolle der Oxalsäure in der Pathologie, lassen eine genauere Untersuchung der Oxalsäureausscheidung unter künstlichen Versuchsbedingungen sehr wünschenswerth erscheinen. Als Vorbereitung hiezu ist der folgende Beitrag über den Einfluss der Nahrung auf die Oxalsäureausscheidung beim Hunde zu betrachten.

Eine Hündin von 31 kg wurde zuerst durch Fütterung mit Fleisch allein — 750 g pro Tag — annähernd in Stickstoffgleichgewicht gebracht und nachdem dieses erreicht war, 11 Tage lang Stickstoff und Oxalsäure bestimmt. Hieran schloss sich unmittelbar eine Periode von 6 Tagen, in denen das Stickstoffgleichgewicht annähernd durch Fütterung mit Fleisch und Fett erreicht wurde. Endlich sollte auch der Einfluss der Kohlehydrate, die man so vielfach mit der Oxalsäureausscheidung in Verbindung gebracht hat, studirt werden. — Zu dem Zweck wurde das Fett durch steigende Mengen Brod ersetzt, bis das Thier am letzten Tage der Beobachtung neben 500 g Fleisch noch 500 g Brod zu sich nahm. Darüber hinaus konnten wir nicht gehen, das Thier verweigerte die weitere Aufnahme von Brod. Diese letzte Reihe der Fütterung mit Fleisch und Brod umfasst 8 Tage. —

¹⁾ Pflüger's Arch. f. Physiol. XXXIII. S. 89.

Der Versuch wurde so durchgeführt, wie es bei Stoffwechselversuchen üblich, täglich um dieselbe Zeit katheterisirt und der Harn auf 800 cem verdünnt. Die Hälfte diente zur Bestimmung der Oxalsäure. Am 18. Juli 1884 entstand ein leichter Blasenkatarrh, der durch Ausspülen der Blase mit Thymollösung leicht zu beseitigen war. Alles Uebrige erhellt zur Genüge aus der Tabelle. Siehe S. 312.

Aus diesen Versuchen ergibt sich Folgendes:

1. Der Harn des Hundes enthielt bei jeder der gewählten Fütterungsarten Oxalsäure.

2. Die Quantität der täglich ausgeschiedenen Oxalsäure war sehr gering; sie wechselte bei dem Hunde von 31—33 kg Körpergewicht von 1,6 mg im Minimum bis 20,8 mg im Maximum; auf 100 kg Körpergewicht bezogen giebt dieses etwa zwischen 5 und 60 mg pro Tag.

3. Die Quantität der Oxalsäure betrug

a) bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch im Stickstoffgleichgewicht 11,1 mg (Mittel von 7 Tagen).

b) bei Fütterung mit Fleisch und Fett im Stickstoffgleichgewicht 5,4 mg (Mittel von 5 Tagen).

c) bei Fütterung mit Fleisch und steigenden Mengen Brod 3,6 mg (Mittel von 6 Tagen).

Bei ausschliesslicher Fleischnahrung wurde also die grösste Quantität Oxalsäure ausgeschieden. Es konnte wohl der Verdacht auftauchen, dass dieser Umstand mit der stärker sauren Reaction des „Fleischharns“ in Verbindung steht. Man konnte daran denken, dass beim Filtriren des Harns vor der Bearbeitung mitunter oxalsaurer Kalk auf dem Filter geblieben sei, die häufig vorgenommene mikroskopische Untersuchung dieses Rückstandes rechtfertigte diesen Verdacht jedoch nicht.

Wenn nun auch zugegeben werden muss, dass die Verhältnisse der Ausscheidung der Oxalsäure in dieser Versuchsreihe manches noch Unerklärte enthalten, so geht jedenfalls soviel mit Bestimmtheit daraus hervor, dass die Oxalsäureausscheidung in keinem Zusammenhang steht mit der Aufnahme der Kohlehydrate in der Nahrung.

Datum.	Fütterung.	Körpergewicht.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Reaction.	Ausscheidung von Oxalsäure pro Tag in mg.	Stickstoff- ausscheidung durch den Harn in g.
1884							
27. Juni	Fleisch 750 g	Wasser 200 ccm					
28. -	- 750	- 200	31,880	496	—	nicht bestimmt	21,73
29. -	- 750	- 200	31,780	560	1030	1,6	24,42
30. -	- 750	- 200	31,850	535	1030	2,8	23,74
1. Juli	- 750	- 200	31,840	550	1031	9,6	23,07
2. -	- 750	- 300	31,570	530	1030	nicht bestimmt	24,64
3. -	- 750	- 300	31,670	510	1030	5,4	24,64
4. -	- 750	- 300	31,280	520	1031	12,8	26,21
5. -	- 750	- 400	31,070	510	1032	20,8	22,40
6. -	- 750	- 400	30,920	590	1033	9,6	26,88
7. -	- 750	- 400	30,750	590	1032	nicht bestimmt	26,88
8. -	- 750	- 400	30,850	590	1032	ditto	28,00
9. -	Fleisch 500 g, Speck 100 g, Wasser 400 ccm		30,970	580	1032	—	26,88
10. -	- 500 - 100	- 600	31,000	440	1023	11,8	18,82
11. -	- 500 - 150	- 400	31,220	425	1021	1,6	15,68
12. -	- 500 - 150	- 600	31,220	410	1021	11,5	16,58
13. -	- 500 - 150	- 800	31,550	435	1021	1,2	16,38
14. -	- 500 - 150	- 800	31,620	425	1020	nicht bestimmt	15,68
15. -	Fleisch 500 g, Brod 200 g, Wasser 800 ccm		31,700	450	1020	1,6	14,36
16. -	- 500 - 250	- 800	31,970	—	—	nicht bestimmt	Harnverloren.
17. -	- 500 - 300	- 800	32,290	500	1023	1,2	17,06
18. -	- 500 - 350	- 1000	32,440	460	1021	14,4	14,36
19. -	- 500 - 400	- 600	32,450	440	1021	1,6	13,88
20. -	- 500 - 450	- 1000	32,390	490	1026	1,6	16,56
21. -	- 500 - 500	- 1000	32,750	500	1022	1,6	15,680
	- 500 - 500	- 1000	33,230	490	1026	nicht bestimmt	16,570

Ueber die Oxalsäureausscheidung des normalen Hundes liegen in der Literatur nur wenige Angaben vor. Schaffer¹⁾ fand bei einem Hund von 20 kg zwischen 18,8 und 36,7 mg Oxalsäure in 24 Stunden, also erheblich mehr, wie die obigen Versuche ergeben; Auerbach²⁾ bei Fütterung mit Fleisch und Fett etwa 17—22 mg. Sehr viel niedriger sind die Zahlen, die der letzte Beobachter, Hammerbacher³⁾ ermittelt hat. In seinen Versuchen wurden von 3 Hunden nach Neubauer's Methode nur 0,4—1,1 mg Oxalsäure erhalten; sehr bedeutend erwies sich der Einfluss von Natron bicarbonicum: nach Verabreichung grosser Dosen hiervon stieg die Ausscheidung im Maximum auf 47,2 mg, ganz im Gegensatz zu den Resultaten Fürbringer's am Menschen.

Herrn Prof. Salkowski sage ich für seine freundliche Anleitung und Unterstützung besten Dank.

¹⁾ Journ. f. pract. Chem. XVIII. S. 282.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 77. S. 241.

³⁾ Pflüger's Arch. XXXIII. S. 89.
