

## Ueber die Reaction des Harnes.

Von

**Dr. L. de Jager,**

prakt. Arzt zu Stiens (Niederland).

(Der Redaction zugegangen am 9. September 1897.)

Als Maass für den Säuregrad des Harnes dient bekanntlich die Menge von zweifach saurem Phosphat, welche in einer bestimmten Menge Harn enthalten ist.

Zur Bestimmung der Menge dieses Körpers sind einige Methoden angegeben, welche sämmtlich auf der Unlöslichkeit von  $\text{BaHPO}_4$  und  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  beruhen. Ich habe diese Methoden einer Nachprüfung unterzogen und zwar mit dem Erfolg, dass sie sämmtlich unrichtige Zahlen ergeben. Auch glaube ich, eine neue und bessere Methode gefunden zu haben.

Nach Maly lässt man zu dem Harn eine bestimmte Menge Viertelnormal-Natronlauge fließen, die so bemessen ist, dass die Reaction der Flüssigkeit stark alkalisch ist. Dadurch werden sämmtliche Phosphate in tertiäre übergeführt und können durch Zusatz von Chlorbaryumlösung in der Form von tertiärem Baryumsalz  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  ausgefällt werden. Der Niederschlag wird abfiltrirt und im Filtrat das überschüssige Alkali mit Säure zurückgemessen. Man kennt jetzt die Menge Lauge, die zur Ueberführung der Phosphate in tertiäre nöthig ist, und kann, wenn der Gehalt an  $\text{P}_2\text{O}_5$  bestimmt ist, nach der Gleichung

$$s = 17,75 \cdot a - g$$

wo  $a$  die Anzahl der Cubikcentimeter Natronlauge,  $g$  die Menge des  $\text{P}_2\text{O}_5$  in mgr. bedeutet] berechnen, wieviel zweifach saures Phosphat vorhanden ist.

Nach Lieblein<sup>1)</sup> gibt diese Methode zu hohe Werthe. Er untersuchte danach Lösungen von saurem und normalem Alkaliphosphat und fand stets einen grösseren Verbrauch an Lauge,

<sup>1)</sup> Zeitschrift für physiol. Chemie. Band 20.

als der Theorie entspricht, und zwar waren die Abweichungen um so grösser, je mehr Natronlauge er anfänglich hatte zufließen lassen. Nach Lieblein wird neben normalem immer basisches Baryumphosphat  $2 \text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ba}(\text{OH})_2$  gebildet und er setzt an Stelle der oben genannten Gleichung die Formel

$$s = 15.73 \cdot a - g$$

Es ist mir nicht klar, wie er zu dieser Formel kommt. Es scheint mir, dass er das Molekulargewicht des basischen Phosphates in die Rechnung eingeführt hat. Jedenfalls ist die angegebene Correction unrichtig; unter der Annahme, dass alles Phosphat in basisches übergeführt wird, muss die Gleichung

$$s = 17.75 \cdot a - 1.5 \cdot g$$

lauten.

Diese Gleichung geht aus folgenden Betrachtungen hervor. Wir haben im Harn ein Gemisch von zweifach saurem Phosphat  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und einfach saurem Phosphat  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Von dem ersten Salz seien  $x$ , von dem zweiten  $y$  Moleküle vorhanden. Die Umsetzung derselben mit Natronlauge findet nach folgenden Gleichungen statt:



Das tertiäre Phosphat wird durch Chlorbaryum ausgefällt. Die Anzahl  $a$  der verbrauchten Cubikcentimeter Natronlauge gibt uns an, wie viel Moleküle Alkali nöthig waren. In 1 cem. Viertelnormal-Natronlauge sind  $\frac{10}{40} = \frac{1}{4}$  (1 cem.  $\frac{1}{4}$  Norm. NaOH enthält 10 mgr. NaOH: Mol.-Gew. NaOH = 40) mgr. Moleküle enthalten, in  $a$  cem. also  $\frac{a}{4}$  mgr. Moleküle: diese sind andererseits  $2x + y$ , also

$$2x + y = \frac{a}{4}$$

Aus der gefundenen Menge  $P_2O_5$  g können wir  $x + y$  berechnen, es ist

$$x + y = \frac{g}{71}$$

wo 71 das Molekulargewicht von  $\frac{1}{2} P_2O_5$  bedeutet. Aus diesen Gleichungen folgt durch Subtraction:

$$x = \frac{a}{4} - \frac{g}{71}$$

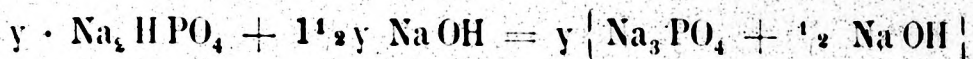
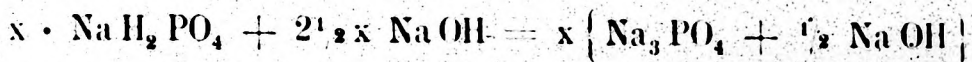
Es ist nun diejenige Menge von Phosphorsäure, welche in Form von zweifach saurem Phosphat vorhanden ist,

$$s = 71 \cdot x;$$

hieraus folgt:

$$\frac{s}{71} = \frac{a}{4} - \frac{g}{71} \text{ oder } s = 17,75 \cdot a - g$$

Wenn basisches Phosphat entsteht, so gelten folgende Gleichungen:



Hieraus folgen in analoger Weise wie oben die beiden Gleichungen:

$$1. \ 2^{1/2}x + 1^{1/2}y = \frac{a}{4}$$

$$2. \ x + y = \frac{rs}{71}$$

Durch Multiplication der Gleichung 2. mit  $1^{1/2}$  und durch Subtraction folgt:

$$x = \frac{a}{4} - \frac{1,5 \cdot g}{71}$$

oder

$$\frac{s}{71} = \frac{a}{4} - 1,5 \cdot \frac{rs}{71}; \quad s = 17,75 a - 1,5 g \cdot$$

Da jedoch nicht alles Phosphat in basisches übergeht, ist diese Correction unzulässig.

