

Die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harne.

Von

John Berry Haycraft, M. D. D. Sc.

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität zu Edinburgh.)

(Der Redaction zugegangen am 15. März 1891.)

Vor einigen Jahren veröffentlichte ich eine Abhandlung über eine Methode für die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn¹⁾, welche ich aufgestellt hatte. Eine Uebersetzung erschien später in der Zeitschrift für analytische Chemie, Band 25 (1886) und finde ich meine Methode jetzt in vielen Werken über Analyse (klinische und andere), wie Sutton's Volumetric Analysis, Neubauer und Vogel etc. etc. ausgeführt.

Meine Arbeit ist in jüngster Zeit von Salkowski kritisiert worden, während Hermann sich in löblicher Weise darüber ausspricht, haben Huppert und Czapek eine Modification eingeführt und schliesslich Camerer findet, dass die Resultate, welche meine Methode ergiebt, übereinstimmen mit denen, welche durch eine jüngst von ihm gefundene Methode erzielte.

Genügend Beweismaterial ist jetzt wohl geschaffen, dass wir in der Lage sind, nunmehr ein Urtheil über den Werth meiner Methode treffen zu können, und erlaube ich mir, dieses Material meinen werthen Lesern vorzulegen. Es ist mir sehr darum zu thun, dass meine Methode sich als vsrtrauenswürdig gewesen zu sein herausstelle, namentlich um derer willen, welche dieselbe für ihre eigene physiologische und klinische Arbeit benutzen, auf die Zuverlässigkeit derselben rechnend; doch will ich mich bestreihen, meine Sache in möglichst vor-

¹⁾ Dr. John Berry Haycraft, Bts. Med. Journal, Dec. 12^d, 1885.

urtheilsfreier Weise darzustellen, denn ich erkenne wohl, dass ein todter Zweig den Baum schwächt.

Meine Methode besteht in der Versetzung des Harnes mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction, Fällung der Harnsäure mit ammoniakalischer Silbernitratlösung und Bestimmung des Silbers in dem Niederschlage mittelst eines sehr genauen Verfahrens, vor Kurzem durch Volhard eingeführt.

Natürlich wenn der Niederschlag aus harnsaurem Silber oder einem Doppelsalze besteht, in welchem Silber mit Harnsäure in constanter Proportion verbunden ist, dann ist es leicht, die Harnsäure zu berechnen von der Quantität des Silbers, welches gefunden wird. Ich fand, dass der Niederschlag von Silber und Harnsäure in dem Verhältniss von 108 Silber zu 168 Harnsäure steht; in anderen Worten ein Atom des Silbers zu dem Moleküle der Harnsäure.

Nun muss ich sofort bemerken, dass meine Methode auf Grund dieser Thatsache hin von Salkowski angegriffen ist, welcher behauptet, dass Silber und Harnsäure sich nicht in constanten Proportionen vereinigen und dass meine Methode daher unanwendbar sei. Dies denn ist die Frage, welche wir zu entscheiden haben: Verbindet sich Silber mit Harnsäure in constanter Proportion, oder nicht?

Meine eigenen Resultate wurden erzielt bei Lösung bestimmter Quantitäten reinen harnsauren Natriums (sage 0,05 gr.) in solche Flüssigkeiten, welche die Salze enthalten, die auch im Harne gefunden werden. Nach Hinzufügung von Silbernitrat bestimmte ich das Silber in dem Niederschlage (von harnsaurem Silber) und fand, dass die Quantität der Harnsäure, welche bekannt war, zu Silber in dem Verhältnisse von 168 zu 108 stand.

Ich versuchte nun meine Methode mit Harn selbst, Vergleich aber dieselbe für die quantitative Bestimmung der Harnsäure mit keiner anderen. Der Grund hierfür lag in der Thatsache, dass zur Zeit keine Methode existirte, welche ich als Maassstab betrachten konnte, denn die Salkowski'sche, damals für die meist correcte gehalten, war niemals anders als neben der incorrecten Methode von Heintz geprüft.

Salkowski fand mehr Harnsäure als Heintz, doch ob er alle Harnsäure im Harn gefunden hatte, war noch eine offene Frage.

Mein einziger Plan deshalb wäre gewesen, Salkowski's Methode mit reinen Salzen zu prüfen und dann die meinige damit zu vergleichen. Wie die Sache aber stand, zog ich natürlich vor, meine eigene Methode mit der chemischen Waage zu prüfen, welches meinem Dafürhalten nach auch jetzt noch das einzige Mittel für sorgfältige Arbeit bildet.

Ich nahm eine Probe Harn und theilte diese in zwei Theile, zu dem einen (a) fügte ich 50 cbcm. Wasser, während ich zu dem anderen 50 cbcm. harnsaures Natrium von bekannter Stärke hinzufügte. Ich berechnete die Harnsäure in (a) und (b) und fand mit dem Verlust von weniger als 2 Milligramm einen Unterschied, der hinzugefügten Quantität von Harnsäure entsprechend.

Ich muss bemerken, dass ich in diesen Berechnungen von der Annahme ausging, dass die Harnsäure mit dem Silber in dem Verhältniss von 168 zu 108 verbunden ist und dies natürlich in constanter Proportion.

Während ich mit dieser Arbeit beschäftigt war, verbesserte Ludwig die Salkowski'sche Methode in einigen Einzelheiten und veröffentlichte seine Resultate in den Wiener Medicinischen Jahrbüchern für 1884.

