

Ueber die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn.

Von

Prof. E. Salkowski.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)
(Der Redaction zugegangen am 24. Mai 1889.)

Vor einer Reihe von Jahren habe ich — es sei mir gestattet, hieran zu erinnern — beobachtet, dass, wenn man das salzsäurehaltige Filtrat einer nach Heintz ausgeführten Harnsäurebestimmung mit Ammoniak versetzt bis zur stark alkalischen Reaction und filtrirt, auf Zusatz von Silberlösung zum Filtrat ein gelatinöser Niederschlag entsteht, aus welchem man durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff eine relativ nicht unerhebliche Quantität von Harnsäure erhält. Diese ersten Beobachtungen bezogen sich auf einen Fall von Leukämie, indessen waren nebenher auch einige Versuche mit normalem Harn angestellt, deren Resultat mit dem an leukämischen erhaltenen übereinstimmte. Was die Natur des so erhaltenen Silberniederschlages betrifft, so sagte ich schon damals in meiner ersten Mittheilung¹⁾: «übrigens scheint der Niederschlag nicht reines harnsaures Silber zu sein, sondern Basen in fester chemischer Bindung zu enthalten.» Diese Vermuthung gründete sich, was l. c. nicht angeführt ist, darauf, dass beim Zersetzen des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff, Abfiltriren vom Schwefelsilber, Eindampfen und Glühen des Rückstandes stets ein stark alkalisch reagirender Rückstand blieb, der Niederschlag somit ein Alkali-

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 52, S. 58 (1871).

metall an organische Säuren gebunden enthalten haben musste. Ich benutzte dieses Verhalten zur Gewinnung desjenigen Antheiles der Harnsäure, welcher bei der gewöhnlich geübten Methode der Bestimmung entgeht.

In einer folgenden Abhandlung¹⁾ änderte ich das Verfahren dahin ab, dass ich das salzsaure Filtrat mit Ammoniak und Magnesiainmischung versetzte, weil ich beobachtet hatte, dass der unter diesen Umständen bei Zusatz von Silberlösung entstehende Niederschlag sich durch weit grössere Haltbarkeit vor dem nach blossen Ammoniakzusatz entstehenden auszeichnet, augenscheinlich deswegen, weil in dem unter diesen Verhältnissen entstehenden Niederschlag neben Silber nur noch oder doch sehr vorwiegend Magnesium statt Natrium oder Kalium enthalten ist. Ich konnte 15 neue Bestimmungen anführen, welche zeigten, dass die einfache Fällung mit Salzsäure mitunter zu völlig falschen Werthen führt: so ergab bei einem Harn die Bestimmung mit Salzsäure nach Heintz kaum die Hälfte der wirklich vorhandenen Harnsäure, bei einem andern $\frac{1}{3}$, bei noch einem $\frac{1}{6}$ derselben und endlich erschien ein Harn nach der Methode von Heintz harnsäurefrei, während dieselbe nach Ausweis der Silbermethode vorhanden war, wenn auch nur in geringer Menge.

Ferner beschäftigte ich mich etwas näher mit der Natur des Niederschlages, welchen man erhält, wenn man den Harn direct mit Magnesiainmischung und dann das Filtrat mit Silberlösung fällt. Ich bin leider genöthigt, auch hierauf näher einzugehen, weil die neueren Autoren über diesen Gegenstand meine Angaben theils überhaupt nicht kennen, theils nicht berücksichtigt haben. Die Veranlassung zu einer näheren Beschäftigung mit dem Niederschlag bot eine Idee, die ich schon in meiner ersten Abhandlung (Virchow's Archiv, Bd. 52) ausgesprochen habe. Es heisst daselbst (l. c., S. 61) wörtlich:

«Als möglich ergibt sich noch ein anderer Weg (sc. neben dem von mir befolgten), der aber voraussetzt, dass der

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 210, 1872.

Niederschlag eine constante Verbindung darstellt und seine Zusammensetzung bekannt ist. Dieser Weg wäre dann folgender: Man mischt gleiche Volumina des ammoniakalischen Harns (der auf ungemischten zu reduciren) und einer Silberlösung von bekanntem Gehalt, misst ein bestimmtes Volumen des Filtrates ab, fällt durch Ansäuern mit Salpetersäure das Silber als Chlorsilber und wägt dieses. Man erfährt dann, um wie viel das Filtrat unter Berücksichtigung der Verdünnung ärmer ist an Silber, als die ursprünglich angewendete Lösung, wie viel somit gebunden ist, und kann hieraus, unter der obigen Voraussetzung, die Harnsäure berechnen. So wäre die Harnsäurebestimmung auf eine Chlorsilberbestimmung zurückgeführt.»

Wie man sieht, ist dies dasselbe Princip, das etwa 17 Jahre später Czapek¹⁾ befolgt hat, ohne meine Angaben zu kennen.

Ob die erwähnten Voraussetzungen in der That zutreffen oder nicht, die Methode sonach im Princip möglich ist oder nicht, sollte ausgesprochenermassen in der citirten Abhandlung in Pflüger's Archiv geprüft werden. Es wurde in demselben Harn einerseits die Harnsäure bestimmt (in allen Fällen bis auf einen zuerst durch Salzsäure, dann im Filtrat durch Magnesiamischung und Silber), andererseits der Silbergehalt des beim Fällen des Harns direct mit Magnesiamischung und Versetzen des Filtrates mit Silberlösung erhaltenen Niederschlages. Dabei zeigte sich nun, dass das Verhältniss zwischen Harnsäure und Silber kein constantes war. Es heisst l. c. (Pflüger's Archiv, Bd. V) S. 221:

« Auch hier kann ich eine ganze Reihe von Bestimmungen anführen, die den Anforderungen, die man an eine immerhin ziemlich ungenaue Methode machen kann, durchaus entsprechen und die Zusammensetzung des fraglichen Niederschlages als Verbindung aus 3 Atomen Harnsäure, 4 Atomen Silber und einem 2werthigen Atom Magnesium durchaus wahr-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XII, S. 502.

scheinlich erscheinen lassen, wie die nachfolgenden Zahlen zeigen:

No. (des Harns):	Harn- säure:	Silber:	Aequivalent- Verhältniss:
16	0,113	0,099	3 : 4,02
17	0,103	0,092	3 : 4,03
22	0,173	0,147	3 : 3,96
23	0,081	0,071	3 : 4,09
24	0,0855	0,075	3 : 4,2
26	0,067	0,059	3 : 4,1

Dem steht nun aber wiederum¹⁾ eine Reihe von Bestimmungen gegenüber, die durchaus nach derselben Methode ausgeführt sind, in denen auch ein überall durchgehender Versuchsfehler kaum vorgekommen sein kann:

No.	Harn- säure:	Silber:	Aequivalent- Verhältniss:
20	0,20	0,102	3 : 2,24
21	0,167	0,121	3 : 3,63
25	0,177	0,129	3 : 3,41
27	0,141	0,108	3 : 3,36
28	0,1135	0,091	3 : 3,71
29	0,134	0,100	3 : 3,43.