Es gibt aber noch einen Umstand, durch welchen diese Methode für die Harnanalyse unbrauchbar wird. Der Harn enthält Ammoniakverbindungen, aus welchen durch die überschüssige Lauge  $\text{NH}_3$  in Freiheit gesetzt wird. Wie gross dieser Fehler sein wird, ist nicht anzugeben.

Ich fand, wie es Lieblein für Phosphatlösungen feststellte, einen um so grösseren Verbrauch an Lauge, je mehr dem Harn zugesetzt war. Ich untersuchte je 10 ccm. Harn und benutzte Zehntelnormallösungen.

### Versuch I.

Zu einem Harn, der zur vollkommenen Neutralisation (siehe weiter unten) 7,5 ccm. Natronlauge erbeischte, werden

wechselnde Mengen Natronlauge hinzugesetzt und nach obiger Methode untersucht. 10 ccm. Harn enthalten 24 mgr.  $P_2O_5$ .

Das Resultat ist folgendes:

Zugesetzt ccm. $\frac{1}{10}$ Normal-NaOH	Zurücktitriert ccm. $\frac{1}{10}$ Normal-HCl	Verbraucht ccm. Lauge
5	0,3	4,7
6	0,6	5,4
7	1,0	6,0
8	1,4	6,6
20	10,0	10,0

### Versuch II.

10 ccm. Harn erfordern zur Neutralisation 11,5 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH. 10 ccm. Harn enthalten 34,5 mgr.  $P_2O_5$ . Nach der Methode von Maly untersucht, ergab sich folgendes Resultat:

Zugesetzt ccm. Lauge	Zurücktitriert ccm. HCl	Verbraucht ccm. Lauge
10	1,0	9,0
15	4,9	10,1
20	7,0	13,0
25	10,7	14,3

In Versuch I würden 6,76, in Versuch II 9,72 ccm. Lauge genügen, wenn nur saures Phosphat anwesend wäre. Dass von anderen Untersuchern, z. B. Ott,<sup>1)</sup> niedrigere Zahlen erhalten wurden, kann ich nur so erklären, dass von ihnen zu wenig Lauge verwendet wurde. In dem von Huppert<sup>2)</sup> gegebenen Beispiel werden zu 200 ccm. Harn 30 ccm. Viertelnormallauge hinzugesetzt, d. h. zu 10 ccm. Harn 3,75 ccm. Zehntelnormallauge. Aus dem Harn von Versuch I konnte nach Zusatz von 4,35 ccm. Lauge durch  $BaCl_2$  alles Phosphat ausgefällt werden. Mit etwas mehr Lauge ist das Filtrat schon alkalisch. Es liegt deshalb auf der Hand, dass von Autoren, welche diese Methode benutzt haben, weniger Lauge hinzugesetzt wurde, als ich es that.

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. Band X.

2) Neubauer und Vogel. Harnanalyse. 8. Aufl. pag. 318.

Die Methode von Hoffmann, welche auf demselben Principe beruht, ist, wie Lieblein<sup>1)</sup> nachgewiesen hat, ebenso unbrauchbar. Nach dieser Methode wird  $\text{BaCl}_2$  zum Harn zugesetzt und mit Barytwasser titirt, bis die Reaction alkalisch ist. Weil  $\text{BaHPO}_4$  unlöslich ist, aber noch ein Aequivalent  $\text{BaO}$  zu binden vermag, wird die alkalische Reaction nach einiger Zeit verschwunden sein, so dass die erhaltenen Zahlen sehr inconstant sind.

Die Methode von Freund<sup>2)</sup> wird von Lieblein als die beste empfohlen. Es wird zum Harn  $\text{BaCl}_2$  in Ueberschuss hinzugesetzt: die sauren Phosphate werden zu löslichem  $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ , die neutralen Phosphate zu unlöslichem  $\text{BaHPO}_4$ . Nachdem der Niederschlag sich abgesetzt hat, wird filtrirt und der Gehalt des Filtrates an  $\text{P}_2\text{O}_5$  bestimmt. In einer anderen Portion wird die Gesamtphosphorsäure bestimmt. Nach Lieblein wird 3% saures Phosphat zu viel gefunden.

In Mischungen von saurem und neutralen Alkaliphosphat werden, wie ich bestätigen konnte, richtige Zahlen erhalten, wenn nach Zusatz von  $\text{BaCl}_2$  nicht zu bald filtrirt wird.

Wenn dagegen Calcium zugegen ist, so wird mehr saures Phosphat gefunden, als zugegen ist.

Ich habe meine Versuche auf folgende Weise angestellt: Eine verdünnte Phosphorsäure wird unter Phenolphthaleinzusatz titirt mit  $\frac{1}{10}$  Normal- $\text{NaOH}$ . Rothfärbung tritt auf, wenn alle Phosphorsäure in  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  übergeführt ist und die Bildung von  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  beginnt. 1 ccm. Lauge entspricht 3,55 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ , wie auch die Titrirung mittelst Uranlösung lehrte. Es ist jetzt leicht, Lösungen von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  und  $\text{CaHPO}_4$  darzustellen; letztere Verbindungen mit Kalkwasser von bekanntem Gehalt an Calcium. Weil  $\text{CaHPO}_4$  in Wasser unlöslich ist und sogleich in Mono- und Tricalciumphosphat zerfällt, fügte ich, bevor ich Kalkwasser hinzuffliessen liess, eine Lösung von  $\text{NaCl}$  zu der Phosphorsäure. Wenn vorsichtig gearbeitet wird, so bekommt man eine klare Lösung.

