

## **Zur Aciditätsbestimmung des Urins.**

Von

**Dr. Otto Naegeli,**

gew. Assistenzarzt der Klinik.

Z. Z. I. Assistenzarzt der medic. Poliklinik in Zürich.

---

Aus der medicinischen Klinik der Universität Bern (Prof. Sähli).  
(Der Redaction zugegangen am 29. Juni 1900.)

Die Bestimmung der im Urin ausgeschiedenen Säuremenge hat für den Einblick in eine Reihe von Krankheiten eine hervorragende theoretische wie praktische Bedeutung. Eine exacte Bestimmung der Acidose bei Diabetes, Gicht und anderen Stoffwechselkrankheiten, überhaupt die Kenntniss der durch den Eiweisszerfall entstehenden Säuremengen, wäre für Diagnose, Prognose und Therapie von nicht zu unterschätzendem Werthe. Dennoch liegen bisher nur wenige Untersuchungen auf diesem Gebiete vor, indem die meisten Autoren in Folge vermeintlicher oder vorhandener Schwierigkeiten sich überhaupt von einem tiefen Eingehen auf Aciditätsuntersuchungen haben abschrecken lassen, in der Voraussetzung, dass den bisher geübten Methoden eine genügende Sicherheit der erhaltenen Resultate abgehe, und dass die Technik der Acidimetrie des Urins erst noch gefunden werden müsse.

Die folgenden Untersuchungen bezweckten eine eingehende nochmalige Prüfung der bisher geübten und vorgeschlagenen Methoden der Acidimetrie des Urins und sollten dazu führen, eine für klinisch praktische Zwecke genügende und möglichst einfache Bestimmung zu finden und ihre für diesen Zweck ausreichende Genauigkeit zu beweisen. Es war nun allerdings

nach den bisherigen Arbeiten vor auszusehen, dass die Auf-  
findung einer vollkommen exacten Methode der Aciditäts-  
bestimmung für eine derart complicirte Lösung, wie sie der  
Urin darstellt, auf ausserordentliche, vielleicht unlösbare  
Schwierigkeiten stossen würde: allein es hatten allen unsern  
Untersuchungsmethoden gewisse Fehler an, und dennoch lassen  
wir uns vor ihrer Anwendung nicht abschrecken, sofern ihre  
Resultate nicht allzu sehr von der mathematischen Grösse  
abweichen. Ganz ähnlich könnte es sich auch in Betreff der  
Schwierigkeit, exacte Resultate zu erzielen, bei der Aciditäts-  
bestimmung des Urins verhalten, die bisher fast ausschliesslich  
vom theoretischen Standpunkt aus geprüft und, wie ich später  
zeigen werde, meist wegen Fehler als unbrauchbar verworfen  
wurde, die für praktisch klinische Zwecke kaum eine Rolle  
spielen. Wenn es aber gelingen sollte, eine Untersuchungs-  
technik zu schaffen und zu begründen, deren Fehler nicht  
grösser sind als diejenigen, welche wir bei den andern in  
der practischen Medicin üblichen Methoden tagtäglich begehen,  
so würde nichts im Wege stehen, diese Aciditätsbestimmung  
des Urins der Praxis einzuverleiben. Die folgenden, auf der  
medizinischen Klinik in Bern ausgeführten Untersuchungen,  
ihre kritische Besprechung und die sorgfältige Berechnung  
ihrer Fehler mögen einen Einblick gestatten, wie weit wir  
dem vorgestreckten Ziele nahe gekommen sind.

Die ersten Versuche, sich über den Säuregrad des Urins  
Rechenschaft zu geben, wurden wohl mit dem allgemein  
gebräuchlichen Lackmuspapier angestellt. Man musste sich  
indessen sehr bald überzeugen, dass damit etwas Zuver-  
lässiges nicht gewonnen werden konnte, weil das I. und II.  
Alkaliphosphat,<sup>1)</sup> durch deren Anwesenheit die Reaction des  
Urins hauptsächlich bedingt wird, jedes für sich, und zwar  
entgegengesetzt, auf Lackmus reagiren. In Betreff einer aus-  
führlichen Erörterung dieses Verhaltens verweise ich auf den  
spättern Abschnitt der Phosphattitration.

