

Ueber einige die Phosphate des Harnes betreffende Verhältnisse.

Von

Prof. Dr. Adolf Ott.

(Aus dem medicinisch-chemischen Laboratorium der deutschen Universität in Prag.)

(Der Redaktion zugegangen am 26. Juli 1885.)

I. Das Verhältniss des sauren zum neutralen Phosphat.

Nach dem Vorgang von J. Vogel drückt man bekanntlich die Stärke der sauren Reaktion des Harnes in derjenigen Menge Oxalsäure aus, welche die zum Neutralisiren des Harnes verbrauchte Menge Alkali sättigen würde. Man ist nun aber dahin übereingekommen, die saure Reaktion des Harnes dem in ihm vorhandenen sauren Phosphat zuzuschreiben, und es erscheint daher natürlicher und praktischer, wenn man den Grad der sauren Reaktion des Harnes ausdrückt in Mengen des vorhandenen sauren Phosphats.

Die Bestimmung der Acidität des Harnes hat man bisher vorgenommen durch ein einfaches Neutralisiren desselben. Phosphathaltige Flüssigkeiten gestatten aber auf diese Weise bekanntlich eine genaue Neutralisation nicht, da schon, bevor die saure Reaktion vollständig verschwindet, die Flüssigkeit alkalisch reagirt. Diese amphotere Reaktion macht also das Auffinden der genauen Neutralisationsgrenze unsicher, und wenn der durch sie bedingte Fehler auch gering sein mag, so ist er doch vorhanden. Zu schärferen Resultaten gelangt man dagegen, wenn man aus dem Harn die Phosphorsäure vor der Neutralisation entfernt. Nach der von Huppert ¹⁾ be-

¹⁾ Neubauer und Vogel, Analyse des Harnes, 8. Aufl., S. 316.

schriebenen Methode verfährt man im Princip dabei so, dass man den Harn mit Natronlauge von bekanntem Gehalt übersättigt, den nun bloß als basisches Phosphat in Lösung befindlichen Rest Phosphorsäure mit Chlorbaryum ausfällt und das Filtrat mit Salzsäure von bekanntem Gehalt bis zur neutralen Reaktion zurücktitriert. Man erfährt so diejenige Menge Natron, welche erforderlich war, das vorhandene saure und neutrale Phosphat in basisches überzuführen, und ist ausserdem die Menge der gesammten Phosphorsäure bekannt, so lässt sich aus den gegebenen Zahlen nicht bloß die Menge der im sauren Phosphat, sondern auch die Menge der im neutralen Phosphat enthaltenen Phosphorsäure berechnen.

In den Versuchen, deren Resultate nachstehend mitgetheilt werden, wurde mit Viertelnormal-Natron und mit Viertelnormal-Salzsäure titriert. Statt der a. a. O. angeführten Formel zur Berechnung der beiden Phosphate habe ich mich einer anderen mir von Herrn Prof. Huppert vorgeschlagenen bedient, welche sofort die im sauren Phosphat enthaltene Phosphorsäure in mg. angiebt. Sie lautet: $S = 17,75 n - g$. In derselben bedeutet S die Menge der im sauren Phosphat enthaltenen P_2O_5 in mg., n die Anzahl chem. der zum Neutralisiren verbrauchten Viertelnormal-Lauge, und g die Menge des gesammten P_2O_5 in mg.

Auf diese Weise habe ich eine Reihe von Harnen untersucht. Der Harn wurde in 3 Abschnitten gesammelt, nämlich von 2—10 Uhr Nachmittags (Nachmittagsharn), 10 Uhr Abends bis 8 Uhr früh (Nachtharn) und 8 Uhr früh bis 2 Uhr Nachmittags (Vormittagsharn). Die Mahlzeiten wurden zu Beginn jedes Abschnittes eingenommen und bestanden Mittags und Abends aus Fleisch mit Zuspeise (Amylaceen), Morgens aus Kaffee und Brod.

Jede Bestimmung wurde doppelt ausgeführt und aus den Resultaten das Mittel berechnet. In der folgenden Tabelle bedeutet s die im sauren Phosphat enthaltene Phosphorsäure P_2O_5 , n die im neutralen Phosphat enthaltene und g die gesammte Phosphorsäure.