---

1) a. a. O.

2) Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1892

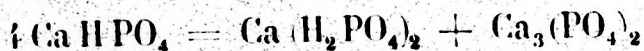
Diese Lösungen werden nach der Methode von Freund untersucht.

**Versuch III.**

Die untersuchten Flüssigkeiten enthalten je 22 mgr.  $P_2O_5$ .

Anwesend sind	Verbraucht werden zum Filtrat ccm. Uranlösung
$Na_2HPO_4$	0,3
$Na_2HPO_4 + 30$ mgr. NaCl	0,6
$NaHPO_4 + 30$ mgr. NaCl	2,1

Aus diesem Versuch geht hervor, dass  $CaHPO_4$  nicht ganz unlöslich in NaCl ist, und dass bei einem solchen Zusatz auch in Lösungen von  $Na_2HPO_4$  mehr Phosphorsäure im Filtrat gefunden wurde als ohne diesen Zusatz. In der Lösung von  $CaHPO_4$  ist genau die Hälfte des  $P_2O_5$  im Filtrat enthalten. Wahrscheinlich ist in der Flüssigkeit nicht  $CaHPO_4$  gelöst, sondern es sind nebeneinander Mono- und Tricalciumphosphat anwesend.



Diese Reaction findet immer statt, wenn  $CaHPO_4$  gebildet wird; es scheint, als sei dieses auch der Fall, wenn durch NaCl das Ausfallen des  $Ca_3(PO_4)_2$  verhindert wird.

Dasselbe Resultat wurde erhalten mit Mischungen, wie folgender Versuch lehrt.

**Versuch IV.**

Jede Mischung enthält 40 mgr.  $P_2O_5$  zur Hälfte als saures Phosphat. Wenn  $Ca(H_2PO_4)_2$  und  $Na_2HPO_4$  gemischt werden, so bildet sich ein Niederschlag. Durch NaCl-Zusatz lässt sich dieses verhindern.

Anwesend sind	Im Filtrat wird gefunden
$Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4$	20 mgr. $P_2O_5$
$Na_2HPO_4 + Ca(H_2PO_4)_2$	31 .. ..
$NaH_2PO_4 + CaHPO_4$	30,5 .. ..
$CaHPO_4 + Ca(H_2PO_4)_2$	30 .. ..

Auch hier erscheint die Hälfte des neutralen als saures Phosphat. Zur Bestimmung der Reaction des Harnes, der immer Erdphosphate enthält, ist deshalb diese Methode ebenso unbrauchbar, wie die Maly-Hoffmann'sche Methode.

Aus obigen Versuchen geht weiter hervor, dass, weil  $\text{CaHPO}_4$  wahrscheinlich immer in  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  und  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  zerfällt und die erstere Verbindung neben  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  nicht anwesend sein kann, im Harn nur Tricalcium- resp. Magnesiumphosphat neben Monophosphaten existiren können.

Freund und Toepfer<sup>1)</sup> haben versucht, die Reaction des Harnes zu bestimmen unter Anwendung einiger Farbstoffe, welche durch Säuren und Alkalien verschieden gefärbt werden. Das Verhalten der empfohlenen Farbstoffe: Alizarinsulfonsaures Natron, Phenolphthalein und Poirierblau, Phosphaten gegenüber ist ungefähr folgendes:

Es reagiren	für Alizarin	für Phenolphthalein	für Poirierblau
$\text{H}_3\text{PO}_4$	sauer	sauer	sauer
$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	neutral	„	„
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	alkalisch	neutral	„
$\text{Na}_3\text{PO}_4$	„	alkalisch	neutral
$\text{NaOH}$	„	„	alkalisch

Es wäre somit möglich, durch Säure- oder Alkalizusatz mit diesen drei Indicatoren das Verhältniss der Phosphate zu bestimmen. Ich habe die Versuche nicht wiederholen können, weil es mir nicht gelungen ist, Alizarin und Poirierblau zu bekommen. Nach den Untersuchungen von Lieblein<sup>2)</sup> ist es nicht möglich, den Farbenumschlag von Poirierblau zu Roth zu bestimmen, was jedenfalls Freund und Toepfer<sup>2)</sup> annehmen. Ich glaube, dass dieser Farbstoff entbehrlich ist (siehe unten).

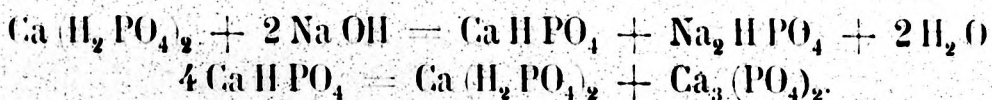
Alizarin wird wahrscheinlich dieselben Resultate ergeben wie Congopapier. Diese beiden Farbstoffe sind ein Reagens für freie anorganische Säuren. Weil ich kein Alizarin hatte,

1) Zeitschrift für physiol. Chemie, Band 19.

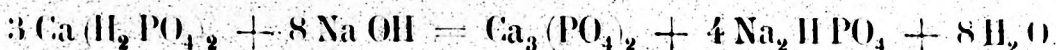
2) Zeitschrift für physiol. Chemie, Band 20.

so benutzte ich Congopapier. Wenn ich reine Phosphatlösungen mit Salzsäure titrirte, so trat Bläuung des Congopapiers auf, sobald die ersten Spuren freier Säure auftraten. Doch ist zu beachten, dass die Verhältnisse im Harn ganz anders liegen. Man hat dort ausser Phosphaten Salze vor sich, aus welchen durch Salzsäure schwächere organische Säuren freigemacht werden, welche Congopapier nicht bläuen. Es wird daher viel mehr Säure verbraucht, als zur Bildung der sauren Phosphate erforderlich ist.