<sup>1)</sup> Im Folgenden sind primäre, secundäre und tertiäre normale  
Salze, d. h. solche, in denen ein, zwei oder drei Wasserstoffatome durch  
Metalle ersetzt sind, als I. II. und III. Salz bezeichnet.

Es wäre nun offenbar das Nächstliegende gewesen, an Stelle des principiell unbrauchbaren Lackmus nach andern empfindlichen Indicatoren zu suchen, welche jenes so störende Verhalten des Lackmus gegenüber den beiden Phosphaten nicht besitzen. Dies ist indessen nur in geringem Grade geschehen. Man hat versucht, durch Tinct. Coccionellae oder Phenolphthalein oder Corallin (Rosolsäure) bessere Resultate zu gewinnen: allein thatsächlich eingebürgert hat sich keines dieser Mittel, und es fehlte nicht an Stimmen, welche gegen die Anwendung derselben Opposition erhoben, insbesondere waren es die folgenden Factoren, welche die Brauchbarkeit der genannten Indicatoren verunmöglichen sollten: die Eigenfarbe des Harns, die Einwirkung der Carbonate und Ammoniumsalze, die alkalischen Erden: darüber später!

Eine grössere Arbeit von Freund und Toepfer (Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. XIX) suchte allerdings durch eine ganze Menge von Indicatoren und die Empfehlung ihrer Zuverlässigkeit die empfundene Lücke auszufüllen. Vor Allem sollte das Alizarinroth S (alizarinsulfonsaures Natron) durch seine Farbenänderungen bei den verschiedensten Reactionsverläufen Aufschluss über Acidität und Alkalescenz zu geben im Stande sein.

Es wird unten bei der Titration der verschiedenen Salze Gelegenheit sich finden, auf diese von Freund und Toepfer empfohlenen Indicatoren und ihre Genauigkeit zurückzukommen. Hier genügt es anzuführen, dass bisher keine der von den beiden Autoren empfohlenen Methoden sich Anerkennung zu verschaffen gewusst hat, und dass auch sie zum Theil lebhafter Opposition begegnet sind.

Es entstand jetzt allmählich mehr und mehr die Ansicht, dass es wegen bedeutender Schwierigkeiten wohl überhaupt nicht gelingen werde, auf diesem Wege der Titration mittelst Indicatoren zum Ziele zu gelangen, und man sah sich deshalb nach Methoden um, die auf andern Principien basirten.

Eine solche auf ganz anderer Ueberlegung beruhende Bestimmungsart ist die sogenannte Maly'sche Methode (Zeitschrift f. analyt. Chemie, Bd. 15 S. 417.) Dieselbe hat

den Zweck, die Phosphorsäure durch einen Process doppelter Wahlverwandtschaft an Baryum gebunden als  $Ba_3(PO_4)_2$  in unlöslicher Form aus der Lösung zu entfernen und ihre Stelle durch eine äquivalente Menge einer der Titration keine Schwierigkeit bereitenden Säure (Salzsäure) einnehmen zu lassen. Das Genauere der Methode vergl. S. 325.

Diese Methode ist in den Lehrbüchern ziemlich günstig kritisirt; ihre Fehler sind bis in die neueste Zeit als gering bezeichnet worden; man kann aber nur selten finden, dass sie in die Praxis der Harnaciditätsbestimmung Eingang gefunden hat, und wie ich später darlegen werde, ist dies auch nicht zu bedauern.

Später hat Lieblein (Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. 21) ein anderes Procedere vorgeschlagen, nachdem er allen bisher geübten Methoden zu grosse Ungenauigkeit vorgeworfen hat. Er glaubte beweisen zu können, dass die ganze Acidität des Harns nur von der Menge des I. Phosphates abhängig sei, und dass ein Zufügen von Säure zum Harn in entsprechender Menge II. Phosphat in I. verwandle. Die Menge des I. Phosphates drücke also die Harnacidität aus, und zu seiner Ermittlung empfahl er die getrennte Bestimmung der beiden Phosphate. Es geschieht dies, indem nach der bekannten Uramethode zuerst die Gesamtphosphorsäure und nachher in einer andern Probe nach dem Verfahren von Freund (Centralblatt für medicin. Wissensch. 1892) das II. Phosphat mit  $BaCl_2$  als Baryumsalz niedergeschlagen und abfiltrirt und darauf im Filtrat wiederum mit der Uramethode das I. Phosphat, das allein in Lösung geblieben, berechnet wird.