Die damals gemachte Schlussfolgerung lautet:

« Für unseren Zweck folgt (zunächst), dass die Methode zur Bestimmung der Harnsäure aus dem Silbergehalt des Niederschlages dadurch unmöglich gemacht wird, dass derselbe keine constante Zusammensetzung zu haben scheint. »

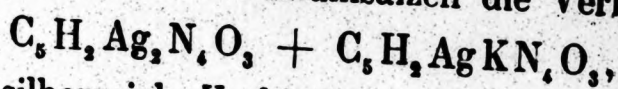
Soweit meine damaligen Mittheilungen. Wie man sieht, ist in allen Bestimmungen, mit Ausnahme einer (No. 20), in der vielleicht ein Fehler vorgefallen sein mag, mehr als ein Atom Silber auf ein Mol. Harnsäure gefunden worden.

Im Widerspruch mit meinen Angaben über den Antheil der Harnsäure, welcher bei der Heintz'schen Methode in

¹⁾ Das Wort «wiederum» bezieht sich auf die im citirten Text vorangegangenen Erörterungen über das Verhältniss zwischen Silber und Magnesium in dem Niederschlag.

Lösung bleibt, fand Schwanert¹⁾ bei der Untersuchung einer Anzahl normaler Harne und der wiederholten Untersuchung eines leukämischen Harns diesen Antheil nicht grösser, als wenn er ihn berechnete, indem er für je 100 cbcm. Filtrat + Waschwasser 0,0048 gr. Harnsäure gelöst annahm. Schwanert bediente sich aber noch nicht des Magnesium-Verfahrens und hat ohne Zweifel eine erhebliche Quantität Harnsäure durch Oxydation der Silberverbindung verloren.

Maly und Hofmann²⁾ konnten meine Angaben durchaus bestätigen: sie fanden in den salzsäurehaltigen Filtraten aus 200 cbcm. Harn 0,0386 bis 0,0468 gr. durch die Silbermethode fällbare Harnsäure, während Schwanert im Maximum nur 0,019 gr. gefunden hatte³⁾. Ebenso konnte Hofmann bestätigen, dass es Harne giebt, welche mit Salzsäure allein gar keine Fällung geben, wohl aber sich durch die Silbermethode als harnsäurehaltig erweisen. Maly hat sich weiterhin eingehend mit der Natur der Doppelverbindungen beschäftigt, welche bei dem Aufeinanderwirken von Harnsäure in Ammoniak gelöst, Silberlösung und einem Alkalisalz resp. Erdalkali entstehen. Aus seinen Untersuchungen geht hervor, dass von einem constanten Verhältniss zwischen Harnsäure und Silber in denselben nicht die Rede ist. Schon bei Gegenwart von Ammoniak und nur einem Metallsalz (ausser Silber) können complicirte Verbindungen entstehen: so entstand bei Gegenwart von Kaliumsalzen die Verbindung:



also eine sehr silberreiche Verbindung. Es kann ferner Ammoniak in die Verbindung selbst eintreten. Erwägt man nun, dass in dem Harnfiltrat nach Fällung mit Magnesiamischung Ammoniak, Kalium, Natrium und Magnesium vorhanden sind, so ist es einleuchtend, dass ein constantes Verhältniss zwischen Harnsäure und Silber von vorneherein höchst unwahrscheinlich ist.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. V, S. 316, und Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 163, S. 153.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. VI, S. 201.

³⁾ Eine weitere Bestätigung findet sich in der Dissertation von Kussmanoff, Dorpat 1885.

Angesichts dieser Thatsachen macht eine Anzahl neuerer Arbeiten über die Bestimmung der Harnsäure einen in der That etwas befremdlichen Eindruck, vor Allem die Abhandlung von John B. Haykraft «eine neue Methode für die quantitative Bestimmung der Harnsäure» in der Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 25 (1886), S. 165.


Es wäre eine überflüssige Mühe, auf die zahlreichen Absonderlichkeiten dieser Abhandlung einzugehen, welche für jeden Sachverständigen auf der Hand liegen, ich will mich darauf beschränken, einige irrige Angaben des Autors, die sich auf meine Abhandlungen beziehen, richtig zu stellen.

Haykraft beginnt seine Abhandlung:

«Als ich vor Kurzem einige Untersuchungen über den Stoffwechsel der Eiweissstoffe ausführte, haben die unbefriedigenden Methoden für die Bestimmung der Harnsäure mich entmuthigt, und ich nahm mir vor, eine neue Methode aufzufinden, die womöglich genau und leicht anwendbar sein sollte.

Auf Heintz's Methode kann man sich nicht verlassen und sie ist nicht anwendbar, wenn nur wenig Harnsäure im Harn vorhanden ist. Salkowski's Modification ist viel zuverlässiger, aber zu umständlich und nicht frei von anderen Einwendungen. Dasselbe kann man von einer ähnlichen Methode sagen, die Fokker eingeführt hat.»

Haykraft sagt leider nicht, wie er zu der Ueberzeugung gekommen ist, dass man sich auf die Heintz'sche Methode nicht verlassen kann; ich weiss keinen anderen Weg, dazu zu gelangen, als den der Silberfällung, den er sich weiter unten selbst zuschreibt. Was die Erwähnung meines Verfahrens betrifft, so kann darunter nichts Anderes gemeint sein, als die nachträgliche Fällung der gelöst gebliebenen Harnsäure nach dem Silberverfahren, das Haykraft nachweislich gekannt hat, da er meine zweite Abhandlung über diesen Gegenstand im Pflüger'schen Archiv citirt und sich wiederholt auf dieselbe bezieht¹⁾.