Mit Phenolphthalein würde durch Zusatz von Natronlauge Rothfärbung auftreten, wenn nur neutrales Phosphat zugegen ist. Dieses ist aber nur der Fall, falls Alkaliphosphate vorliegen. Das Verhalten der Erdalkaliphosphate ist ein anderes:



Der letztere Körper würde vielleicht alkalisch reagiren, wenn er nicht unlöslich wäre. Die Endreaction, bei welcher Phenolphthalein geröthet wird, ist:



Es ist deshalb zur Neutralisation von  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$   $\frac{8}{3}$  mal soviel NaOH erforderlich als zur selben Menge  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

Als Endpunkt der Reaction mit genanntem Indicator wird von diesen Forschern der Punkt festgesetzt, bei welchem die rothe Farbe so intensiv wie möglich geworden ist, d. h. sobald ein Tropfen Natronlauge in der rothgefärbten Flüssigkeit keine rothen Schlieren mehr hervorruft. Ich kann Lieblein<sup>1)</sup> nur beistimmen, wenn er es unmöglich nennt, diesen Zeitpunkt festzustellen. In einer klaren Flüssigkeit ist es sehr schwer, kann aber vielleicht nach langer Übung gelingen; es ist aber geradezu unmöglich, die Bestimmung auf diese Weise in einer trüben Flüssigkeit zu machen, wie es der Harn durch NaOH-Zusatz wird. Durch jeden hereinfließenden Tropfen entsteht eine klare Stelle, welche dunkler erscheint als die trübe Flüssigkeit.

Uebrigens scheint es mir unrichtig, diesen Punkt als Endpunkt der Reaction zu betrachten. Titriren wir z. B. Salzsäure

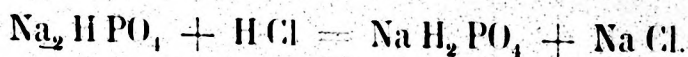
<sup>1)</sup> a. a. O.



mit Natronlauge, so tritt die Rothfärbung von Phenolphthalein zugleich mit der Bläuung von Lakmuspapier auf. Bläuung des Lakmusfarbstoffes zeigt uns aber den Eintritt der alkalischen Reaction an. Also wäre bei der Verwendung von Phenolphthalein als Indicator consequenter Weise das Auftreten der Rothfärbung und nicht das Maximum derselben als Anzeiger alkalischer Reaction zu verwenden.

Ich prüfte eine andere Methode, indem ich festzustellen versuchte 1. wieviel Säure erforderlich ist, um alles Phosphat in saures, 2. wieviel Alkali nöthig ist, um Alles in normales Phosphat überzuführen.

Wenn zu einer Lösung von Phosphaten  $\text{BaCl}_2$  hinzugesetzt wird, so entsteht bei Gegenwart von neutralen phosphorsauren Salzen eine Trübung. Dieser Niederschlag ist löslich in Säuren und zwar zeigt das Verschwinden desselben an, dass nunmehr nur noch saures Baryumphosphat in der Lösung vorhanden ist. Aus der zur Auflösung erforderlichen Menge Säure lässt sich die Masse des neutralen Phosphates berechnen.



Es entspricht somit 1 ccm. einer Zehntelnormalsalzsäure 7.1 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Leichter ist es, mit Säure im Ueberschuss zu versetzen und nach Zusatz von  $\text{BaCl}_2$  Natronlauge hinzuzulassen zu lassen, bis sich ein Niederschlag von  $\text{BaHPO}_4$  zu bilden anfängt. Bei der Bestimmung im Harn ist letzteres Verfahren das einzig brauchbare, da derselbe Sulfate enthält, die durch  $\text{BaCl}_2$  ebenfalls gefällt werden.

Die Ausführung ist folgende: Zu 10 ccm. Harn werden 5–10 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-HCl oder Essigsäure hinzugesetzt, darauf  $\text{BaCl}_2$  im Ueberschuss zugefügt, nach dem Absetzen des Niederschlages filtrirt und zum klaren Filtrat solange  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH zufließen gelassen, bis eine leichte Trübung sichtbar wird. Mit einiger Uebung ist der Niederschlag von  $\text{BaHPO}_4$  leicht von etwaigen Staubtheilchen zu unterscheiden. Ist man darüber im Zweifel, so kann man abermals filtriren: wird jetzt durch  $\frac{1}{10}$  ccm. der Lauge eine Trübung hervorgerufen, so ist die Grenze erreicht oder überschritten.

Bei der Lösung der zweiten Frage verwendete ich Phenolphthalein als Indicator. Es tritt Rothfärbung ein, wenn alles saure Phosphat aus der Lösung verschwunden ist. Ein Zusatz von Chlорcalcium verursacht Entfärbung, weil sich das zunächst gebildete secundäre Calciumphosphat, wie ich oben gezeigt habe, zu tertiärem und saurem Phosphat umsetzt. Nach weiterem Zusatz von Natronlauge tritt die Färbung wieder auf und man fährt damit solange fort, bis Chlорcalciumlösung eine Entfärbung nicht mehr hervorruft. Es ist dann alles Phosphat in die Form von normalem Calciumphosphat übergeführt.

Ausserdem sind die anderen sauren Körper, die im Harn vorkommen, neutralisirt. Es wird etwas zu wenig Lauge verbraucht, doch ist der Fehler verhältnissmässig gering. In der Regel wird es nöthig sein, den Harn zu verdünnen, weil sonst die rothe Farbe nicht deutlich hervortritt: 10 ccm. Harn mit 25 ccm. Wasser gibt gute Resultate.