Auch diese Bestimmung soll in einem spätern Abschnitt geprüft und beurtheilt werden.

In neuester Zeit sind noch mehrere andere Verfahren vorgeschlagen worden, die meist Phenolphthalein als Indicator gebrauchen. L. de Jager, Ueber die Reaction des Harnes (Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIV) empfiehlt, Urin mit  $HCl$  und  $BaCl_2$  zu versetzen, wodurch die Sulfate ausgefällt und abfiltrirt werden können. Dem Filtrat, das  $BaCl_2$  enthält neben  $NaH_2PO_4$ , wird jetzt Alkali zugegeben, bis II. Baryum-

phosphat ausgefällt wird. Aus der Differenz des hierzu nöthigen Alkalis und der vorher zugesetzten Säuremenge resultire der Säuregehalt des Harns. Auf das Princip dieser Methode werde ich zurückkommen. Oliviero (Rep. de Pharmac., 1897, 7) titirt den Harn direkt mit  $\frac{1}{100}$  Normalkalilauge und benützt als Indicator Phenolphthalein. Das von Strobel construirte Urinacidimeter verwendet eine graduirte Röhre, Phenolphthalein und  $\frac{1}{10}$  Normalkalilauge. Berlioz Lépinos und Michel (Chem. Ztg. Repertor., 1897) endlich setzen dem Urin Kalilauge zu und titiren den Ueberschuss derselben unter Verwendung von Phenolphthalein als Indicator mit Salzsäure. Die Harnacidität drücken sie in Gramm Salzsäure aus.

Bevor wir auf alle diese Bestimmungen eingehen, wollen wir uns zunächst Rechenschaft geben, was für Salze im Urin vorkommen, die für die Aciditätsermittlung in Betracht kommen.

#### Salze des Urins.

Ueber die Mengenverhältnisse der wichtigsten anorganischen Säuren und Basen im normalen Urin gibt eine Arbeit von Stadelmann (Archiv für experim. Pathologie, 17, 435) einen schätzenswerthen Aufschluss.

Darnach enthielte der Tagesurin (Mittel aus einer 5tägigen Periode)

9.850 g Cl 2,779 SO<sub>4</sub> 4.059 PO<sub>4</sub> — 0.405 C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (Harnsäure).  
2.583 „ K 5.478 Na 0,633 NH<sub>4</sub> 0,040 Ca 0,088 Mg.

Wenn wir aber, was für die Aciditätsfragen wichtig ist, diese Zahlen auf Aequivalenzwerthe umrechnen, so sind dieselben, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> als normales und H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> als II. Salz angenommen, die folgenden:

0,277 Cl 0,058 SO<sub>4</sub> 0,085 PO<sub>4</sub><sup>1)</sup> — 0,003 C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
0,066 K 0,238 Na 0,035 NH<sub>4</sub> 0,002 Ca 0,007 Mg.

Das Natrium genügt nicht ganz, um alles Cl zu binden. Die Summe der Säureäquivalente übersteigt also die der Basenäquivalente. Dabei ist das Aequivalenzverhältniss für PO<sub>4</sub> etwas zu hoch berechnet, weil im Urin auch I. Phosphat vorkommt.

<sup>1)</sup> In Huppert (Neubauer und Vogel), Harnanalyse 1898 entspricht der angegebene Aequivalenzwerth der PO<sub>4</sub> 0,043 dem I. und nicht, wie die Angabe lautet, dem II. Phosphat.

Von organischen Säuren kommen im normalen Menschenharn ausserdem noch vor, und vermehren also die Menge der Säurenäquivalente: Kohlensäure, Hippursäure.

Die Kohlensäure findet sich im Harn theils als freie  $\text{CO}_2$ , theils als Carbonat. Im Liter Urin ist nach Planer (Zeitschrift der Gesellsch. der Wiener Aerzte 1859, 465) im Mittel 63 cem. auspumpbare und 30,7 cem. gebundene Kohlensäure vorhanden: nach Pflüger (Pflüger's Archiv Bd. 2. S. 115) betragen diese beiden Werthe 180 und 5 cem. Die grosse Differenz zeigt, wie sehr die Angaben der Autoren von einander abweichen. Ueberhaupt sind wir über die Carbonate und die Kohlensäure des Urins noch ganz ungenügend orientirt.