		Harn.	Grm. P ₂ O ₅			P ₂ O ₅ in 100 cchem. Harn.			n. s
			cchem.	s	n	g	s	n	
9. 1.	N.-M.	600	0,2136	0,9978	1,2114	0,0356	0,1663	0,2019	4,67
	N.	730	0,7632	0,3654	1,1286	0,0146	0,0500	0,1546	0,48
	V.-M.	470	0,5811	0,0675	0,6486	0,1236	0,0144	0,1380	0,12
	24 Std.	1800	1,5579	1,4307	2,9886	0,0865	0,0795	0,1660	0,92
10. 1.	N.-M.	630	0,6868	0,3451	1,0319	0,1090	0,0548	0,1638	0,50
	N.	430	0,7583	0,2255	0,9838	0,1763	0,0525	0,2288	0,29
	V.-M.	480	0,4167	0,0374	0,4541	0,0868	0,0078	0,0946	0,09
	24 Std.	1540	1,8618	0,6080	2,4698	0,1209	0,0395	0,1624	0,33
11. 1.	N.-M.	550	0,6021	0,8191	1,4212	0,1095	0,1489	0,2584	1,36
	N.	740	0,8945	0,1760	1,0705	0,1210	0,0238	0,1448	0,20
	V.-M.	830	0,3627	0,2764	0,6391	0,0437	0,0333	0,0770	0,76
	24 Std.	2120	1,8593	1,2715	3,1308	0,0877	0,0600	0,1477	0,68
13. 1.	N.-M.	680	0,3920	0,8551	1,2471	0,0576	0,1258	0,1834	2,18
	N.	1140	0,7337	0,4610	1,1947	0,0644	0,0404	0,1048	0,63
	V.-M.	670	0,3770	0,0933	0,4703	0,0563	0,0139	0,0702	0,25
	24 Std.	2490	1,5027	1,4094	2,9121	0,0603	0,0566	0,1469	0,94
14. 1.	N.-M.	1030	1,0089	0,0520	1,0609	0,0980	0,0050	0,1030	0,05
	N.	1010	0,7214	0,3957	1,1171	0,0714	0,0392	0,1106	0,55
	V.-M.	500	0,0982	0,3698	0,4680	0,0196	0,0740	0,0936	3,76
	24 Std.	2540	1,8285	0,8175	2,6460	0,0720	0,0322	0,1042	0,45
15. 1.	N.-M.	430	—	—	—	—	—	—	—
	N.	940	0,0552	1,1743	1,2295	0,0059	0,1249	0,1308	22,26
	V.-M.	480	0,0290	0,5278	0,5568	0,0060	0,1100	0,1160	19,23
	24 Std.	1850	—	—	—	—	—	—	—
16. 1.	N.-M.	730	0,2520	0,9978	1,2498	0,0345	0,1367	0,1712	3,96
	N.	710	0,1427	0,8584	1,0011	0,0201	0,1209	0,1410	6,04
	V.-M.	300	0,0594	0,4470	0,5064	0,0198	0,1490	0,1688	7,53
	24 Std.	1740	0,4541	2,3032	2,7573	0,0261	0,1323	0,1584	5,07
23. 1.	V.-M.	240	0,0756	0,3353	0,4109	0,0315	0,1397	0,1712	4,43
24. 1.	N.-M.	640	0,8890	0,2656	1,1546	0,1389	0,0415	0,1804	0,30
	N.	680	0,8445	0,2639	1,1084	0,1242	0,0388	0,1630	0,31
	V.-M.	390	0,4767	0,0982	0,5749	0,1222	0,0252	0,1474	0,20
	24 Std.	1710	2,2102	0,6277	2,8379	0,1292	0,0367	0,1659	0,29

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3.