Seine Methode bleibt immer noch sehr mühsam, aber er behauptet, dass damit nur 2% der Harnsäure verloren gehen. Dr. Hermann¹⁾ (Seite 500) stellte Versuche mit meiner Methode an, reine Harnsäure anwendend, und fand, dass die Resultate innerhalb 2% correct waren; er verglich meine Methode mit der Ludwig'schen, indem er annahm, dass diese ebenfalls zuverlässig sei. Hermann analysirte 19 Harnproben (man beachte, dass keine von diesen viel Harnsäure enthielt) und in jedem Falle war das Resultat, welches er angiebt, der Durchschnitt zweier Analysen. Ich gebe seine Tabelle hier.

¹⁾ A. Hermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 12, S. 496.

Tabelle von Hermann.

No.	a) Haycraft.	b) Ludwig.	Differenz von a. und b in mgr.
1	,0223	,0203	— 2
2	,0238	,0210	— 2,8
3	,0302	,0273	— 2,9
4	,0292	,0286	— 0,6
5	,0320	,0297	— 2,3
6	,0335	,0309	— 2,6
7	,0336	,0313	— 2,3
8	,0328	,0314	— 1,4
9	,0350	,0316	— 3,4
10	,0345	,0332	— 1,3
11	,0347	,0334	— 1,3
12	,0369	,0340	— 2,9
13	,0415	,0376	— 3,9
14	,0416	,0383	— 3,3
15	,0432	,0391	— 4,1
16	,0460	,0401	— 5,9
17	,0445	,0403	— 4,2
18	,0443	,0406	— 3,7
19	,0462	,0428	— 3,4
		Deficit	= — 2,8

Hermann schliesst, indem er die Meinung ausspricht, dass der kleine Ueberschuss (2,8 Milligr.), bei meiner Methode erhalten, wenn verglichen mit der von Ludwig, durch das Vorhandensein von Xanthin bedingt sei, welches mit der Harnsäure durch das Silber niedergeschlagen sei und so das Resultat erhöhe; er bestätigt vollständig meine Beobachtung über das Gleichbleiben der Verbindung von Harnsäure und Silber.

Czapek¹⁾ auf Vorschlag von Prof. Huppert veränderte meine Methode, das Verfahren etwas kürzend, doch scheint es, dass, obgleich seine Resultate sehr ähnlich, sie doch nicht ganz so befriedigend als die meinigen sind.

Camerer, welcher Czapek's Verfahren prüfte und dessen Resultate bestätigte, sagt²⁾ (Seite 98): « Diese Un-

¹⁾ Czapek, J., Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 12, S. 502.

²⁾ W. Camerer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 27, S. 113.

sicherheit liegt in der Methode und habe ich bei Anwendung derselben Aehnliches gefunden; ich verstehe daher nicht, wie Czapek diese Methode empfehlen kann. Will man überhaupt Silber titiren, so ist Haycraft entschieden vorzuziehen.»

Doch muss ich daran erinnern, dass Czapek keine Doppelanalysen vornahm, wie Hermann es that, und mag dies wohl die kleinen Abweichungen seiner Methode erklären. Ich lasse Czapek's Tabelle folgen und wird man bemerken, dass die vier letzten Bestimmungen von concentrirtem Harn sind und meist von Fieberkranken herrühren. Diese bilden eine Ausnahme von den anderen und ich ziehe vor, diese am Ende dieser Abhandlung besonders zu besprechen.

Tabelle von Czapek.

No.	a) Czapek.	b) Ludwig.	Differenz.	Differenz in % Ludwig = 100.
1	,0092	,0071	- 2,1	29,6
2	,0155	,0188	+ 3,3	—
3	,0185	,0162	- 2,3	14,2
4	,0188	,0152	- 3,6	23,6
5	,0217	,0222	+ 0,5	—
6	,0352	,0314	- 3,8	12,1
7	,0379	,0332	- 4,7	14,2
8	,0385	,0369	- 1,6	4,3
9	,0402	,0408	+ 0,6	—
10	,0421	,0378	- 4,3	11,4
11	,0452	,0410	- 4,2	10,2
12	,0483	,0442	- 4,1	9,3
13	,0518	,0454	- 6,4	14,1
14	,1090	,0920	- 17,8	19,3
15	,1162	,1124	- 3,8	3,4
16	,1222	,1093	- 12,9	11,8
17	,1264	,1033	- 23,1	22,4

Wenn die letzten vier Analysen vorläufig unberücksichtigt bleiben, so finden wir, dass die übrigen ein Deficit von 2,5 Milligr. mit Ludwig's Methode ergeben oder praktisch gleiche Resultate zeigen wie die, welche Hermann erzielte. Czapek arbeitete ebenfalls mit gewogenen Quantitäten reiner

Harnsäure und prüfte sowohl Ludwig's, als auch seine Veränderung meiner Methode, mit beiden gleiche Genauigkeit erzielend. Er schliesst, dass meine Methode verantwortlich sei für die Differenz, welche beobachtet wird bei der Bestimmung von Harnsäure im Harne, und erklärt dies, indem er annimmt, dass Spuren von Xanthin und anderer unbekanntes Substanzen sich gleichfalls mit dem Silber verbinden, so einen kleinen Ueberschuss ergebend.