 ¹⁾ Die Erwähnung von Fokker in diesem Zusammenhang ist unverständlich; Fokker hat empfohlen, die Harnsäure als Ammonsalz zu fällen.

Unbegreiflich bleibt es, wie Haykraft, trotzdem er meine Abhandlung kennt, einige Zeilen weiter unten schreiben kann:

«Einige rohe Methoden wurden erdacht, aber bald wieder, ihrer Ungenauigkeit wegen, bei Seite gelegt. Ein Versuch, die Harnsäure als Silbersalz niederzuschlagen, gelang besser.»

Unbegreiflich in mehrfacher Beziehung. Einmal schreibt Haykraft sich ohne Bedenken die Beobachtung zu, dass man die Harnsäure in Form einer Silberverbindung fällen kann, trotzdem er wissen muss, dass die Beobachtung von mir herrührt, andererseits betrachtet er den Niederschlag als harnsaures Silber, wiewohl Maly darauf hingewiesen hat, dass harnsaures Silber nicht existirt, dass es sich vielmehr stets um Doppelverbindungen handelt.

Meine Beobachtungen über den Magnesiumgehalt des Silberniederschlags erklärt er durch nachträglich mit dem Silberniederschlag ausgeschiedene phosphorsaure Ammonmagnesia. Allein seine Erklärung zeigt nur, dass er meine Abhandlung nicht genau genug gelesen hat. Die mechanisch beigemischte phosphorsaure Ammonmagnesia habe ich natürlich berücksichtigt. Es heisst in der mehrfach citirten Abhandlung (Pflüger's Archiv, Bd. V) Seite 219 unten:

«Die Analyse des Niederschlages bietet deshalb besondere Schwierigkeiten, weil derselbe sich nicht unzersetzt trocknen lässt.

Ich habe zunächst zu ermitteln gesucht, ob das Silber und die Magnesia in dem Niederschlag in einem einfachen Aequivalentverhältniss zu einander stehen, und zu dem Zweck eine beliebige Quantität desselben, sorgfältig ausgewaschen, getrocknet, gegläht, in Salpetersäure gelöst, das Silber als Chlorsilber bestimmt, dann das Filtrat stark ammoniakalisch gemacht, 24 Stunden zur Ausscheidung etwa vorhandener phosphorsaurer Ammonmagnesia stehen gelassen¹⁾, ev. filtrirt, mit phosphorsaurem Natron gefällt.

¹⁾ Im Original nicht gesperrt.

(Wie oben angegeben, scheidet sich leicht noch nachträglich etwas phosphorsaure Ammonmagnesia aus, welche sich mechanisch dem Silberniederschlag beimischt, dann in Salpetersäure löst und auf Ammonzusatz wieder ausfällt. Würde man sie nicht berücksichtigen, so müsste die Magnesiamischung natürlich zu hoch ausfallen.)»

Ich bin also auch im Jahre 1872 kein so schlechter Beobachter gewesen, wie Haykraft ohne Weiteres annimmt. Hätte er nur einen Versuch darüber angestellt, so würde er sich leicht von der Unrichtigkeit seiner Annahme haben überzeugen können.

Zum Beleg für die Genauigkeit seiner Methode, betreffs deren Einzelheiten ich wohl auf das Original verweisen kann — im Wesentlichen besteht sie in der Fällung des mit doppeltkohlensaurem Natron und Ammon versetzten Harns mit Silberlösung und Bestimmung des Silbers in dem Niederschlag nach Volhard —, führt Haykraft 3 Bestimmungen an mit einer bekannten Menge Harnsäure als harnsaurer Natron im Gemisch mit Chlornatrium, Magnesiumsulfat und Natriumphosphat, andererseits 3 Versuche mit Harn von vorher ermitteltem Harnsäuregehalt, welchem eine bekannte Quantität Harnsäure zugesetzt war. In beiden Fällen wurde die in Anwendung gezogene Quantität Harnsäure bis auf einen sehr geringen Rest nach seinem Verfahren wieder gefunden.

Was die Erklärung dieser Resultate betrifft, die von den meinigen durchaus abweichen, so kommt dabei 1. in Betracht, dass 25 ccm. Harn viel zu wenig sind, um zuverlässige Resultate geben zu können, 2. aber der Umstand, dass Haykraft beim Titiren ohne Zweifel weniger Silber gefunden hat, als in den Niederschlägen vorhanden war. Nach der Art, wie er seine Niederschläge ausgewaschen hat, mussten sie ohne Zweifel noch Chloride enthalten.

Haykraft sagt l. c. S. 167: «Dieser Niederschlag wird auf dem Asbestfilter gesammelt und sorgfältig gewaschen, bis das ablaufende Wasser mit Chlornatrium geprüft, keine Reaction auf Silber mehr giebt.»

Sehen wir im Augenblick von dem nicht vorwurfsfreien Verfahren zur Prüfung auf Silber im Filtrat ab, so geht Haykraft von der Annahme aus, dass das Waschwasser, wenn es kein Silber mehr enthält, auch frei ist von Chloriden (beide sind natürlich im Filtrat und Waschwasser neben einander vorhanden und können es sein, da dieselben ja ammoniakalisch sind!). Diese Annahme ist durchaus irrig, vielmehr enthält das Waschwasser stets noch Chloride, wenn der Silberüberschuss schon völlig fortgewaschen ist. Das ist ganz selbstverständlich, da die Quantität der Chloride so sehr viel grösser ist, wie die des Silberüberschusses. In meiner Abhandlung in Pflüger's Archiv, Bd. V, habe ich hierauf bereits hingewiesen; es heisst S. 213: «Das überschüssige Silber wäscht sich natürlich weit schneller fort, als das in weit grösserem Ueberschuss vorhandene Chlornatrium.»