Die erhaltene Zahl muss mit der nach der Maly'schen Methode erhaltenen übereinstimmen.

Ich habe zuerst nach dieser Methode Phosphatlösungen untersucht.

#### Versuch V.

10 ccm. Phosphorsäure, enthaltend 22 mgr.  $P_2O_5$ , werden titirt mit  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH.

- a) Trübung nach  $BaCl_2$ -Zusatz . . . mit 3,2 ccm.
- b) Rothfärbung von Phenolphthalein .. 6,2 ..
- c) Ebenso nach  $CaCl_2$ -Zusatz . . . .. 9,05 ..

Es entstehen bei a: Mono-, bei b: Di-, bei c: Triphosphate. Es entspricht 1 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH bei a: 7,1, bei b:  $\frac{7,1}{2}$ , bei c:  $\frac{7,1}{3}$  mgr.  $P_2O_5$ . Es würden somit zugegen sein nach Bestimmung a: 22,7, nach b: 22, nach c: 21,4 mgr.  $P_2O_5$ .

#### Versuch VI.

Zu 20 ccm. obiger Phosphorsäure werden 9,3 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH zugesetzt. Es ist somit ebensoviel saures wie neutrales Phosphat zugegen. Nach Zusatz von 10 ccm.

Normal-HCl entsteht Trübung a mit 7,1 cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH. Erforderlich 2,9 cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-HCl, Rothfärbung von Phenolphthalein nach  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz mit 8,8 cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH. 1 cem.  $\frac{1}{10}$  Normalsäure ist im Stande 7,1 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$  aus neutralem in saures Phosphat überzuführen. 2,9 cem. entsprechen 20,6 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Um aus saurem normales Phosphat zu bilden, sind erforderlich gewesen  $2,9 + 8,8 = 11,7$  cem.  $\frac{1}{10}$  Normallauge, entsprechend einem Gehalt von 41,5 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Nach der Gleichung  $s = 17,75 a - g$ , welche bei Benutzung von Zehntelnormallauge übergeht in  $s = 7,1 a - g$ , wird  $s = 8,8 \cdot 7,1 - 44 = 15,5$  mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$  als saures Phosphat gefunden.

Diese Zahlen fallen zu niedrig aus: im Harn ist aber der Fehler weniger gross (siehe unten). Die untere Grenze fällt bei diesen Lösungen genau mit dem Punkt zusammen, wo Congopapier nicht mehr gebläut wird.

Wenn Carbonate anwesend sind, so wird die Säuremenge, welche verbraucht wird, zu gross erscheinen. Man kann diesen Fehler corrigiren, wenn zur Feststellung der Acidität der Harn mit einer bekannten Menge Säure versetzt wird. Die obere Grenze wird jetzt ebensoviel zu niedrig ausfallen, als die untere zu hoch ist. Ich habe im Harn auf diese Weise nie Carbonate gefunden.

Die Harnuntersuchung ergab nun ein unerwartetes Resultat. Nachdem der Harn mit Säure und  $\text{BaCl}_2$  beschickt worden war, war bis zum Auftreten der Trübung immer mehr Lauge erforderlich, als der hinzugefügten Menge Säure entspricht. Die Acidität des Harnes (mit Phenolphthalein und  $\text{CaCl}_2$  bestimmt) ist grösser als der Säuregrad, welcher entstehen würde, wenn sämtliches  $\text{P}_2\text{O}_5$  in Form von saurem Phosphat vorhanden wäre. Dieses Plus ist ebenso gross, wie die Menge Natronlauge, welche verbraucht wird, um im Harn nach Versetzen mit Chlorbaryumlösung und Entfernung der Sulfate einen Niederschlag von  $\text{BaHPO}_4$  zu erzeugen.

### Versuch VII.

10 ccm. Harn enthalten 30 mgr.  $P_2O_5$ . Zu 10 ccm. Harn werden 10 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-HCl und  $BaCl_2$  hinzugesetzt. Im Filtrat erscheint eine Trübung mit 11,2 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH, also 1,2 ccm. mehr, als die zugesetzte Säuremenge beträgt. Die Acidität ist 9,9 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH, somit würden zugegen sein  $(9,9 - 1,2)3,55 = 30,88$  mgr.  $P_2O_5$ . Es bleiben 1,2 ccm. übrig zur Neutralisation anderer saurer Körper.

### Versuch VIII.

Wie Versuch VII. 10 ccm. Harn enthalten 21 mgr.  $P_2O_5$ .

Gefunden  $(6,4 - 0,7) 3,55 = 20,2$  mgr.  $P_2O_5$ .

Der Harn enthält somit nur saure Phosphate neben anderen sauren Körpern. Ich habe wenigstens nie ein anderes Resultat erhalten.

Nach der Methode von Freund wurde immer (im Mittel  $\pm 40\%$ ) neutrales Phosphat gefunden. Weil diese Zahl mit den Angaben anderer Autoren übereinstimmt, glaube ich annehmen zu dürfen, dass ich nicht mit abnormen Harnen arbeitete.

Weil die Differenz zwischen den beiden nach meiner Methode erhaltenen Zahlen ziemlich genau dem Phosphorsäuregehalt entspricht, ist es genügend, die Acidität und den Gehalt an  $P_2O_5$  zu bestimmen:

$(A - \frac{P}{3,55})$  ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH sind erforderlich zur Neutralisation anderer saurer Körper.

Um diese Gleichung zu vereinfachen, konnte der Titer der Uralösung so gestellt werden, dass 1 ccm. 3,55 mgr.  $P_2O_5$  entspricht. In diesem Fall stimmt 1 ccm. der Uralösung überein mit 1 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH und man hat  $Ac - Uran =$  Säurewerth der anderen sauren Körper.