Bevor ich weiter gehe, gestatte ich mir, eine oder zwei Bemerkungen zu machen über einen Punkt für diese Abhandlung von wesentlicher Bedeutung; nämlich welcher Werth auf eine Differenz von 3—4 Milligr. bei dem Vergleiche zweier Methoden mit einander gelegt werden kann. Es ist klar, dass bei jeder chemischen Manipulation Arbeitsfehler, wie gering sie auch sind, vorhanden sind, welche das Erzielen eines absolut richtigen Resultates verhindern. Diese Fehler schwanken mit dem Verfahren selbst und auch mit der Persönlichkeit des Chemikers. Weder Hermann noch Czapek veröffentlichen die Details der Doppelbestimmungen, aber Salkowski und Jolin geben diese an.

Sehen wir denn, welches ihre Arbeitsfehler sind, indem wir Salkowski's eigene Methode nehmen, welche er als Maassstab (Standard) ansieht und mit welcher er meine Methode prüft. Prof. Jolin¹⁾ (Seite 44 und 45) führt drei Analysen an, No. 3, 5 und 7, in welchen Doppelbestimmungen desselben Harnes mittelst derselben Methode (Salkowski's) gemacht wurden. Diese waren von einander verschieden und betrug die respectiven Differenzen 0,6, 3,7 und 1,3 Milligr.; während Salkowski selbst eine Doppelbestimmung No. 9 vornahm, welche eine Differenz von 1,8 Milligr. per 100 cbem. Harn ergab. Es ist daher klar, dass, wenn diese beiden Chemiker ihre Resultate nicht genau innerhalb 3—4 Milligrammen erzielen konnten, obgleich sie mit demselben Harne arbeiteten und dieselbe Methode anwandten, wir dann in allen Fällen Rücksicht auf Arbeitsfehler nehmen müssen, und

¹⁾ Dr. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 14, S. 31.

werden diese grösser sein, wenn Analysen verglichen werden, welche an verschiedenen Tagen mit verschiedenem Harne und mit verschiedenen Methoden gemacht wurden.

Man sieht daher, dass die etwas schwankenden Resultate von Czapek viel an Bedeutung verlieren, denn dieselben sind fast grösser, als man seinen Arbeitsfehlern zuschreiben muss. Auch das Durchschnitts-Plus von 2,5 Milligr. stellt eine niedrigere Quantität dar, als man im ersten Augenblick glauben möchte.

Ein anderer Punkt ist der, dass, wenn eine Differenz zwischen zwei Bestimmungen, ausgeführt entweder mit derselben oder mit zwei verschiedenen Methoden, vorhanden ist, sage eine Differenz von 5 Milligr., so bildet dies einen enormen Procentsatz, wenn die Total-Quantität gering ist, hingegen wird der Verlust nur einen kleinen Procentsatz bilden, falls die Total-Quantität beträchtlich grösser ist. Da nun aber Harnsäure so sehr unlöslich ist, haben wir niemals eine grosse Quantität derselben, und der Verlust oder Gewinn von wenigen Milligrammen, durch Arbeitsfehler bedingt, mag im Procentsatz ausgedrückt eine hohe Zahl vorstellen, besonders dann, wenn die Harnsäure nur in geringer Quantität vorhanden ist. Dies scheint nun wohl ganz klar; nichtsdestoweniger aber ist diese Thatsache ganz und gar übersehen worden bei Salkowski und Jolin, wie wir später sehen werden. Des Weiteren ist Czapek's Methode in England verworfen worden, da die Anwendung derselben leicht zu grossen Fehlern Veranlassung giebt. Ein Kritiker spricht sich in dem «British Medical Journal» vor ungefähr einem Jahre in folgenden scharfen Worten darüber aus. Er sagt, «Czapek's Methode besitze eine verdammdende Einwendung, nämlich dass ihre Irrthümer 30 Procent betragen». Der Fall, auf welchen er sich beruft, ist Analyse 1, in welcher 9,2 Milligr. mit der Czapek'schen und 7,1 mit der Ludwig'schen Methode gefunden wurden; die Differenz von 2,1 Milligr. beläuft sich auf 29,6 Procent. Dies, wenn in Procentsatz ausgedrückt, ist ohne Zweifel sehr hoch, da die ganze Quantität äusserst gering war, und dennoch bleibt die Thatsache be-

stehen, dass die Differenz 2,1 Milligr. betrug zwischen den beiden genannten Methoden, eine Differenz aber, welche Salkowski und Jolin finden würden in Doppelbestimmungen, mit ein und derselben Methode ausgeführt.

Wenn wir uns nun den Tabellen von Hermann und Czapek zuwenden, so werden wir finden, dass (die concentrirten Harne ausgeschlossen) die Quantität Harnsäure bei der Silbermethode berechnet, so annähernd als möglich dieselbe ist, als die Quantität der Harnsäure bei der Ludwig'schen Methode erzielt, und nur so wenig höher, dass die Differenz bei 3 Milligr. ausgedrückt werden kann.

Diese 33 Bestimmungen zeigen daher, dass eine constante Proportion zwischen Harnsäure und Silber im Niederschlag besteht und dass diese Substanzen in dem Verhältniss vorhanden sind, auf welches die Bestimmungen begründet sind, nämlich 168 zu 108.