Haykraft's Niederschläge enthielten ohne Zweifel noch Chloride; löste er sie in Salpetersäure, so musste sich Chlorsilber bilden, welches der Bestimmung nach Volhard entging. Seine Silberbestimmung fiel also zu niedrig aus und gab in Folge dessen für die Harnsäure Werthe, die besser mit der Voraussetzung Haykraft's übereinstimmten, als richtige Bestimmungen es gethan hätten.

Meinen Befund der Inconstanz des Verhältnisses zwischen Harnsäure und Silber in dem Niederschlag erklärt Haykraft durch die Annahme einer partiellen Oxydation der Harnsäure unter Bildung von metallischem Silber. Er übersieht aber dabei, dass ich l. c. (Pflüger's Archiv) S. 213 ausdrücklich gesagt habe: «eine Reduction des Silbers auf Kosten der Harnsäure findet nicht statt», d. h. bei Verwendung von Magnesiamischung, während die ohne Anwendung von Magnesiumsalzen erhaltenen Niederschläge weniger haltbar sind. Die grössere Haltbarkeit der magnesiumhaltigen Niederschläge war ja für mich mit ein Grund, gerade diese Doppelverbindungen zur Isolirung der Harnsäure zu wählen.

Vollends unverständlich ist der Satz von Haykraft gegen Schluss der Abhandlung:

«Bei Salkowski's Untersuchungen wurde die Reduction des Silbers ganz übersehen (er redet von einer schwarzen Farbe des Niederschlages).»

Wie man von einer schwarzen Farbe des Niederschlages sprechen und dabei doch die Reduction übersehen soll, ist mir unbegreiflich. Oder will Haykraft etwa glauben machen, dass ich die Harnsäure-Silber-Magnesium-Verbindung für an sich schwarz gehalten habe? Wenn das seine Absicht war, hat er von der Urtheilsfähigkeit deutscher Leser denn doch einen zu geringen Begriff. Uebrigens habe ich nirgend gesagt, dass die Silberniederschläge schwarz sind, sondern dass sie sich in Folge von Reduction allmählig schwärzen, am wenigsten bezw. nicht merklich während des Versuches, die Magnesiumverbindung.

Diese Haykraft'sche Methode hat nun Herrmann¹⁾ unter Anbringung von einigen unerheblichen Modificationen nachgeprüft. Herrmann erleichtert sich seinen Standpunkt dadurch, dass er meine Angaben über die Bestimmung der Harnsäure nach dem Silberverfahren und die Zusammensetzung des dabei erhaltenen Niederschlages überhaupt nicht erwähnt resp. nicht kennt. Herrmann hat 19 vergleichende Bestimmungen durch Titiren des Silbers einerseits und Bestimmung der Harnsäure nach der von Ludwig modificirten Methode andererseits angestellt. Er findet im Durchschnitt nach der Silbermethode 7,9% Harnsäure zu viel, es kommt doch aber auch ein fehlerhaftes Plus von 14,7% vor (No. 16).

Ueber die Ursache des constanten Plus an Harnsäure äussert sich Herrmann nach Ausschliessung anderer Gründe folgendermassen: «Es wäre also anzunehmen, dass durch die ammoniakalische Silberlösung ausser der Harnsäure noch andere Substanzen, z. B. die Xanthinkörper, gefällt werden.»

Diese Erklärung ist meiner Ansicht nach unzulässig, da die Quantität der Xanthinkörper im Harn viel zu gering ist, um ein Plus von 7,9% zu erklären. Ich habe für das Plus

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XII, S. 496.

nur die Erklärung, dass der Niederschlag eben mehr Silber enthält als 108 Silber auf 168 Harnsäure. Der Grund, warum das Plus nicht grösser ausgefallen ist, liegt meiner Ansicht nach wiederum darin, dass auch Herrmann den Silberniederschlag nicht genügend ausgewaschen hat. Herrmann hat nämlich auch nur so lange gewaschen, bis das Filtrat silberfrei war: «den Harnsäureniederschlag hat man mit schwach ammoniakhaltigem Wasser silberfrei zu waschen.»

Dieses genügt aber keineswegs, denn in diesem Zeitpunkt enthält das Waschwasser immer noch Chloride, wie man sich leicht überzeugen kann, wenn man dasselbe mit Salpetersäure ansäuert und mit Silbernitrat versetzt. Auch in seinen Versuchen hat sich ein gewisser Antheil des Silbers der Titrirung entzogen — ein geringerer als in Haykraft's Versuchen — und dies ist der Grund, warum der Fehler in Bezug auf die Quantität der Harnsäure nicht noch grösser ausgefallen ist.

In Anbetracht des Umstandes, dass seit meiner Abhandlung im Pflüger'schen Archiv die Methode der Silberbestimmung eine so ausserordentliche Verbesserung durch Volhard erfahren hat, schien es mir wünschenswerth, meine älteren Versuche, wenn ich auch keinen Grund hatte, an ihrer Richtigkeit zu zweifeln, durch neue zu controlliren, um so mehr, als die Möglichkeit, dass die nach Zusatz von doppeltkohlensaurem Natron zum Harn entstehenden Silberniederschläge sich anders verhalten, nicht ganz ausgeschlossen war.

Herr Professor Jolin hat sich im vergangenen Winterhalbjahr im chemischen Laboratorium des pathol. Instituts auf meinen Wunsch dieser Mühe unterzogen und mir seine Resultate zur Benutzung überlassen. Da es sich für uns nicht allein um die Nachprüfung der Haykraft'schen und Herrmann'schen Methode, sondern auch um die Nachprüfung meiner ursprünglichen Angabe handelte, so sind die Versuche nicht alle nach der Vorschrift dieser Autoren angestellt, sondern auch mit verschiedener Modificationen. Eine in fast allen Fällen angewendete Abweichung besteht darin, dass zur Bestimmung der Harnsäure nicht 50 cbcm. Harn angewendet

wurden, sondern — zur Erreichung grösserer Genauigkeit — 100 bis 250 ccm. Es bedarf keiner Rechtfertigung, dass zur Bestimmung der Harnsäure das von mir angegebene Verfahren angewendet wurde und nicht die Ludwig'sche Modification. Da Ludwig selbst mein Verfahren zur Vergleichung mit dem seinigen benutzt hat, kann die Benutzung desselben keinem Bedenken unterliegen. Die Ausführung geschah im Allgemeinen nach dem in dem Lehrbuch von Leube und mir S. 96 angegebenen Verfahren, der Silberniederschlag wurde vom Filter abgespritzt, was sich bei einiger Uebung recht gut ausführen lässt (so sind auch alle gelegentlich publicirten Harnsäurebestimmungen aus dem Laboratorium des pathol. Instituts ausgeführt), sonstige Einzelheiten finden sich in den Versuchsprotocollen notirt. Für die der Wägung entgangene Harnsäure ist eine Correctur angebracht und zwar indem Filtrat + Waschwasser gemessen und auf je 10 ccm. derselben 0,0048 gr. Harnsäure addirt sind, nur in Versuch No. 1^b ist die Messung versäumt worden. Ob diese Correctur für das Waschwasser nicht etwas zu hoch ist, mag dahingestellt bleiben, jedenfalls wollten wir dem Vorwurf entgehen, zu kleine Werthe für die Harnsäure gefunden zu haben.