		Harn.	Grm. P ₂ O ₅			P ₂ O ₅ in 100 chem. Harn.			$\frac{n}{s}$
		chem.	s	n	g	s	n	g	
26. 1.	N.-M.	670	0,4512	0,1304	0,5816	0,0673	0,0195	0,0868	0,29
	N.	460	0,6822	0,2737	0,9559	0,1483	0,0595	0,2078	0,40
	V.-M.	215	0,3276	0,1192	0,4468	0,1524	0,0554	0,2078	0,36
	24 Std.	1345	1,4610	0,5233	1,9843	0,1087	0,0388	0,1475	0,36
27. 1.	N.-M.	620	0,8299	0,3827	1,2126	0,1339	0,0617	0,1956	0,46
	N.	780	0,6688	0,4684	1,1372	0,0858	0,0600	0,1458	0,70
	V.-M.	580	0,4028	0	0,4014	0,0694	0	0,0692	0
	24 Std.	1980	1,9015	0,8511	2,7512	0,0960	0,0430	0,1390	0,45

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass der Harn bei saurer Reaktion keineswegs bloss saures Phosphat enthält; es besaßen aber alle analysirten Harne saure Reaktion und waren klar. Nur in einem einzigen Harn, im Vormittagsharn vom 27., war nur saures Phosphat enthalten, und in einem zweiten Harn, dem Nachmittagsharn vom 14., fast bloss saures. Auf 1 P₂O₅ im sauren Phosphat kommen da nur 0,05 P₂O₅ im neutralen Phosphat. Lässt man die stark abweichenden Zahlen vom 15. unberücksichtigt, so gestalten sich die Verhältnisse der Phosphatausscheidung nach den einzelnen Tagesabschnitten im Mittel folgendermassen:

	s	n	g	$\frac{n}{s}$
Nachmittag	0,5917	0,3384	1,1301	0,91
Nacht	0,6899	0,3876	1,0775	0,56
Vormittag	0,3178	0,1844	0,5021	0,58
24 Stunden	1,5994	1,1104	2,7097	0,69

In der Tagesmenge Harn sind demnach 0,6 der gesammten Phosphorsäure im sauren und 0,4 im neutralen Phosphat enthalten; im Nachmittagsharn ist der Gehalt an neutralem Phosphat, dem sauren gegenüber, grösser als in der Tagesmenge, und im Nacht- und Vormittagsharn geringer. Dieses Ergebniss steht vollkommen in Einklang mit den Erfahrungen, welche man über die Abhängigkeit der Acidität des Harnes von der Nahrungsaufnahme gemacht hat, und ist

nur als ein anderer Ausdruck dieser Erfahrungen zu betrachten. Eine Ausnahme von dieser allgemeinen Regel macht der Harn vom 15., wo im Nacht- und im Vormittagsharn das neutrale Phosphat bedeutend vorwaltet. Diese Abweichung erklärt sich aber hinreichend aus dem Umstande, dass am Abend des 15. eine ausnahmsweise starke Mahlzeit eingenommen wurde. Das geringe Vorherrschen des neutralen Phosphats am darauf folgenden Tage dürfte sich wohl als Nachwirkung dieser Diätänderung betrachten lassen. Die erwähnte Ausnahme bestätigt also nur die Regel.

II. Die Löslichkeit des Calciumphosphats im Harn.

In der Tagesmenge Harn sind etwa 0,25 gr. Kalk enthalten. Wären die Phosphate des Harns nur saure und wäre aller Kalk an die Phosphorsäure gebunden, so betrüge der Gehalt des Harns an saurem Calciumphosphat in der Tagesmenge Harn 1,045 gr. Diese wären in ungefähr 1,5 Liter gelöst. Nach Erlenmeyer¹⁾ löst sich aber saures Calciumphosphat vollkommen schon in 700 Theilen Wasser und es würde demnach wohl das Harnwasser allein ausreichen, um die im Maximum im Harn vorhandene Menge von saurem Calciumphosphat in Lösung zu erhalten. In Wirklichkeit sind aber die Lösungsbedingungen für das saure Calciumphosphat im Harn noch viel günstiger, weil die Salze des Harnes die Lösung dieses Phosphats wesentlich befördern. Mischt man Viertelnormallösungen von saurem Calciumphosphat und von Chlorecalcium nach gleichen Volumen zusammen, so erhält man eine völlig klare Lösung, wiewohl hier das saure Calciumphosphat in nur 34,2 Theilen Wasser enthalten ist; die ihm äquivalente Menge Chlorecalcium reicht also aus, seine Löslichkeit so erheblich zu erhöhen.