Die Kohlensäure kann als I. oder als II. Salz vorkommen. Das I. Salz bildet leicht durch Umsetzung mit dem I. Phosphat Kohlensäure und II. Phosphat.

Ammoniumcarbonat lässt schon bei gewöhnlicher Temperatur Kohlensäure und Ammoniak entweichen.

Für die Acidimetrie sind sodann folgende Verhältnisse der Phosphate von Bedeutung.

Im Harn kommt I. neben II. Phosphat vor. Die Mengenverhältnisse derselben wechseln sehr und kommen für die Acidität und die Sedimentbildung des Urins sehr in Betracht. Urine, die viel I. Phosphat enthalten, sind stark sauer. Dabei ist es für die Acidität fast gleichgültig, ob gleichzeitig viel oder wenig II. Phosphat vorhanden ist.

Von der Menge des I. Phosphates hängt in erster Linie die Acidität eines Harns ab, indessen nicht ausschliesslich, wie Lieblein (l. c.) glaubt, da auch noch andere saure Verbindungen vorkommen (vergl. Ritter, Zeitschr. f. Biologie, 1897, S. 169), Sulfate und Urate.

Wird einem Urine freie Säure zugefügt, so verhält er sich wie eine Mischung von I. und II. Phosphat, indem zuerst alles II. in I. verwandelt wird, bevor freie Säure auftritt.

In analoger Weise entsteht auf Zusatz von freiem Alkali erst aus I. Phosphat das II.

Beim Uebersättigen einer Mischung von sauren (und

eventuell daneben auch II. Phosphaten von Na, K, Mg, Ca mit freiem Alkali fallen die alkalischen Erden zunächst aus als II. Phosphate.

Wird das I. Phosphat einer alkalischen Erde mit NaOH behandelt, so entsteht II. und III. Phosphat der alkalischen Erde.

Mit den Salzen der alkalischen Erden, z. B.  $\text{BaCl}_2$ , das neutral reagirt, entsteht aus I. Natriumphosphat das I. Baryumphosphat, das in Lösung bleibt, aus II. Natriumphosphat aber entsteht II. Baryumphosphat, das als Niederschlag ausfällt.

Wird nun einer Lösung des I. und II. Alkaliphosphates das Salz einer alkalischen Erde zugefügt, so erfolgt ein Niederschlag des entsprechenden Erdalkalisalzes aus dem II. Alkalisalz. Diese Umsetzung erfolgt aber nicht quantitativ. Dies geschieht angeblich nur bei saurer Reaction der Flüssigkeit (Huppert, Neubauer und Vogel, Harnanalyse).

Wie sich hierbei das I. Alkaliphosphat verhält, ist bisher nicht gezeigt worden. Ich werde auf S. 331 darauf eingehen.

Mit sehr stark überschüssigen Alkalien bilden Phosphatlösungen endlich tertiäre und basische Phosphate, z. B.  $2 \text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ba}(\text{OH})_2$  (Lieblein).

Die Chloride bieten nichts Besonderes.

Die Sulfate kommen vor als saure I. und als neutrale II. Salze; ausserdem ist ein Theil und zwar etwa  $\frac{1}{10}$  als ätherschwefelsaure Salze im Urin enthalten.

Ueber die Menge der im Urin enthaltenen sauren Sulfate vermisst man jede Angabe. Wegen der grossen Affinität der Schwefelsäure zu den Alkalien dürfte indessen die Menge der sauren Sulfate eine sehr geringe sein.

Harnsäure enthält der menschliche Urin etwa 0,2—1,2 g im Tage. Im frischen Urin grösstentheils als Biurat vorhanden, entstehen je nach der Menge der gleichzeitig vorhandenen sauren I. Phosphate Umsetzungen, wobei ein Theil der harnsauren Salze als freie Harnsäure und als Tetraurat ausfällt. Darüber, sowie über die Rolle, welche dabei das II. Natrium-

phosphat spielt, vergleiche die wichtige bereits citirte Arbeit von Ritter.