Zu allen Versuchen diente eine Lösung von Rhodan-ammonium, von der 1 ccm. 0,004506 gr. Ag, somit unter der Voraussetzung, dass der Niederschlag auf 1 Mol. Harnsäure 1 Atom Silber enthält, 0,007 gr. Harnsäure entsprach.

Ich lasse nunmehr die Versuche von Herrn Collegen Jolin folgen.

Harn No. 1. Spec. Gew. 1010.

- a) 200 ccm. Harn, 25 ccm. Magnesiamischung, 10 ccm. 3procentige Lösung von AgNO_3 . Niederschlag abfiltrirt, gewaschen, zersetzt. Harnsäure = 0,0556 = 0,0278 in 100 ccm.
- b) 200 ccm. Harn, 100 ccm verdünnte Magnesiamischung, vom Filtrat (durch trocknes Filter) 200 ccm. Harnsäure (ohne Correctur) 0,0349 = 0,0524 für 200 = 0,2062 in 100 ccm.

Mittel für 100 ccm.: 0,0270 Harnsäure.

- c) 200 ccm. Harn wie bei a behandelt, dann der Niederschlag in heisser Salpetersäure gelöst. Die Lösung, etwas getrübt durch Chlorsilber, erforderte 7,6 ccm. Rhodanlösung = 0,0512 Harnsäure.

Harn No. 2. Spec. Gew. 1014.

- a) 250 cbcm. Harn mit Magnesiamischung auf 300 cbcm., vom Filtrat 240 cbcm. = 200 Harn. Harnsäure 0,0648 = 0,0324 in 100 cbcm.
- b) 250 cbcm. wie in a behandelt. Niederschlag beim Auswaschen geschwärzt. Beim Auflösen in Salpetersäure blieb viel Chlorsilber ungelöst. Die Lösung erforderte 13,4 cbcm. Rhodanlösung = 0,0938 gr. Harnsäure = 0,0469 in 100 cbcm.
- c) 200 cbcm. Harn mit 50 cbcm. einer klaren Mischung von Magnesiamischung und Silbernitrat gefällt, ausgewaschen, in kalter Salpetersäure gelöst, wobei viel AgCl zurückbleibt. Die Lösung erfordert 13,2 cbcm. Rhodanlösung = 0,0924 gr. Harnsäure = 0,0462 in 100 cbcm.

Mittel von b und c für 100 cbcm: 0,0466.

Harn No. 3. Spec. Gew. 1,0145.

- a) 300¹⁾ Harn, 30 Magnesiamischung, 30 Wasser durch trocknes Filter, vom Filtrat 300 = 250 Harn, mit Silberlösung gefällt. Harnsäure = 0,1113 gr. = 0,0445 in 100 cbcm.
- b) 250 Harn, 25 cbcm. Magnesiamischung, 10 cbcm. Ag-Lösung, 10 NH₃, 5 Wasser zugleich zugesetzt, Niederschlag ausgewaschen und zersetzt. Harnsäure = 0,1108 gr. = 0,0443 in 100.
- c) 250 cbcm. Harn wie in b behandelt. Harnsäure = 0,1097 gr. = 0,0439.

Mittel aus a, b und c: 0,0442 in 100.

- d) 250 cbcm. wie in b behandelt. Die Lösung in Salpetersäure erfordert 20,3 cbcm. = 0,1421 gr. Harnsäure = 0,0568 in 100.
- e) 250 Harn wie in d behandelt. Die Lösung erfordert 21 cbcm. = 0,147 gr. Harnsäure = 0,0588 in 100.

Mittel aus d und e für 100: 0,0578.

Harn No. 4. Spec. Gew. 1,0185.

- a) 200 Harn mit Gemisch von Magnesiamischung, Silbernitrat und Ammoniak. Harnsäure = 0,1557 gr. = 0,0779 in 100.
- b) 200 cbcm. ebenso behandelt. Die Lösung des Niederschlages in Salpetersäure erfordert 23 cbcm. = 0,1610 Harnsäure = 0,0805 in 100.

Harn No. 5. Spec. Gew. 1024.

- a) 100 Harn mit gleichem Volum Wasser verdünnt, dazu klare Mischung Magnesiamischung, 10 Silberlösung, 5 NH₃. Harnsäure = 0,0751.
- b) 100 Harn ebenso behandelt wie bei a. Harnsäure = 0,0714.

Mittel von a und b für 100 cbcm.: 0,0733.

¹⁾ Bedeutet hier und im Folgenden stets cbcm., nicht gr.

- c) 100 Harn mit Wasser auf 200, dazu 25 cbcm. Magnesiamischung, filtrirt, vom Filtrat 200 cbcm. mit Silberlösung gefällt etc. Silber-niederschlag erfordert 12,1 cbcm. = 0,0953 Harnsäure für 100 cbcm.
- d) Wiederholung von c. Silberniederschlag erfordert 11,1 cbcm. = 0,0874 Harnsäure.

Mittel von c und d: **0,0914** in 100.

Harn No. 6. Spec. Gew. 1,0225.