Nicht ganz so einfach gestalten sich die Lösungsverhältnisse des neutralen Calciumphosphats. Mischt man 2 Vol. Viertelnormal-Chlorecalciumlösung mit 1 Vol. Viertel-

¹⁾ Erlenmeyer, Berichte der chemischen Gesellschaft, Bd. 9, S. 1839, 1876.

normallösung von neutralem Natriumphosphat in steigenden Mengen Wasser, so gelangt man endlich zu einer Verdünnung, bei welcher die Lösung unmittelbar nach der Darstellung opalin ist, sich aber beim Stehen klärt. Nimmt man diesen Punkt als die Löslichkeitsgrenze des neutralen Calciumphosphats an, so hätte sich in den vorliegenden Versuchen ermitteln lassen, dass im Liter Wasser 0,162 gr. CaHPO_4 oder 0,205 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (bei Gegenwart der äquivalenten Menge Chlornatrium) löslich sind. Nach Birnbaum lösen sich bis 0,152 gr. des krystallisirten Phosphats im Liter Wasser, nach Dusart und Pelouze 0,28 gr. Nimmt man die Tagesmenge Harn wieder zu 1,5 Liter an und setzt ferner voraus, dass sämmtlicher Kalk als neutrales Phosphat in ihm enthalten sei, so kämen auf 1 Liter Harn 0,4 gr. CaHPO_4 , also viel mehr, als Wasser allein aufzulösen im Stande ist. Wäre bei der Lösung des Calciumphosphats nur das Wasser betheiligt, so könnte klarer Harn nur 0,4 des Kalks als neutrales Phosphat enthalten und es kämen dann auf 0,6 P_2O_5 im sauren Phosphat nicht ganz 0,35 P_2O_5 im neutralen Phosphat, während nach meinen Bestimmungen der normale Harn im Mittel noch etwas reicher an neutralem Phosphat ist. Er kann aber im Verhältniss zum sauren Phosphat auch noch viel mehr neutrales enthalten, ohne eine Phosphattrübung zu zeigen, weil gewisse Harnsalze ein grosses Lösungsvermögen für neutrales Calciumphosphat besitzen. So genügt ein Zusatz von 2 ecbm. Viertelnormallösung von saurem Kaliumphosphat (= 0,068 gr.) oder von 1,5 gr. NaCl zu 1 Liter Wasser, um 0,4 CaHPO_4 in Lösung zu erhalten. Das sind aber Verhältnisse, wie sie beim Harn zutreffen; denn der Harn enthält viel mehr Chlornatrium als 1,5 gr. im Liter und neben dem Calciumphosphat immer noch Alkaliphosphate; sind diese sauer, so müssen sie neutrales Calciumphosphat in Lösung halten.

Die neutralen Alkaliphosphate dagegen sind keine Lösungsmittel für das neutrale Calciumphosphat. Sie fällen es im Gegentheil. Bereitet man sich durch Mischen äquivalenter Mengen Chlorecium und neutralem Natriumphos-

phat in viel Wasser eine gesättigte oder schon schwach übersättigte Lösung von neutralem Calciumphosphat und setzt noch neutrales Natriumphosphat hinzu, so entsteht ein Niederschlag, der bis zu einer gewissen Grenze um so stärker wird, je mehr man Natriumphosphat hinzufügt.

Beide Calciumphosphate zersetzen sich beim Erhitzen der wässerigen Lösung. Das saure Phosphat giebt dabei einen Niederschlag von neutralem Phosphat, während Phosphorsäure neben einem Rest des sauren Phosphats in Lösung bleibt ¹⁾. Das neutrale Phosphat giebt gleichfalls feinen Niederschlag und zwar von basischem Phosphat und die Flüssigkeit nimmt saure Reaktion an. Von dieser letzterwähnten Erscheinung kann man sich leicht überzeugen, wenn man eine verdünnte Chlorcalciumlösung mit nicht mehr als der äquivalenten Menge neutralem Natriumphosphat mischt und kocht; ein Ueberschuss von neutralem Phosphat verdeckt dagegen die saure Reaktion.