Vor Kurzem hat Camerer eine neue Methode für die quantitative Bestimmung von Harnsäure vorgeschlagen. Diese scheint in vielen Hinsichten zufriedenstellend. Er nimmt den Niederschlag, welcher durch Versetzung des Harnes mit Silbernitrat entsteht, und statt die Harnsäure bei Auskrystallisirung zu bestimmen, wie es Salkowski und Ludwig thun, findet er die Quantität derselben bei Bestimmung des Stickstoffes und berechnet die Harnsäure nach letzterem. Camerer prüfte seine Methode zuerst mit gewogenen Quantitäten reiner Harnsäure und fand, dass er dieselbe bis auf 3 Milligr. per 240 cbcm. der Lösung zurück erhielt. Sodann prüfte er Salkowski's Methode in derselben Weise und fand, dass der Verlust im Durchschnitt 10,8 Milligr. per 200 cbcm. der Lösung, bald weniger, 5,7, und bald mehr, 18,7, betrug; weiter citirt er Maly, welcher 493,4 Milligr. Harnsäure auflöste, von welcher er 456 Milligr. mit der Heintz'schen und 27 Milligr. mehr, d. i. 483 Milligr., mit der Salkowski'schen Methode zurück erhielt, eine Differenz (Verlust) von 10,4 zurücklassend. Wir mögen daher den Schluss ziehen, dass selbst mit reinen Salzen man einige Milligramm bei Anwendung der Salkowski'schen Methode verliert.

Nachdem Camerer mit reiner Harnsäure experimentirt hatte, wendete er seine Aufmerksamkeit dem Harne selbst zu und bestimmte die Harnsäure mit seiner eigenen und auch mit der Salkowski'schen Methode mit dem Resultate, dass die letztere eine Differenz ergab, grösser noch, als durch die Anwendung derselben mit reinen Salzen erfolgen muss. Er folgert, dass dieser Ueberschuss durch Xanthin-Verbindungen, in kleinen Quantitäten anwesend, bedingt sei. Seine Resultate bestätigen daher die von Hermann und Czapek.

Nicht zufrieden mit der Salkowski'schen Methode, welche er als nicht ganz zuverlässig bezeichnet¹⁾ (Seite 155), vergleicht er nun seine Methode mit der Ludwig'schen. Auch mit dieser ist er nicht ganz zufrieden, und statt die Krystalle zu wägen, bestimmt er deren Stickstoff und berechnet darnach die in ihnen enthaltene Harnsäure.

Seine Resultate sind in der folgenden Tabelle angegeben und bestehen aus 16 Analysen; in jedem Falle ist die Harnsäure nach der Ludwig'schen Methode (bei ihm modificirt) und auch von dem ganzen Stickstoff des Silber-Niederschlags berechnet.

No.	Camerer.	Ludwig.	Differenz.
1	,0156	,0148	,8
2	,0177	,0164	1,3
3	,0216	,0188	2,8
4	,0220	,0187	3,3
5	,0236	,0210	2,6
6	,0252	,0224	2,8
7	,0257	,0220	3,7
8	,0269	,0237	3,2
9	,0269	,0224	4,5
10	,027	,0246	2,4
11	,0279	,0252	2,7
12	,0288	,0260	2,8
13	,0289	,0275	1,4
14	,0291	,0259	3,2
15	,0303	,0255	4,8
16	,0307	,0268	3,9

¹⁾ W. Camerer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 27, S. 113.

Er findet, dass die Ludwig'sche Methode einen Durchschnitts-Verlust von 2,9 Milligr. ergibt, und wir werden sehen, wie vollständig seine Resultate mit denen von Hermann und Czapek übereinstimmen.

Wir können nun die Aussagen von Hermann, Czapek und Camerer in dem folgenden Satze zusammenfassen: Im normalen Harn bewirkt die Versetzung mit Silbernitrat den Niederschlag der Harnsäure in der Form eines Salzes. In dem Niederschlag ist ein geringer Ueberschuss von Silber, etwa 3 Milligr., über die Quantität der Harnsäure vorhanden. (Berechnung 108 Theile Silber zu 168 Theile Harnsäure.) Dieser Ueberschuss ist sehr beständig und glauben Hermann und Czapek, dass er durch Xanthin und möglicherweise noch durch andere Substanzen, welche sich ebenfalls mit dem Silber verbinden, entsteht. Camerer bestätigt dies; er findet, dass die Differenz (das Stickstoff-Aequivalent von 2,9 Milligr. Harnsäure) zwischen Stickstoff in dem Silber-Niederschlage und Stickstoff der Harnsäure im Silber-Niederschlage genau dem Ueberschuss des Silbers in dem Niederschlage entspricht.

Wir müssen nun die Kritik von Salkowski näher betrachten. Diese Kritik besteht in der Behauptung, dass Harnsäure und Silber sich nicht in constanter Proportion verbinden, welche Aussage er durch eine Reihe von ihm und Prof. Jolin gemachter Analysen zu unterstützen sucht.

In 1871, lange bevor ich meine Methode veröffentlichte, behauptete Prof. Salkowski¹⁾, dass Harnsäure und Silber sich nicht in gleichbleibenden Proportionen verbinden, und er bestätigt diese Behauptung wieder in 1872²⁾.

Als ich in 1885 fand, dass er im Irrthum war, bemühte ich mich, dies durch eine während seiner Analysen stattgehabte Reduction von Silber zu erklären. In seiner ersten Arbeit sagt er, dass diese stattfindet, und drückt sich¹⁾ (Seite 61) in folgender Weise aus: «Bei alledem findet man

¹⁾ Dr. E. Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 52, S. 58.