- a) 150 cbcm. + 50 Wasser. Harnsäure 0,0436 = 0,0291 in 100 cbcm.
- b) Bestimmung genau nach Haykraft und Herrmann in 100 cbcm. Silberniederschlag erfordert 6,2 cbcm. = 0,0455 Harnsäure.
- c) Ebenso wie b in 50 cbcm. Rhodankalium gebraucht 3,4 cbcm. = 0,0476 Harnsäure in 100.
- d) Wiederholung von c. Rhodanlösung erfordert 3,85 cbcm. = 0,0469 Harnsäure in 100.

Mittel aus den 3 Bestimmungen nach Haykraft und Herrmann: **0,0467** für 100.

Harn No. 7. Spec. Gew. 1017.

- a) 250 cbcm. mit Magnesiamischung zu 300, vom Filtrat 240 cbcm. = 200 Harn. Harnsäure darin 0,0638 = 0,0319 in 100 cbcm.
- b) Ebenso wie a. Harnsäure 0,0612 = 0,0306 in 100 cbcm.

Mittel aus a und b: **0,0313** in 100.

- c) In 100 cbcm. genau nach Herrmann. Ag-Niederschlag erfordert 6,5 cbcm. = 0,0435 Harnsäure.
- d) Wiederholung von c; erfordert 5,95 cbcm. = 0,0419 Harnsäure.

Mittel aus c und d: **0,0427** in 100.

Harn No. 8. Spec. Gew. 1026.

- a) 50 Harn, 50 Wasser mit Magnesiamischung und Silberlösung gleichzeitig versetzt. Harnsäure 0,0408.
- b) 50 Harn ebenso behandelt. Der Ag-Niederschlag erfordert 7,1 cbcm. Rhodanlösung = 0,0504 Harnsäure.
- c) Wiederholung von b; 7,2 cbcm. Rhodanlösung = 0,0511 Harnsäure.

Mittel von b und c: **0,0508** Harnsäure in 100.

Ich schliesse hieran noch einige von mir ausgeführte Versuche.

Harn No. 9. Spec. Gew. 1014.

- a) 200 Harn mit Magnesiamischung auf 300, vom Filtrat 200 cbcm. Harnsäure 0,0488 = 0,0366 in 100 cbcm.
- b) Wiederholung von a; 0,0464 Harnsäure = 0,0348 in 100.
- c) 100 Harn nach Haykraft-Herrmann. Rhodanlösung gebraucht 7,0 cbcm. = 0,049 Harnsäure.

Harn No. 10. Spec. Gew. 1015.

- a) 200 Harn mit Magnesiummischung auf 300, vom Filtrat 200 cbcm.
Harnsäure = 0,0528 = 0,0396 in 100 cbcm.
- b) 200 Harn ebenso, Ag-Niederschlag titriert; gebraucht 10,1 cbcm. =
0,0530 Harnsäure in 100 cbcm.

Harn No. 11. Spec. Gew. 1014.

- a) 200 cbcm. Harn mit Magnesiummischung auf 300, filtriert, vom Filtrat
200. Harnsäure 0,0449 = 0,0336 für 100 cbcm.
- b) 200 cbcm. ebenso behandelt, Ag-Niederschlag titriert; gebraucht
8,5 cbcm. = 0,0431 Harnsäure für 100 cbcm.
- c) 100 cbcm. nach Haykraft-Herrmann; gebraucht 6,5 cbcm. =
0,0445 für 100 cbcm.

Die erhaltenen Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Alle Zahlen sind auf 100 cbcm. Harn umgerechnet, wo mehrere Bestimmungen vorlagen, nur die Mittelzahlen angeführt. Die Bezeichnung «Mg» bedeutet: Silberniederschlag nach dem Magnesiumverfahren, die Bezeichnung «Na» nach Zusatz von Natriumbicarbonat hergestellt. J = Jolin, S = Salkowski.

Nummer des Harns.	Harnsäure.		Art des Verfahrens.	Beobachter.	Differenz von a und b.	Fehler- haftes Plus von b in %
	a) Direct er- halten.	b) Aus Ag-Nieder- schlag berechnet.				
1	0,0270	0,0250	Mg	J	- 0,0020	—
2	0,0324	0,0466	Mg	J	+ 0,0142	43,8
3	0,0442	0,0578	Mg	J	+ 0,0136	30,9
4	0,0779	0,0805	Mg	J	+ 0,0026	3,4
5	0,0733	0,0914	Mg	J	+ 0,0181	24,7
8	0,0418	0,0508	Mg	J	+ 0,0090	17,7
10	0,0396	0,0530	Mg	S	0,0134	33,8
11	0,0336	0,0431	Mg	S	0,0095	28,3
6	0,0291	0,0467	Na	J	0,0176	60,4
7	0,0319	0,0427	Na	J	0,0108	33,9
9	0,0357	0,0490	Na	S	0,0133	37,5
10	0,0396	0,0514	Na	S	0,0118	29,5
11	0,0336	0,0462	Na	S	0,0126	34,8

Mit 2 Ausnahmen hat sich somit durch die Berechnung der Harnsäure aus dem Silber unter der von Haykraft und

Herrmann gemachten Annahme, dass Harnsäure und Silber in dem Niederschlag in dem Verhältniss von 168 : 108 stehen, ein bedeutender Ueberschuss ergeben gegenüber der directen Bestimmung. Die Resultate stehen also mit denen von Haykraft und Herrmann in vollständigem Widerspruch.

Dagegen stehen sie in vollständigem Einklang mit der schon vor 17 Jahren von mir gemachten Angabe, dass der Silbergehalt dieses Niederschlages ein wechselnder ist, sich jedoch am meisten dem Verhältniss von 3 Mol. Harnsäure auf 4 Atome Silber nähert. Meine früheren Angaben haben sich somit lediglich bestätigt. Die Versuchsergebnisse zeigen aber weiterhin noch, dass dies nicht allein für den Magnesium-Niederschlag gilt, sondern auch für den ohne Magnesiumsalz, dagegen unter Zuhülfenahme von Natriumbicarbonat erhaltenen.