### **Wesen der Aciditätsbestimmung.**

Die Aciditätsbestimmung bezweckt in erster Linie, den Ueberschuss der Säureäquivalente über die Basenäquivalente zu ermitteln, denn das ist die Acidität des Urins im gewöhnlichen Sinne. Wenn wir also einer bestimmten Harnmenge soviel  $\frac{1}{10}$  Normallauge zusetzen, bis neutrale Reaction erzielt ist, so wissen wir, dass die gefundene Alkalimenge der überschüssigen  $\frac{1}{10}$  Normalsäureäquivalentmenge gleichkommt. Daraus lässt sich dann mit Leichtigkeit die für den Tagesurin nöthige Alkalimenge und daraus endlich die Gesamttacidität pro die berechnen. Dieselbe wird dann vortheilhaft in Grammen reiner Oxalsäure oder Salzsäure ausgedrückt.

Man titirt also auf den Neutralisationspunkt. Darunter verstehe ich jenen Punkt einer Salzlösung, bei welchem auf Zusatz einer Spur Säure die Lösung gegenüber Indicatoren sauer und auf Zusatz einer Spur Base alkalisch reagirt. Als bester Indicator hat sich dafür Phenolphthalein herausgestellt, weil derselbe für Salzlösungen dem theoretisch auf chemischem Wege ermittelten Neutralisationspunkte ungemein nahe kommt.

Die Acidität ist also der Ueberschuss der Säuremengen einer Lösung über ihren Neutralisationspunkt.

Mit der Bestimmung der Harnacidität, die also einen relativen Begriff darstellt, ist über die vom Körper ausgeschiedene Säuremenge selbst noch gar nichts gesagt. Wenn der Urin sehr viel Säuren enthält, dabei aber auch gleichzeitig viel Alkalien, so kann seine Acidität gering sein und durchaus nicht auf eine grosse Menge ausgeschiedener Säuren schliessen lassen. In diesem Falle kann erst die gleichzeitige Bestimmung der Basen uns über die thatsächliche Menge der Säuren aufklären.

Zur Ermittlung der Acidität sollte ihrem ganzen Wesen nach die einfachste Methode diejenige sein, die titrimetrisch so viel Lauge zusetzt, bis alle sauren Salze in Neutralsalze verwandelt sind.



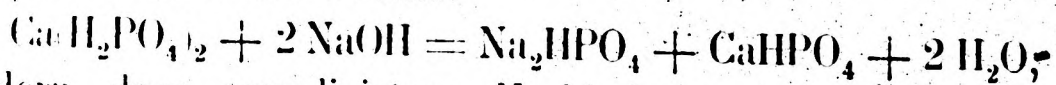
Diese Bestimmung könnte vom theoretischen Standpunkte aus unter 2 Bedingungen unrichtig sein:

erstens, wenn beim Zusatz der Lauge die im Urin vorhandenen sauren Salze nicht einfach in neutrale verwandelt würden, sondern die chemischen Veränderungen complicirter wären und sich gegenüber Indicatoren nicht chemisch genau verrieten:

zweitens, wenn die vorhandenen Indicatoren entweder nicht genau die erste Bildung alkalisch reagirender Salze anzeigten, oder doch einen undeutlichen Farbenwechsel aufwiesen, dessen Eintritt schwierig zu erkennen wäre.

Alle diese Einwände sind in der That gemacht worden.

Den ersten derselben hat vor Allen Lieblein (l. c.) hervorgehoben, und auf seine Angaben hin ist von mehreren Lehrbüchern die Titration der Harnacidität mittelst Natronlauge und Indicatoren als principiell unrichtig verworfen worden. Der genannte Autor behauptet nämlich, dass beim Zusetzen von NaOH zum Urin nicht einfach das in demselben vorhandene I. Calciumphosphat in II. neutrales<sup>1)</sup> Salz sich verwandle nach der Formel



sondern dass complicirtere Verbindungen von wechselnder Zusammensetzung entständen. Wahrscheinlich denkt der Autor, dass auch III. Salze resultiren, wodurch allerdings zu viel Lauge verbraucht würde.

Die unten angeführte Titration des I. Calciumphosphates wird indessen an Hand der chemischen Berechnung die Genauigkeit der Umsetzung ergeben. Aber selbst angenommen, dass bei der Anstellung der Probe am Urin complicirtere Verbindungen resultirten und, wie Lieblein anzunehmen scheint, sogar gleichzeitig mit sauren Phosphaten in Lösung vorkommen sollten, so könnten dieselben doch nur basisch sein und müssten sich ihrer Alkalescenz gemäss gegenüber

1)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ist nicht neutral, andere II. Phosphate z. B. des Ca sind es; daher bezeichnet man wohl die II. Salze als neutral. Es kann dies aber nur den Sinn haben, dass sie in der Mitte zwischen sauren und basischen Salzen stehen (theoretisch neutrale Salze).