Dass demnach die Methode von Freund zu hohe Werthe für das saure Phosphat ergibt, geht aus folgendem Versuch hervor.

**Versuch IX.**

10 ccm. Harn, enthaltend 24 mgr.  $P_2O_5$ , erfordern, bis Rothfärbung von Phenolphthalein auftritt, 4,35 ccm., zur völligen Neutralisation 7,5 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-Na OH. Nach der Methode von Freund wurden 16,5 mgr.  $P_2O_5$  als saures Phosphat gefunden.

Es würden somit  $\frac{16,5}{7,1} = 2,3$  ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-Na OH genügen, um alles Phosphat in neutrales überzuführen. Die Grenze, wo alles Phosphat durch  $Ba Cl_2$  niedergeschlagen werden kann, ist aber erreicht durch Zusatz von 4,35 ccm. Lauge.

Ich setzte zu je 10 ccm. Harn Na OH und untersuchte nach der Methode von Freund. Wenn diese Methode richtig wäre, so müsste durch je 1 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-Na OH 7,1 mgr.  $P_2O_5$  weniger als saures Phosphat erscheinen.

Das Resultat war, wie ich es erwartete:

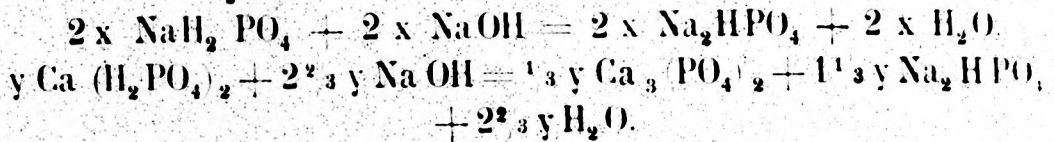
Zugesetzt in ccm. $\frac{1}{10}$ Normal-Na OH	Als saures Phosphat zugegen mgr. $P_2 O_5$
0	16,5
2	10
4	5
6	0

Wie oben gesagt, wird die Acidität um etwas zu niedrig gefunden. Ebenso muss etwas mehr Lauge verbraucht werden als zur Neutralisation der Säurekörper erforderlich ist, weil schon neutrales Phosphat gebildet ist, wenn der Niederschlag erscheint. Doch ist die Differenz dieser beiden Zahlen immer etwas grösser als dem  $P_2O_5$ -Gehalt entspricht. Es ist deshalb beim Feststellen der unteren Grenze Säure verschwunden: Es ist weniger Lauge erforderlich als sonst nöthig sein würde. Diese Säure ist nicht  $CO_2$ , denn Zusatz von HCl und Neutralisation nach einiger Zeit ändert die Reaction nicht. Dieser Körper ist, wie unten gezeigt wird, die Harnsäure.

Obwohl die Acidität zu niedrig gefunden wird, ist es möglich, ungefähr den Gehalt an Erdalkaliphosphaten zu eruiren. Wenn zur Neutralisation anderer sauren Körper a ccm. Lauge

erforderlich sind,  $a = \left( A - \frac{P}{3.55} \right)$ , so hat man weiter folgende Reactionen

Ohne  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz:



Rothfärbung von Phenolphthalein tritt auf mit  $(a + 2x + 2\frac{2}{3}y)$  cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH.

Nach  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz sind, wie leicht ersichtlich,  $(a + 4x + 4y)$  cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH erforderlich.

Aus diesen Gleichungen sind  $x$  und  $y$  leicht zu berechnen.

Die für  $x$  und  $y$  gefundenen Werthe sind mit 14.2 zu multipliciren, um den Gehalt an  $\text{P}_2\text{O}_5$  zu finden.

Beispiel:

10 cem. Harn enthalten 39 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$  Acidität resp. 7.4 und 11.9 cem.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH.  $39 : 3.55 = 11$

$$a = 11.9 - 11 = 0.9$$

$$2x + 2\frac{2}{3}y = 6.5$$

$$4x + 4y = 11.0$$

$$x = 1.25y = 1.5$$

Also anwesend:

17.7 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$  als Alkaliphosphate.

21.3 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$  als Erdalkaliphosphate.

Diese Zahlen sind nicht genau, überdies wird Tripelphosphat zu den Erdphosphaten gezählt, aber zur ungefähren Vergleichung sind die Zahlen brauchbar.

Während bei Anwesenheit von Erdphosphaten nach der Methode von Freund zu viel saures Phosphat gefunden wird, wird im Harn zu wenig gefunden. Es müssen also im Harn ein oder mehrere Körper zugegen sein, welche, nachdem sie in Baryumverbindungen übergegangen sind, im Stande sind,  $\text{BaO}$  an das saure Baryumphosphat abzugeben: durch Zusatz von Säure und  $\text{BaCl}_2$  werden diese Körper unschädlich gemacht.

Ich untersuchte zuerst den Einfluss von Sulfaten.

### Versuch X.

10 cem. Phosphorsäure, enthaltend 15.5 mgr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ , werden mit Kalkwasser versetzt, bis saures Calciumphosphat zugegen

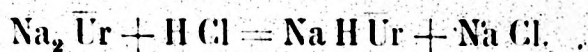
ist. Zu dieser Lösung werden wechselnde Mengen  $MgSO_4$  zugesetzt und nach der Methode von Freund untersucht. Der Einfluss von  $Na_2SO_4$  war derselbe. Es wird in beiden Fällen  $BaSO_4$  gebildet.

Zugesetzt	Im Filtrat anwesend mgr. $P_2O_5$
Nichts	15.5
10 mgr. $MgSO_4$	14.5
20 .. ..	14
50 .. ..	13
100 .. ..	12
100 .. .. + 300 mgr. $NaCl$	12

Es wird demnach weniger saures Phosphat gefunden, als zugegen ist, aber so grosse Mengen Sulfat sind nicht im Harn anwesend. Ich theile den Versuch nur mit, weil einiger Einfluss gewiss durch die Sulfate geübt wird.