Ich halte es für nicht ganz ausgeschlossen, dass es unter Einhaltung bestimmter Bedingungen gelingen könnte, regelmässig einen Niederschlag zu erhalten, welcher auf 3 Mol. Harnsäure 4 Atome Silber enthält, etwa entsprechend einer Verbindung von der Formel $C_{15}H_6Ag_4MgN_{12}O_9$, bis jetzt lässt sich dieses aber nicht erweisen, und damit fällt auch jede darauf gerichtete Methode, welche an die Stelle der Isolirung der Harnsäure die Ermittlung des Silbergehaltes setzt, es sei denn für ganz specielle Fälle, in denen eine grobe Annäherung genügt und auch ein ev. nicht unerheblicher Fehler nicht in Betracht kommt. In diesem Falle würde man zur Berechnung der Harnsäure aus dem Silbergehalt das mit Wahrscheinlichkeit für die Mehrzahl der Fälle ermittelte Verhältniss einzusetzen, das gefundene Silber somit mit $\frac{3 \times 168}{4 \times 108} = 1,167$ zu multipliciren haben¹⁾.

Auf die Angaben von Haykraft resp. Herrmann hat nun weiterhin Czapek²⁾ eine massanalytische Bestimmung

¹⁾ Nach Haykraft u. Herrmann würde dieser Factor $\frac{168}{108} = 1,556$ sein.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XIII, S. 502.

begründet, deren Princip ausserordentlich naheliegend und die ich schon in meiner ersten Abhandlung in Virchow's Archiv als möglich hingestellt habe. Der betreffende Passus ist oben (S. 32 u. 33) bereits wörtlich zum Abdruck gelangt. Da die Voraussetzung von Czapek nicht richtig ist, so kann die Methode für den Harn keine richtigen Resultate ergeben, um so weniger, als bei diesem Verfahren noch eine Schwierigkeit in Betracht kommt. Es ereignet sich nämlich sehr leicht, dass der Silberniederschlag von vorneherein etwas Chlorsilber beigemischt enthält, auch wenn man auf diesen Punkt achtet, wie Czapek es gethan hat. Herr Professor Jolin fand sehr häufig, wenn er den Silberniederschlag nach gründlichem Auswaschen mit Salpetersäure behandelte, das Filter gründlich auswusch und veraschte, die Asche in erheblichem Grade silberhaltig (ein Theil des Chlorsilbers war natürlich beim Veraschen zu Silber reducirt). Man kann auch oft beobachten, dass die Lösung des noch so gründlich ausgewaschenen Silberniederschlags in Salpetersäure doch etwas trüb ist, augenscheinlich in Folge einer gewissen dem Niederschlag von vorneherein beigemischten Quantität Chlorsilber. Die Harnsäure wird dadurch natürlich leicht zu hoch gefunden. Doch will ich gern glauben, dass dieser Fehler in Czapek's Versuchen vermieden worden ist.

Es ist nun sehr bemerkenswerth, dass in der Versuchsreihe von Czapek die Harnsäure stets und oft ganz erheblich, bis zu 29,6%, zu hoch gefunden worden ist gegenüber der directen Bestimmung, eine Thatsache, die sich mit der Annahme von 1 Atom Silber in dem Harnsäuresilberniederschlag nicht vereinigen lässt, wenn auch zwei Controllversuche mit Harnsäure selbst dieser Annahme günstig sind. Auch Czapek gedenkt der Möglichkeit, dass der Niederschlag in der That mehr als 1 Atom Silber auf 1 Mol. Harnsäure enthalte, er verwirft sie aber nach seinen Erfahrungen an reiner Harnsäure, die meiner Ansicht nach nicht nothwendig für den Harn beweisend sind, und nimmt andere noch unbekannt Silberverbindungen in dem Niederschlage an. Czapek kommt dem wahren Sachverhalt augenscheinlich sehr nahe und ich möchte beinahe annehmen, dass er Bedenken getragen haben

würde, trotz des Ausfalls seiner Versuche in dem Niederschlag 1 Atom Silber auf 1 Mol. Harnsäure anzunehmen, wenn er meine Abhandlung im Pflüger'schen Archiv gelesen hätte; es ist auffallend, dass Czapek dieselbe übersehen hat, da sie bei Haykraft wiederholt citirt ist.

Nach alledem muss ich die Methoden von Haykraft, Herrmann und Czapek für unanwendbar erklären.

Schliesslich noch ein Wort über die Benennung der Silbermethode.

Es ist vielfach nach dem Vorgange der Schüler E. Ludwig's üblich geworden, die Modification meiner Methode, welche E. Ludwig beschrieben hat, als die Ludwig'sche zu bezeichnen; so sagen Horbaczewski und Canera z. B.: «zur Bestimmung der Harnsäure diene die ausgezeichnete Ludwig'sche Methode.» Ebenso sprechen Herrmann und Czapek nur von der Ludwig'schen Methode. Ich kann mich damit nicht einverstanden erklären: ich habe in den beiden vielfach im Vorstehenden citirten Arbeiten mein Verfahren in allen Einzelheiten so genau besprochen, dass jeder einigermaßen Sachverständige im Stande war, danach zu arbeiten, und ich darf diese von mir aufgefundene Methode mit Fug und Recht mit meinem Namen bezeichnen. Etwa 10 Jahre später hat dann E. Ludwig¹⁾, zunächst in einer vorläufigen Mittheilung, mein Verfahren in einigen Punkten modificirt, später²⁾ diese Abweichungen ausführlich begründet. Die Modificationen, welche Ludwig angegeben hat, sind folgende: 1. statt die Harnsäure zuerst mit Salzsäure auszufällen und nur den gelöst bleibenden Antheil mit Silberlösung, fällt Ludwig die gesammte Harnsäure mit Silberlösung; 2. statt den Niederschlag von Ammonmagnesiumphosphat abzufiltriren und das Filtrat mit Silberlösung zu fällen, fällt Ludwig mit Silberlösung, ohne zu filtriren; 3. er zersetzt den Niederschlag nicht, wie ich, mit Schwefelwasserstoff, sondern mit Schwefelkalium oder Schwefelnatrium; 4. er filtrirt die aus-

¹⁾ Anzeiger der k. Akad. d. Wiss. zu Wien, Math.-nat. Klasse, 18. Jahrg. (1881), S. 92.

²⁾ Wien. med. Jahrb., 1884, S. 597.

geschiedene Harnsäure nicht, wie ich, durch Papier ab, sondern durch Glaswolle.