²⁾ Dr. E. Salkowski, Archiv f. d. Physiologie, Bd. V, S. 210.

auch auf diesem Wege sicher nicht die Harnsäure, denn — — ist eine geringe Reduction von Silberoxyd zu Silber im Niederschlage auf Kosten der Harnsäure nicht zu vermeiden.»

Doch bemerkt er später, dass sie vermieden sei. Diese letztere Notiz habe ich leider durch Unvorsichtigkeit übersehen und muss ich hierüber mein ernstes Bedauern ausdrücken.

Betrachten wir indess etwas näher das Material, welches Prof. Salkowski für die Beweisführung seiner kühnen Behauptung, dass das Silber in keinem constanten Verhältnisse zu der Harnsäure stehe, liefert. In 1885 nahm ich an, dass seine Tabellen dies beweisen. Ist dies nun wirklich der Fall?

Ich habe mir die Freiheit genommen, Prof. Salkowski's Analysen¹⁾ (Seite 22) in einige Ordnung zu bringen, mit dem harnsäureschwachen Harne beginnend und endigend mit dem Harne, welcher mehr Harnsäure enthält. Ich habe gleichfalls das Maass in der Aufstellung der Tabelle auf 100 ccm. reducirt; dies um Gleichförmigkeit zu bewahren. Die zweite Reihe habe ich hinzugefügt, sie giebt das Harnsäure-Aequivalent des Silbers und ihre Zahlen verhalten sich zu denen der ersten Reihe wie 168 zu 108. Die vierte Reihe habe ich ebenfalls hinzugefügt, sie giebt die Differenz in Milligramm zwischen Harnsäure, wirklich erzielt, und Harnsäure dem Silber nach berechnet.

Reihe 5 ist von Salkowski und zeigt das äquivalente Verhältniss, zwischen dem Silber und der Harnsäure gefunden.

Tabelle von Salkowski.

No.	1. Ag erhalten.	2. Harnsäure berechnet aus 1.	3. Harnsäure erhalten.	4. Differenz.	5. Verhältniss zwischen Ag und Harn- säure.
1	,029	,045	,033	— 12	4,1 : 3
2	,035	,054	,040	— 14	4,09 : 3
3	,037	,057	,042	— 15	4,2 : 3
4	,045	,070	,056	— 14	3,71 : 3
5	,046	,071	,051	— 20	4,03 : 3
6	,049	,077	,056	— 21	4,02 : 3

¹⁾ Dr. E. Salkowski, Archiv f. d. Physiologie, Bd. V, S. 210.

No.	1. Ag erhalten.	2. Harnsäure berechnet aus 1.	3. Harnsäure erhalten.	4. Differenz.	5. Verhältniss zwischen Ag und Harn- säure.
7	,050	,078	,067	— 11	3,43 : 3
8	,051	,079	,100!	+ 21	2,24 : 3
9	,054	,084	,070	— 14	3,36 : 3
10	,060	,094	,083	— 11	3,63 : 3
11	,064	,100	,088	— 12	3,41 : 3
12	,073	,114	,086	— 28!	3,96 : 3

Ich möchte vorschlagen, dass No. 8 aus dieser Tabelle fortgelassen werde. Sie bildet eine so deutliche Ausnahme von allen anderen und sind in keiner der späteren Analysen von Hermann, Czapek oder Salkowski ähnliche Resultate erzielt worden, so dass es den Anschein hat, als liege hier eine missglückte Analyse vor.

No. 12 fällt wahrscheinlich unter die Abtheilung von Harnen, welche sehr viel Harnsäure enthalten und welche wir schon in Czapek's Tabelle angetroffen haben. Ich werde diese weiterhin behandeln.

Nachdem nun Salkowski's Resultate ordnungsgemäss aufgestellt sind, sehen wir auch sofort, in welche Irrthümer er gefallen. Beim ersten Blick schon auf Reihe 4 lässt sich eine constante Differenz zwischen der erhaltenen Harnsäure und dem Silber vermuthen. Die Differenz ist ohngefähr 14 Milligr. und ist so annähernd constant, als etwas hohe Manipulationsfehler dies zulassen werden. Ein Verlust von 14 Milligr. repräsentirt einen verhältnissmässig viel grösseren Verlust, wenn der Harn nur wenig Harnsäure enthält, als wenn der Harn, wie am Fusse der Tabelle, mehr Harnsäure enthält. Daher ist die Quantität der Harnsäure, welche Salkowski in dem schwächeren Harne fand, kleiner im Verhältniss zum Silber, als in dem stärkeren Harn. Da Salkowski seine Resultate nicht ordnungsgemäss aufgestellt hatte, so bemerkte er dies nicht, doch ein Blick auf Reihe 5 meiner Anordnung seiner Tabelle zeigt dies deutlich. Der Werth des Silbers ist hier hoch im Verhältniss zur Harnsäure.

in den ersten 6 Proben schwächeren Harnes, einfach deshalb, weil der Verlust von 14 Milligr. Harnsäure hoch war im Verhältniss zu der vorhandenen Säure. Sobald die Quantität der vorhandenen Säure zunimmt, ist der Verlust weniger auffallend und hört das Silber auf, in solchem überwiegenden Verhältnisse gefunden zu werden.

Salkowski's Tabelle beweist daher nicht den Punkt, von welchem er sich vorstellt, dass sie ihn beweise; vielmehr zeigt sie an, dass eine sehr constante Differenz zwischen den Resultaten der beiden Methoden besteht, entweder giebt das Silber ein zu hohes, oder seine Methode ein zu niedriges Resultat, oder aber sind vielleicht beide diese constanten Bedingungen wirksam. In diesem Falle dürfen wir annehmen, und zwar aus dieser Tabelle selbst, dass das Silber und die Harnsäure sich in bestimmtem und constantem Verhältniss verbinden.