Es fragt sich nun, wie diese Zersetzlichkeit der beiden Calciumphosphate zu dem Verhalten des Harnes beim Kochen in Beziehung gebracht werden kann. Der Harn giebt beim Kochen selten einen deutlich flockigen Niederschlag und dieser besteht dann nur aus Calciumphosphat. In den bei Weitem meisten Fällen giebt der Harn beim Kochen nur eine sehr geringe, in Säuren verschwindende Trübung oder das Reagenzglas beschlägt sich mit einem sehr zarten Ueberzug, den man leicht übersieht, wenn man auf die Erscheinung nicht gefasst ist, oder endlich der Harn bleibt klar. Es ist ferner bekannt, dass man aus jedem normalen sauren Harn beim Kochen einen Niederschlag von basischem Calciumphosphat erhalten kann, wenn man ihn vor dem Kochen vorsichtig mit Alkali-hydrat oder Carbonat oder mit neutralem Phosphat versetzt hat.

Das Verhalten des sauren Calciumphosphats beim Kochen lässt sich leicht mit dem Verhalten des Harnes beim Kochen

¹⁾ Erlenmeyer, Jahresbericht der Chemie, 1857, S. 147, und 1873, S. 274. — G. Vorbringer, Zeitschrift für analytische Chemie, Bd. 9, S. 457. 1870. — K. Birnbaum, Zeitschrift für Chemie, N. F., Bd. 7, S. 140. 1871.

in Einklang bringen. Wie die Gegenwart anderer Salze die Löslichkeit dieses Phosphates in der Kälte erhöht, so verhindert sie auch die Zersetzung des sauren Calciumphosphates oder vielleicht richtiger die Abscheidung seines Zersetzungsproduktes beim Kochen. Es ist oben gezeigt worden, dass sich bei Gegenwart der äquivalenten Menge Chlorkalcium 1 Theil saures Calciumphosphat schon in 34,2 Theilen kaltem Wasser löst, während das reine Salz dazu 700 Theile kaltes Wasser braucht. Nun giebt zwar eine Lösung von 1 Theil saurem Calciumphosphat in 500 Theilen Wasser bei Gegenwart der äquivalenten Menge Chlorkalcium beim Kochen noch eine schwache Trübung, bei noch stärkerer Verdünnung aber nur einen Beschlag des Reagenzglases, so dass man, wenn der Harn allen Kalk als Calciumphosphat enthielte (also 1 Theil in ungefähr 1500 Theilen), was jedoch nie eintritt, gleichfalls nicht mehr als einen Beschlag zu erwarten hätte. Auch andere Salze verhindern, wie das Chlorkalium, die Fällung des Calciumphosphats beim Kochen. So giebt Birnbaum¹⁾ an, dass bei Gegenwart von 2 Mol. Gyps auf 1 Mol. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ in der Siedehitze mehr Phosphorsäure in Lösung bleibt als bei Abwesenheit von Gyps, und dass gar kein Phosphat ausfällt, wenn ausser dem Gyps noch 0,5 Mol. Kaliumphosphat oder 1 Mol. Natriumphosphat (oder, was für den Harn kaum in Betracht kommt, noch 4 Mol. Salmiak) zugegen sind. Nach meinen Erfahrungen kann bei einem Gehalt der Lösung von 1 Theil saurem Calciumphosphat (und dem Äquivalent Chlorkalium) in 1,5 Liter Wasser die Flüssigkeit bei gleichzeitiger Anwesenheit von 4 Mol. KaH_2PO_4 auf 1 Mol. saures Calciumphosphat beim Kochen klar bleiben.

Viel leichter als das saure Calciumphosphat giebt das neutrale beim Kochen Niederschläge. So erhält man (bei Gegenwart der äquivalenten Menge NaCl) beim Kochen noch einen geringen Niederschlag mit der noch schwach trüben Lösung von 1 Theil CaHPO_4 in 1,5 Liter, dem Verhältniss, wenn aller Kalk einer Tagesmenge Harn in 1,5 Liter gelöst

1) Birnbaum, a. a. O. S. 144.