Einen um Vieles grösseren Einfluss hat aber die Harnsäure.

Ich löste käufliche Harnsäure in Natronlauge, der ich so viel zusetzte, bis die Reaction für Phenolphthalein neutral war. Um saures Urat zu bekommen, wurde die Hälfte der verbrauchten Menge Lauge durch  $HCl$  neutralisirt:



Sowohl saures als neutrales Urat werden durch  $BaCl_2$  gefällt.

Es ist einleuchtend, dass neutrale Urate neben Phosphaten gelöst sein können. Es ist aber die Frage, wie sich saures Urat und neutrales Phosphat und umgekehrt neutrales Urat und saures Phosphat zu einander verhalten.

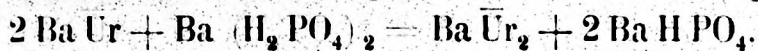
Saures Urat ist in der Kälte löslich in neutralem Natriumphosphat. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass sich dann neutrales Urat neben saurem Phosphat in der Lösung befindet. Aus der Löslichkeit von saurem Urat in neutralem Phosphat geht eigentlich schon hervor, dass der Harn nur saure Phosphate enthält: sonst wäre ein Sedimentum lateritium unmöglich, erst recht ein Sediment von Harnsäure.

Den Beweis, dass neben saurem Phosphat neutrales Urat anwesend ist, glaube ich durch folgenden Versuch geliefert zu haben.

### Versuch XI.

10 ccm. Phosphorsäure, enthaltend 28,5 mgr.  $P_2O_5$ , werden versetzt mit soviel Aetzbarytlösung, dass sich  $Ba(H_2PO_4)_2$  in Lösung befindet. Hinzugesetzt wird eine Lösung von neutralem Natriumurat. Jede Umsetzung würde sich durch einen Niederschlag kundgeben. Die Flüssigkeit bleibt klar. Es ist somit kein neutrales Phosphat anwesend.

Mit  $BaCl_2$  versetzt, bleiben nur 12 mgr.  $P_2O_5$  gelöst. Es hat deshalb etwa folgende Reaction stattgefunden:



Dass dieser Umtausch stattfindet, zeigen folgende Versuche.

### Versuch XII.

10 ccm. Phosphorsäure werden versetzt mit  $NaOH$ , so dass  $NaH_2PO_4$  entsteht. Es wird  $BaCl_2$  zugesetzt. Diese Flüssigkeit wird gemischt mit einer mit  $BaCl_2$  versetzten Lösung von neutralem Urat.

Anwesend sind . . . . . 28,5 mgr.  $P_2O_5$ .

Im Filtrat werden gefunden . 18,5 mgr.  $P_2O_5$ .

### Versuch XIII.

Eine Mischung von neutralem Urat und saurem Natriumphosphat wird untersucht nach der Methode von Freund.

Anwesend = 22 mgr.  $P_2O_5$ .

Gefunden = 11 mgr.  $P_2O_5$ .

Ich habe mehrere Versuche auf diese Weise hergestellt und immer weniger saures Phosphat gefunden, als anwesend war. Es entzieht deshalb das gelöste saure Baryumphosphat dem gefällten Baryumurat ein (oder zwei) Atome Baryum.

Welcher Art diese Einwirkung ist, habe ich mikroskopisch ermittelt.

### Versuch XIV.

Ich bereitete u. A. folgende Mischungen:

a)  $Ba(H_2PO_4)_2$  und saures Natriumurat.

b)  $Ba(H_2PO_4)_2$  und neutrales Natriumurat.

c) Eine in der Kälte gesättigte und filtrirte Lösung von Harnsäure in  $Na_2PO_4$ .

d) Eine bei  $100^\circ C.$  gesättigte Lösung von Harnsäure in  $Na_4HPO_4$ . Beim Abkühlen scheidet sich aus letzterer Lösung eine



sehr grosse Menge saures Natriumurat ab. Es muss demnach saures Phosphat in grossem Ueberschuss zugegen sein.

Obige Lösungen werden gefällt durch  $\text{BaCl}_2$  und der Niederschlag von Zeit zu Zeit mikroskopisch untersucht. Anfangs besteht derselbe immer aus einer gelblichen, körnigen Masse von Baryumurat. Sehr bald erscheinen Krystalle von  $\text{BaHPO}_4$  und freier Harnsäure. Ersterer Körper krystallisirt, wie ich mich durch Fällung von  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  mit  $\text{BaCl}_2$  überzeugte, in sechseckigen, bisweilen langgestreckten Täfelchen, welche sich durch Zusatz von Salzsäure lösen. Die Harnsäure erscheint immer krystallisirt in kleinen oder grossen rectangulären Vierecken oder in grösseren Krystallen, welche in der Mitte breiter sind als an den Enden. (Abgebildet bei Funke, Tafel VII, Fig. 4. Rechts.) Wenn, wie bei d, saures Phosphat im Uebermaass anwesend ist, so sieht man nach einiger Zeit nur Krystalle.

Ganz dasselbe Resultat erhielt ich auch, wenn ich zu d  $\text{CaCl}_2$  zusetzte. (Nur mit dieser Lösung stellte ich diesen Versuch an.) Doch trat hier die Harnsäure in Büschelform auf (wie abgebildet ist bei Funke, Tafel XVII, Fig. 2, nur kurzer und gedrängener).

Der Process wird beschleunigt durch Kochen, aber die Krystalle sind dann weniger gut charakterisirt.