Phenolphthalein ausdrücken. Es will mir aber scheinen, dass, wenn nicht mehr Lauge angewandt wird, als zur Bildung der II. Salze nöthig ist, solche basische Verbindungen gar nicht entstehen können. Wiederum angenommen endlich, dass sie doch möglich sein sollten, selbst noch bei Anwesenheit saurer Phosphate, so müsste ihre Alkalescenz die entsprechende Menge saurer Salze für den Indicator paralysiren. Nun kommt aber noch dazu, dass die Menge des Gesamtcalciums (s. S. 317) eine ganz verschwindende ist und nicht einmal  $\frac{1}{150}$  des Aequivalentes von Natrium und Kalium beträgt. Erst recht aber muss die Menge des I. Calciumphosphates, das hier in Frage kommt, gering sein, so dass ein auf dieser Basis etwa beruhender Fehler für die Bestimmung an 10 ccm. Urin für unsere Methode längst unmessbar wäre, selbst wenn man ihn noch als bestehend annähme, was mir keineswegs als bewiesen erscheinen will.

Ganz ähnlich verhält es sich mit der nur in etwas andere Form gekleideten These Lieblein's, dass die Titration des Harns mit Lauge nicht gelingt wegen des Ausfallens der alkalischen Erden, indem aus einer Mischung von Na-, K-, Ammonium-, Mg-, Ca-Phosphaten zuerst die Erdalkalien ausfallen. Wie Lieblein selbst angibt, fallen Ca und Mg als II. Salze aus, was gar nichts ausmacht, so lange nicht III. Phosphate der Erdalkalien gebildet werden. Erst wenn auch alle Alkaliphosphate der ersten Gruppe in II. Phosphate verwandelt sind, beginnt alkalische Reaction, dem Ueberschreiten des Neutralisationspunktes entsprechend. Selbst wenn man noch zugeben will, dass Phenolphthalein gegenüber diesen Salzen nicht so scharfe Reaction gibt, so sind doch diese Erdalkalien im Harn in so verschwindender Menge vorhanden, dass ein daraus entstehender Fehler unsern Methoden völlig entginge und praktisch ausser jede Berücksichtigung fiel.

Stehen also dem Princip der Acidimetrie des Urins keine Schwierigkeiten entgegen, so treffen dafür die Anwendung des von mir später als einzig geeignet empfohlenen Phenolphthaleins wiederum eine Reihe principieller Einwände. Der Indicator soll ungeeignet sein, weil er durch Kohlensäure

beeinflusst werde, so dass bei Zusatz von Säure zu Carbonaten saure Reaction gegenüber Phenolphthalein schon eintritt durch die freiwerdende  $\text{CO}_2$ , bevor die Base ganz an die zugesetzte Säure gebunden wird. In Folge dessen ist in der That das Phenolphthalein nicht geeignet, um das Auftreten freier Säure zu bestimmen, weil  $\text{CO}_2$  schon auf dem Wege der Umwandlung des II. Salzes frei wird, bevor neben ausschliesslich sauren I. Salzen die erste freie Säure auftritt.

Vergleichen wir nun die Titration der Carbonate, so gibt in der That Phenolphthalein die in Lösung befindliche  $\text{CO}_2$  an. Dies ist aber ein ganz ausgezeichneter Vortheil! (Vergl. Titration der Carbonate S. 342). Die Kohlensäure der Carbonate spielt ja die Rolle einer Säure; denn es kommt für die Feststellung der Acidität nicht darauf an, ob eine Säure stark oder schwach sei, sondern darauf, dass sie Alkalien binde, und dies thut eben die Kohlensäure. Wäre es nämlich nicht der Fall, so müsste ja der Aequivalenzwerth der Alkalien steigen, der Harn wäre weniger sauer, die Menge der sauren Salze würde vermindert. So wird in der That durch die Zersetzung der Carbonate beim Stehen des Harns  $\text{CO}_2$  an die Luft abgegeben (Huppert, Harnanalyse), die sauren Phosphate und Uräte nehmen dementsprechend ab und es entstehen II. Salze. Dies dürfte genügen, um die Bedeutung der Carbonate richtig zu beurtheilen.