wäre, und noch eine starke Trübung, wenn die Lösung nur 0,4 des Calciums als neutrales Phosphat enthält, soviel, als der normale Harn im Mittel, nach seinem Gehalt an neutralem Phosphat im günstigen Fall enthalten kann. Man sollte daher recht häufig gut wahrnehmbare Niederschläge von Calciumphosphat erwarten dürfen, wenn nichts weiter in Betracht käme, als die Löslichkeit des neutralen Calciumphosphates für sich. Allein gerade hier üben die Harnsalze eine merkbar lösende Wirkung aus. Der Harnstoff ist allerdings ohne allen Belang, das Natriumphosphat hat gleichfalls eine sehr untergeordnete Bedeutung in Mengen, wie sie im günstigsten Fall im Harn vorkommen können, das heisst, wenn man alle Schwefelsäure des Harnes als Natriumsulphat annimmt; das neutrale Natriumphosphat verstärkt sogar den Niederschlag. Aber in auffälliger Weise wird die Bildung des Niederschlages beeinträchtigt durch das saure (Kalium-) Phosphat, noch mehr durch Chlornatrium und am ausgiebigsten durch Magnesiumsulphat. Bereitet man sich aus Chlorcalcium und den entsprechenden Alkaliphosphaten eine Lösung von neutralem und saurem Calciumphosphat in der Weise, dass sich in 1,5 Liter 0,25 gr. CaO befinden und die Phosphorsäure der beiden Phosphate sich wie 4 : 6 verhält, und fügt ausserdem noch Chlornatrium, schwefelsaure Magnesia und saures Phosphat in dem Verhältnisse zu, wie sie im Harn vorkommen, so erhält man eine Mischung, welche sich kochen lässt, ohne einen Niederschlag zu geben. Ungünstiger sind die Resultate, wenn man der Lösung noch neutrales Alkaliphosphat hinzufügt, so dass die Mischung ausser den beiden Calciumphosphaten auch die Alkaliphosphate in dem angegebenen Verhältnisse enthält; solche Mischungen geben beim Kochen schwache Niederschläge. Durch mässige Verminderung der Chlorecalciummenge kann man es aber dahin bringen, dass die Niederschläge ausbleiben; treten sie dann noch schwach auf, so bieten sie die Eigenthümlichkeit dar, dass sie beim Erkalten wieder verschwinden.

Nach den vorliegenden Erfahrungen kann es daher keinem Zweifel unterliegen, dass es durch eine passende

Combinirung der im Harn möglichen Salze gelingen wird, Mischungen mit Calciumphosphat herzustellen, welche sich beim Kochen ganz wie der Harn verhalten.

Alle Erscheinungen, welche der Harn beim Kochen darbietet, lassen sich in einfacher Weise erklären. Wenn verschiedene Salze neben einander in Lösung gebracht werden, so zersetzen sie sich gegenseitig so weit, bis sich die neu entstandenen Salze und die Reste der alten unter einander das Gleichgewicht halten. Das Gleichgewicht ist also die Resultante der zwischen allen Salzen im gegebenen Fall eintretenden Grenzreaktionen. Eine solche Salzmischung ist der Harn. Beim Erhitzen desselben zerlegen sich die Phosphate, die sauren in neutrale und Phosphorsäure und die neutralen in basische und saure. Das alte Gleichgewicht zwischen den Salzen ist gestört und es stellt sich ein neues her. Das neu entstandene basische Phosphat setzt sich mit den übrigen Salzen um, es entsteht auch unter Anderem basisches Calciumphosphat, und da dieses von den möglichen basischen Phosphaten das am schwersten lösliche ist, so fällt es aus. Deshalb besteht der sich beim Kochen mancher Harne bildende Niederschlag aus diesem Salz. Weiter setzt sich aber die frei werdende Phosphorsäure, wie schon von Birnbaum hervorgehoben worden ist, und ferner auch das saure Phosphat mit den vorhandenen Neutralsalzen um. Es werden andere Säuren frei, welche ihrerseits neutrales oder basisches Calciumphosphat in Lösung erhalten. Wenn die verschiedenen Neutralsalze in dieser Hinsicht nicht gleichwerthig sind, so liegt das daran, dass nicht alle Neutralsalze durch die Phosphorsäure oder das saure Phosphat in gleichem Grade zersetzt werden. Mit einem Wort, alle diese Vorgänge fallen unter die Kategorie der Massenwirkung. Als eine solche ist auch die Thatsache aufzufassen, dass Chlorcalcium mit einem Ueberschusse von neutralem Alkaliphosphat einen stärkeren Niederschlag giebt als mit der äquivalenten Menge.