In 1889 beantwortet Prof. Salkowski meine Kritik und stellt meine Methode und auch die Arbeiten von Hermann und Czapek in Frage. Er folgert, dass, wenn ich mit meiner Methode praktisch eine Quantität Silber erhalte, welche der vorhandenen Harnsäure entsprechen würde, ich dann meinen Niederschlag nicht genügend gewaschen hätte, um es von Chloriden zu reinigen, welche bei Lösung in Salpetersäure unlösliche Silbersalze bilden würden und so das Silber (wirklich in Ueberschuss) auf die Zahl, welche ich erhielt, sich reduciren würde. Auf diese Weise erklärt Salkowski auch Hermann's Resultate.

Dies ist indess ein sehr unglückliches Argument, denn die sehr natürliche Antwort wirft sich uns sofort auf, dass, wenn die Niederschläge nicht sehr sorgfältig gewaschen worden wären, übereinstimmende Resultate überhaupt unmöglich gewesen wären. Nicht zwei Harnproben besitzen einen gleichen Gehalt von Chloriden, keine zwei Analysen hätten daher gleichmässige Resultate ergeben können und würde der Irrthum sofort entdeckt worden sein, namentlich in Hermann's Arbeit, welcher doppelte Analysen vornahm und welcher erklärt, dass mit Ausnahme zweier Fälle, in welchen die Doppelbestimmungen wegen zu starker Saugung beim Filtriren

missglückten, die Resultate der Doppelbestimmungen absolut gleich ausfielen (fielen die Doppelbestimmungen nach Haycraft's Methode absolut gleich aus. Seite 499).

In der Stellung, welche Salkowski einnimmt, indem er glaubt, dass seine früheren Resultate den Beweis liefern, dass das Silber nicht in einem constanten Verhältnisse zur Harnsäure stehe, sucht er unsere Resultate auf die Weise zu erklären, dass uns ein gewisser Theil des Silbers verloren gegangen sei. Um aber seiner Sache gewiss zu sein, wiederholt er seine früheren Experimente, die Harnsäure wie früher direct und das Silber nach meiner Methode bestimmend; ersucht dann auch seinen Collegen Prof. Jolin, seine Resultate einer Controlle durch andere von Letzterem ausgeführte Analysen zu unterziehen. Eine Tabelle dieser Analysen ist von Salkowski aufgestellt worden und will ich von dieser einen Auszug der Analysen machen, welche Salkowski selbst ausgeführt hat (Jolin's Analysen sind ähnlich), und sie wieder der Reihenfolge nach, dem Gehalt an Harnsäure entsprechend, ordnen. Im Vorübergehen sei es mir gestattet, darauf aufmerksam zu machen, dass in der Salkowski'schen Tabelle (Seite 45) nicht weniger als vier von den elf Analysen ungenau aus dem Text in die Tabelle übertragen sind, nämlich No. 1, 7, 8 und 11. Diese Irrthümer dürften die Resultate kaum beeinflussen.

No.	Harnsäure aus Ag-Niederschlag berechnet.	Harnsäure direct erhalten.	Differenz.
1	,0431	,0336	— 9,5
2	,0445	,0336	— 10,9
3	,0490	,0357	— 13,3
4	,0514	,0396	— 11,8
5	,0530	,0396	— 13,4
			— 11,7

Prof. Salkowski nimmt an, dass diese Resultate seine frühere Behauptung bestätigen, indem sie den Beweis liefern,

dass sich das Silber und die Harnsäure nicht in constanten Proportionen verbinden. In Wirklichkeit aber giebt er uns einfach weiteres Beweismaterial für die Thatsache, dass wir, so annähernd als Manipulations-Irrthümer es zulassen können, es mit einem constanten Verluste von 12 Milligr. zu thun haben. In dem einzigen Falle (Analyse 9 im Original), in welchem er Doppelbestimmungen mit seiner eigenen Methode vornahm, betrug der Verlust 2 Milligr.

Aber vielleicht der treffendste Beweis, welchen uns Salkowski's Abhandlung liefert für die Wahrheit, welche er darin zu bekämpfen sucht, findet sich in den letzten zwei Seiten 50 und 51 seiner Arbeit. Er beschreibt eine Weise, auf welche man den Gehalt von Harnsäure und von Silber in einer und derselben Quantität Silberniederschlag gleichzeitig bestimmen kann, und giebt die Resultate zweier Bestimmungen, auf diese Weise vorgenommen.

Ich gebe diese Bestimmungen hier in Form einer Tabelle.

No.	Harnsäure aus Ag berechnet.	Harnsäure direct gefällt.	Differenz.	Verhältniss zwischen Ag und Harnsäure.
1	,0756	,0556	19,1	3,99 : 3
2	,0938	,0757	18,1	3,66 : 3

Salkowski sagt: «Das Aequivalentverhältniss zwischen Harnsäure und Silber berechnet sich

aus Versuch I = 3 : 3,66,

aus Versuch II = 3 : 3,99.

Auch diese Bestimmungen bestätigen also lediglich meine früheren Angaben.»