Es fragt sich nun, ob diese Modificationen so wesentlich sind, dass meine ursprünglichen Angaben dagegen in den Schatten treten. Das kann ich nicht zugeben. Am wesentlichsten ist noch die directe Fällung mit Silberlösung an Stelle der nachträglichen; ich habe aber dieses Verfahren auch schon 1872 erwähnt nebst den Fehlern, welche möglicherweise dabei entstehen können, auch eine Harnsäurebestimmung angeführt (No. 29 in Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 221), welche so ausgeführt ist. Seitdem habe ich, so oft es mir oblag, Harnsäurebestimmungen auszuführen, wohl stets, der grösseren Einfachheit wegen, diese Abweichung angewendet, ohne es allerdings für nothwendig zu halten, diese Abweichung zu beschreiben. Die Beschreibung erfolgte erst in dem von Leube und mir herausgegebenen, 1882 erschienenen Buche über den Harn, also ein Jahr später, als in der vorläufigen Mittheilung von Ludwig. Die 3 principiellen Punkte hat Ludwig von mir übernommen, nämlich: 1. die Fällung der Harnsäure als Silberdoppelsalz; 2. die Einführung grösserer Mengen von Magnesiumsalzen, damit sich die Magnesiumdoppelverbindungen bilden; 3. die Zersetzung dieses Niederschlages durch Schwefelwasserstoff. Ob man den Magnesiumphosphatniederschlag zuerst abfiltrirt oder nicht, durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelnatrium zersetzt, durch Papier oder Glaswolle filtrirt — das scheinen mir doch keine sehr wesentliche Unterschiede zu sein, jedenfalls nicht so wesentliche, um mich von dem Antheil an dieser modificirten Methode ganz auszuschliessen. Ludwig selbst wird mir als Vorgänger auch durchaus gerecht, wie ich nicht versäumen will, ausdrücklich anzuerkennen¹⁾.

Nun könnte man mir einwenden, dass die Bezeichnung einer Methode nach einem Autor nur den Zweck hat, in einer kurzen und keinem Zweifel Raum gebenden Weise auszudrücken,

¹⁾ Irrthümlicherweise citirt Ludwig in seiner ausführlichen Abhandlung als Ort meiner zweiten Arbeit «Pflüger's Archiv, Bd. 27»; es muss statt dessen heissen: «Bd. 5».

welches Verfahren ein Untersucher in einem speciellen Falle gebraucht hat. Dass dieses der Hauptzweck ist, gebe ich gern zu, allein man kann es mir nicht verdenken, wenn ich es als ungerecht empfinde, dass die von mir gefundene und nur wenig modificirte, meinetwegen auch verbesserte¹⁾, Methode nun ausschliesslich unter dem Namen eines Andern geht. Zudem hat das auch einen positiven Nachtheil zur Folge, den nämlich, dass die jüngere Generation, wie die Arbeiten von Herrmann und Czapek zeigen, von meiner bezüglichen Arbeit überhaupt nichts mehr weiss. Dass dieses in dem angegebenen Fall für die Sache förderlich gewesen ist, wird schwerlich Jemand behaupten wollen. Wenn man die von Ludwig modificirte Methode kurz bezeichnen will, warum nennt man sie nicht die Salkowski-Ludwig'sche? Das ist der Sachlage nach doch gewiss kein unbilliges Verlangen von mir!

Nachtrag. Nachträglich habe ich noch einige Versuche ausgeführt, bei welchen in einer und derselben Quantität Silberniederschlag gleichzeitig die Harnsäure und der Silbergehalt bestimmt wurde.

Das eingeschlagene Verfahren war folgendes:

200 cbcm. Harn wurden mit 100 cbcm. Magnesia-mischung versetzt, filtrirt, vom Filtrat 200 cbcm. mit Silberlösung gefällt, so lange gewaschen, bis jede Spur von Silber aus dem Filtrat verschwunden war und das Waschwasser mit $\text{NO}_3\text{H} + \text{AgNO}_3$ nur leichte Trübung zeigte, der Niederschlag dann, wie gewöhnlich, auf Harnsäure verarbeitet. Das auf dem Filter bleibende Schwefelsilber wurde so lange mit heissem Wasser nachgewaschen, bis jede Spur von Chloriden

¹⁾ In eine sachliche Erörterung über die etwaigen Vorzüge der Ludwig'schen Modification vor meiner ursprünglichen Methode beabsichtige ich hier nicht einzutreten, da ich nicht Richter in der eigenen Sache sein will, auch nicht ausreichende Erfahrungen über die Modification von Ludwig besitze, indessen will ich damit nicht zurückhalten, dass die gleichzeitige Fällung mit Magnesia-mischung und Silberlösung in der That eine Verbesserung zu sein scheint; mit der Anwendung von Schwefelnatrium statt Schwefelwasserstoff habe ich mich dagegen nicht befreunden können.

im Waschwasser verschwunden war, dann das Filter getrocknet und verascht, die Asche in Salpetersäure gelöst und die Lösung mit Rhodanammonlösung titirt. Der Vorzug dieses Verfahrens liegt darin, dass durch dasselbe jeder Einwurf beseitigt ist, welcher aus einer etwaigen Ungenauigkeit beim Messen gegen die Vergleichung von Harnsäure und Silber aus verschiedenen Quantitäten Harn abgeleitet werden könnte. In zwei Versuchen wurde erhalten:

1. Harnsäure direct gefällt: 0,0757 gr. Rhodanlösung gebraucht: 13,4 cbcm., daraus Harnsäure berechnet: 0,0938 gr., somit fehlerhaftes Plus: 0,0181 gr. = 23,9‰.
2. Harnsäure direct gefällt: 0,0566 gr. Rhodanlösung gebraucht: 10,8 cbcm. = 0,0756 gr. Fehlerhaftes Plus: 0,0191 gr. = 33,7‰.

Das Aequivalentverhältniss zwischen Harnsäure und Silber berechnet sich aus Versuch I = 3 : 3,66, aus II = 3 : 3,99. Auch diese Bestimmungen bestätigen also lediglich meine früheren Angaben. — Uebrigens ist, wie ich erst nachträglich sehe, auch Gossage zu dem Resultat gelangt, dass das Haykraft'sche Verfahren nicht brauchbar sei (Ber. d. d. chem. Ges., 1888, Referatband, S. 857).