Ich benutzte zu diesen Versuchen käufliche Harnsäure. Nun ist es sehr merkwürdig, dass sich durch Salzsäurezusatz zu den Salzen fast immer dieselben rectangulären Vierecke wie im Versuch XIV abscheiden, während ich aus Menschenharn immer die Wetzsteinform erhalte, welche ich bis jetzt aus der käuflichen Harnsäure nie bekommen habe. Gibt es vielleicht mehrere Harnsäuren?

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass der Fehler bei der Methode von Freund sehr gross sein kann. Wenn alle Harnsäure als neutrales Urat anwesend ist, so kann, wenn man die mittleren Zahlen vergleicht (nach Hammarsten<sup>1)</sup> 25 gr.  $\text{P}_2\text{O}_5$ : 0,7 gr. Harnsäure im Tag), ca. 25% der Phosphorsäure zu neutralem Phosphat werden. Natürlich geben

<sup>1</sup> Handbuch der physiol. Chemie.

mittlere Zahlen keinen Aufschluss über die Grösse des Fehlers, wie er in einem bestimmten Harn sein wird.

Im Harn werden nun folgende Reactionen stattfinden. Wenn  $\text{Ba Cl}_2$  zugesetzt wird, so bilden sich Baryumsulfat, saures Baryumphosphat und Baryumurat. Der erstere Körper fällt aus, der letztere würde nach einiger Zeit ebenfalls ausfallen, wenn nicht das saure Baryumphosphat demselben alles  $\text{BaO}$  entzöge. Das  $\text{BaHPO}_4$  fällt nieder, während die frei gewordene Harnsäure von den übrigen Harnbestandtheilen, vor Allem Ureum, gelöst erhalten bleibt. Im Niederschlage braucht deshalb keine Harnsäure anwesend zu sein, es gelang mir auch nicht, aus demselben Harnsäure zu gewinnen.

Wird aber dem Harn vorher Säure zugesetzt, so wird die Harnsäure freigemacht und wird zum Theil im Niederschlag anwesend sein. Ich zerlegte den Niederschlag mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{NaOH}$ , das Filtrat enthält dann neutrales Natriumurat, aus welcher Verbindung durch Salzsäure Harnsäure abgespalten wird. Die Menge, welche ich auf diese Weise gewonnen, war zu gering, um die Murexidprobe damit anzustellen; der Körper zeigte aber die charakteristische Krystallform von Harnsäure und war unlöslich in Salzsäure. Es ist demnach klar, dass (siehe Seite 315) die Acidität nach Entfernen des Niederschlages durch  $\text{Ba Cl}_2$  hervorgerufen, geringer ist als vorher.

Ich weiss nicht, ob der normale Harn immer nur saures Phosphat enthält. Die von mir untersuchten Harne ergaben aber immer nur saure Phosphate neben anderen sauren Körpern.

Ich habe eine Reihe Bestimmungen ausgeführt und will darüber Einiges berichten. Ich sammelte den Harn in getrennten Portionen während eines Tages und berechnete dann den Gehalt an  $\text{P}_2\text{O}_5$  u. s. w. für den während einer Stunde gelassenen Harn. Je mehr  $\text{P}_2\text{O}_5$  anwesend ist, je höher ist die Acidität; die anderen sauren Körper geben aber eine abwechselnde Curve.

Meine Tageseintheilung ist folgende: Frühstück 9 Uhr bestehend aus  $\frac{1}{2}$  l. Milch, Brot, Butter und Käse, einem Ei, Thee um 1 Uhr Nm. Butterbrot mit einer Tasse Cacao; Mittagessen  $4\frac{1}{2}$  Uhr; am Abend Thee, nachher  $\frac{1}{2}$  Liter Bier; um 11 Uhr Abendbrot.

Die geringsten Zahlen werden immer erhalten am Vormittag von 9—12 Uhr, die höchsten von 12—5 Uhr Nachmittags. Es scheint nun zwar, dass während der Digestion die Acidität geringer wird, aber gross ist dieser Einfluss nicht, sonst würde die geringste Acidität auf den Abend fallen müssen. Ausserdem stimmen meine Zahlen mit den Zahlen Beneke's<sup>1)</sup> überein, doch findet bei Beneke die Hauptmahlzeit um 2 Uhr statt. Die Zahlen Beneke's (mittlere Zahlen aus 5 Tagen) sind folgende: Stündlich wurde gefunden in mgr.

Nachtharn	89
7—10 Vm.	55
10—2 Nm.	57
2—5 ..	123
5—8 ..	120
8—11 ..	102
Im Mittel	91

Ich fand als Resultat eines Tages:

	Harnmenge in ccm.	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> in mgr.	Acidität ccm. <sup>1</sup> / <sub>10</sub> Normal- Na OH	Für andere Säure ccm. <sup>1</sup> / <sub>10</sub> Normal- Na OH
12—9 Vm. . .	37,8	113	37,4	5,5
9—12 .. . .	80,0	64	24,0	6,0
12—3 Nm. . .	86,7	117	34,8	1,8
3—5 .. . .	57,5	224	68,4	5,2
5—7 .. . .	52,5	163	49,3	3,6
7—10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> .. . .	71,5	107	37,1	6,0
10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —12 .. . .	200,0	130	44,0	7,4
Im Mittel über 24 Stunden .	67,1	121	39,3	5,2

An 4 anderen Tagen erhielt ich im Allgemeinen dasselbe Resultat.

Weil ich nicht im Stande bin, jede Abhandlung sogleich im Original zu studiren, so bitte ich die Herren Collegen, welche vielleicht meine Versuche wiederholen werden, mir womöglich einen Separatabdruck ihrer Arbeit zukommen zu lassen.

Stiens, im November 1897.

<sup>1)</sup> Archiv u. s. w. von Vogel, Nasse und Beneke. 1854.