Wir haben hier wieder die zutreffende Thatsache, dass ein constantes Deficit von 18 bis 19 Milligr. vorhanden ist (133 cem. Harn wurden gebraucht, nicht 100 cem., daher ist das Deficit grösser) und dieses Deficit bildet natürlich eine grössere Proportion des Ganzen in dem schwachen als in dem stärkeren Harne.

Die Resultate der werthvollen Analysen von Salkowski zeigen daher, dass eine annähernd constante Differenz von 13 Milligr. per 100 chem. Harn zwischen unseren Methoden besteht, die Differenz kann aber nur constant sein, wenn vorausgesetzt wird, dass das Silber sich mit der Harnsäure in constanten Verhältnissen verbindet, und müssen wir uns nun die Frage stellen, ob der Irrthum ihm oder mir oder uns Beiden zur Last gelegt werden muss.

Zunächst muss ich darauf aufmerksam machen, dass Salkowski es für ausgemacht ansah, dass seine Methode richtig sei, und deren Genauigkeit nicht einmal zu prüfen versuchte. Heintz hat schon vor geraumer Zeit die Harnsäure aus dem Harn mittelst einer Säure niedergeschlagen. Weil es nun aber Salkowski gelang, einige Milligramme mehr mit seiner Methode als mit der Heintz'schen Methode zu erhalten, so nahm er es als ausgemacht an, dass er die sämtliche anwesende Säure erhalten habe. Diese unbewiesene Thatsache hat Salkowski nun für seinen Beweis benutzt und würde es sehr viel besser gewesen sein, wenn er seine Methode mit gewogenen Quantitäten reiner Harnsäure geprüft hätte, ehe er zur Aufnahme dieser Streitfrage schritt.

Wir wissen jetzt, dass Salkowski's Methode ein Deficit ergibt, welches nach Camerer ohngefähr 5,4 Milligr. per 100 chem., selbst wenn bei Anwendung reiner Salze geprüft, beträgt, und dass das Deficit sich erhöht bei Anwendung von Harn.

Wir sehen daher, dass mit Verbesserung Salkowski's Methode sich so gestalten könnte, dass dieselbe Resultate liefert, welche mit den meinigen übereinstimmen, und würde diese dann wohl annähernd das Richtige treffen.

Ich glaube die Sache in folgender Weise hinstellen zu dürfen:

1. Salkowski hat sein eigenes Beweismaterial unrichtig erklärt, da es zusammen mit demjenigen von Hermann, Czapek und Camerer den Beweis liefert, dass das Silber in dem in Rede stehenden Niederschlage zu der Harnsäure

in dem Verhältniss von 108 zu 168 steht, und würde der einzige Einwurf gegen meine Methode hinfällig.

2. Wenn meine Methode mit der von Salkowski verglichen wird, so besteht eine constante Differenz zu meinen Gunsten, und wenn meine Methode mit der von Ludwig verglichen wird, welche anerkannt besser ist als die von Salkowski, dann ist diese Differenz auf 3 Milligr. herabgesetzt.

Es ist daher sicher, dass die Silber-Methode nicht nur allein im Stande ist, genaue relative Resultate zu liefern, sondern dass dieselben auch dem wirklichen Gehalte sehr nahe kommen. Sowohl Hermann als Czapek schliessen, dass die Differenz der 3 Milligr. zwischen Hermann's und meiner Methode von einem Ueberschuss mit meiner Methode bedingt sei, und Camerer's Resultate lassen vermuthen, dass er derselben Ansicht ist.

Da die Silber-Methode für alle praktische Zwecke genau genug ist, so würde es streitsüchtig scheinen, wenn ich diese Differenz noch weiter besprechen wollte, doch soll es mich nicht wundern, wenn die kurze und genaue Silber-Bestimmung auch hier noch der Maassstab zu sein sich herausstellte, bei welchem die längere und jedenfalls von technischen Einwürfen nicht freie Methode von Ludwig geprüft werden muss.

Ein Punkt besteht immerhin noch, der unbedingt eine offene Frage bildet, und das ist die Weise, in welcher sich die Harnen mit grossen Quantitäten von Harnsäure benehmen. Czapek bestimmte einige solcher und Salkowski führt einen solchen Fall an. Wenn mehr als 70 Milligr. Harnsäure in 100 cbcm. vorhanden sind, so geben die Silber- und die directe Methode weit von einander verschiedene Resultate. Dieser Gegenstand bedarf weiterer Nachforschung, und der erste Punkt, welcher aufgeklärt werden muss, ist die Frage, ob genaue Resultate bei Zusatz von Wasser zu dem Harnen (sage 1 Vol.) folgen würden. Da aber genügendes Beweismaterial hierfür bis jetzt noch fehlt, würde die weitere Besprechung dieses Gegenstandes vorläufig nutzlos sein.

Zum Schlusse fühle ich mich, wengleich sehr unwillig, gezwungen, auf eine Arbeit von Mr. A. M. Gossage¹⁾, welche in den Abhandlungen (Proceedings Royal Society) der Royal Society veröffentlicht wurde, Bezug zu nehmen. In dieser Arbeit sind die Resultate von fünf Harn-Analysen gegeben. Die Bestimmungen der Harnsäure sind sowohl mit der Salkowski'schen, als auch mit meiner Methode ausgeführt.

Tabelle von Mr. A. M. Gossage.

No.	Haycraft.	Salkowski.	Differenz.
1	,072	,035	— 37
2	,076	,035	— 41
3	,082	,051	— 31
4	,108	,080	— 28
5	,108	,084	— 24
			— 32

Mr. Gossage schliesst mit der Bemerkung, dass seine Resultate mit Salkowski's Beobachtungen übereinstimmen und dass dieselben den Beweis liefern, dass das Silber in einem höheren Verhältniss vorhanden ist, als ich angenommen habe, und dass das Verhältniss nicht constant sei. Ich fürchte indess, dass seine Resultate anders erklärt werden müssen, denn sie zeigen eine Mitteldifferenz zwischen den beiden Methoden von nicht weniger als 32 Milligr. Salkowski und Jolin veröffentlichten 25 Analysen, in welchen die Harnsäure durch die Silber- und auch die Salkowski'sche Methode bestimmt wurde, und niemals selbst in den äussersten Fällen erzielten sie eine Differenz, welche der Mitteldifferenz von Gossage gleichkommt. Ein Blick auf die obige Tabelle und auf die damit genau vergleichbaren Tabellen von Salkowski, in dieser Abhandlung besprochen, lassen wohl kaum einen Zweifel bestehen, dass, wenn die Resultate von Salkowski und Jolin nur einigermaßen richtig sind, die Analysen von Gossage als durchaus unrichtig angesehen werden müssen.

¹⁾ Mr. A. M. Gossage, Proc. Roy. Soc. London, Vol. 44, p. 284.

Die Frage nur ist, ob Gossage ungenaue Resultate mit nur einer oder mit beiden Methoden erhielt. Die Quantität des Silbers ist im Durchschnitt viel grösser, als die von irgend einem der anderen Autoren erzielte, und lässt im ersten Augenblick vermuthen, dass seine Silberbestimmungen ungenau waren. Dies mag nun wohl der Fall sein, doch seine Doppelbestimmungen mit der Silber-Methode fielen ziemlich mit einander übereinstimmend aus. In diesem Falle muss Gossage beinahe die Hälfte seiner Harnsäure bei Ausführung der Salkowski'schen Methode verloren haben, und in der That deuten seine Manipulations-Irrthümer dies an, denn in drei Doppelbestimmungen, welche er anführt, betragen diese 6,5, 5 und 11 Milligr. Gossage's geringster Irrthum ist grösser, als der grösste jemals von Salkowski und Jolin angeführte.

Mr. Gossage's Resultate bieten vielleicht die beste Kritik für solche Methoden wie die von Salkowski und selbst von Ludwig. Diese mühsamen Verfahren, welche als Resultat einige wenige Milligramme mehr oder weniger unreiner Harnsäure liefern, zu wägen auf einem trockenen Filter und Reductionen für dieses oder jenes nöthig machen, sind nur dazu angethan, selbst genaue relative Resultate in der Hand eines geschickten und erfahrenen Manipulators zu geben, welcher bei sehr gleichmässigem Arbeiten im Stande ist, annähernde Gleichmässigkeit in seinen Resultaten zu erzielen.

Aus dem bisher Gesagten schliessen wir:

1. Die zahlreichen und werthvollen Analysen von Salkowski, Jolin, Hermann und Czapek; sowie meine eigenen Original-Bestimmungen zeigen, dass Harnsäure und Silber sich in dem Niederschlage in constanter Proportion verbinden, und somit wird der einzige Einwurf gegen meine Methode hinfällig.

2. Salkowski's Methode, wenn mit meiner Methode verglichen, giebt in den Händen von Salkowski und Jolin ein ziemlich gleichmässiges Deficit von 13 Milligr. per 100 cbcm. Harn. Ludwig's Methode, wenn mit meiner Methode verglichen, giebt ein Deficit von 3 Milligr. per 100 cbcm., welche

Differenz nach Camerer von den mehr zufriedenstellenden Resultaten, welche man mit Ludwig's Methode erhält, abhängig ist.

3. Dieses Deficit mag von einem Plus-Irrthum mit meinem Verfahren abhängig und verursacht sein durch andere Silberverbindungen, doch bin ich geneigt, dies zu bezweifeln, bis weiteres Beweismaterial geschaffen ist, und zwar aus dem Grunde, weil in der Ausführung dieser Verfahren zwei Bestimmungen mit demselben Harn, mit derselben Methode (Salkowski) eine Differenz von 2, 3 oder selbst 4 Milligr. ergeben, welche durch Manipulationsfehler allein verursacht ist. Mit Berücksichtigung dieser Thatsache ist es schwer, genaue Resultate innerhalb weniger Milligramme zu erhalten, denn neben solchen Manipulationsfehlern müssen stets noch andere constante Irrthümer in solchen Verfahren stattfinden. Unter diesen Umständen mag eine so kleine constante Differenz von 3 Milligr. wohl auf verschiedene Weise erklärt werden und bin ich nicht geneigt, zuzugeben, dass meine Methode selbst diesen kleinen Ueberschuss liefert; es sei denn, dass dieselbe neben einer Methode geprüft werde, welche absolut genaue Resultate zu liefern berechnet ist, und dies ist nicht der Fall mit der Ludwig'schen Methode.

4. Harn mit Harnsäure gesättigt liefert sehr auseinandergehende Resultate, welche ein sehr hohes Deficit mit Ludwig's und Salkowski's Methode ergeben. Diese bedürfen weiterer Nachforschung und wird es möglicherweise gefunden werden, dass Zusatz von Wasser genügt, um die Resultate mit den Bestimmungen normalen Harnes in Einklang zu bringen.