Für die Acidimetrie des Urins kommt aber die ganze Frage wegen der Kohlensäure gar nicht in Betracht, weil ja beim Zusetzen von Alkali kein  $\text{CO}_2$  frei wird. Ein Einwand gegen die acidimetrische Bestimmung kann also von dieser Seite aus nicht gemacht werden, und für die Alkalimetrie, bei der nun thatsächlich mit diesen Verhältnissen gerechnet werden müsste, ist Phenolphthalein ohne Weiteres schon ungeeignet, da es den Uebergang von sauren Salzen zu freier Säure nicht angibt.

Es sollen ferner die Ammoniumsalze mit Phenolphthalein als Indicator nicht titrirbar sein. Der Versuch ergibt allerdings einen etwas weniger prägnanten Farbenwechsel; doch kann daraus ein nennenswerther Fehler nicht entstehen.

Endlich ist gegen die ganze Verwendung der Indicatoren der Einwand erhoben worden, dass die im Urin vorkommenden Salze, also vor Allem das Natriumphosphat, nur theoretisch neutrals,<sup>1)</sup> thatsächlich aber alkalisch reagirende II. Phosphate bilden. Daraus entsteht nun in der That ein Fehler, indem der Indicator alkalische Reaction schon etwas früher angibt, als die Bildung alles II. Phosphates vollzogen ist, und für die Berechnung des Ueberschusses der Säureäquivalente muss der Ablauf der Reaction verlangt werden. Für die im Urin überhaupt vorkommenden Phosphatmengen (normale und pathologische Fälle mitgenommen) macht nun dieser Fehler ganz wenig aus: für 10 ccm. Urin etwa 2 Tropfen = 0,1  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH. Er verwandelt sich aber geradezu in einen Vortheil, indem wir daraus ersehen, dass wir nicht auf die erste leichte Farbenänderung, sondern etwas darüber hinaus titriren sollen, und dann ist der erfolgte Umschlag viel leichter zu beurtheilen. Dass für die Titration an etwas dunklen Urinen daraus nur ein Vortheil resultirt, ist offenkundig.

Es ist jetzt noch Einwänden zu begegnen, die nicht wegen chemischer, sondern mehr wegen physikalischer Gründe die Acidimetrie des Urins verunmöglichen wollten. Dahin gehört vor Allem die hervorgehobene störende Eigenfarbe des Urins. Dieser Einwand ist berechtigt, spielt aber eine Rolle doch nur in einer kleinen Zahl der Fälle. Dann lässt sich immer noch durch Verdünnung mit Aqua destillata, im Nothfall Filtrirung durch Thierkohle,<sup>2)</sup> die Schwierigkeit heben.

Von Arbeiten über die Acidität des Urins, welche von der Ansicht ausgehen, dass die angeführten Schwierigkeiten einer titrimetrischen Bestimmung der Harnacidität theils nicht bestehen, theils kein absolutes Hinderniss für die praktische Verwerthung derselben bilden, erwähne ich die beiden aus

---

<sup>1)</sup> Das heisst, das Wort neutral hat mit der Reaction gar nichts zu thun, ist nur ein chemischer Begriff.

<sup>2)</sup> Gewöhnliche Thierkohle darf nicht benützt werden, da sie viele Basen enthält und stark Säuren bindet. Die Chemiker benützen deshalb besonders präparirte neutrale Thierkohle.

hiesiger Klinik stammenden Arbeiten von Frl. Freudberg über den Einfluss von Säure- und Alkalizufuhr auf die Alkaleszenz des Blutes und die Acidität des Harns (Virchow's Archiv 1891) und von Frl. Kalantarianz über den Einfluss der Nahrung auf die Säureausscheidung im Harn und über den absoluten Betrag dieser letzteren unter physiologischen Verhältnissen (J. D. Bern, 1894).

Gestützt auf diese beiden Arbeiten erklärt Prof. Sahli in seinem Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, II. Auflage 1899, die Methode der Titration des Urins mit Phenolphthalein für klinisch brauchbar. Ausserdem erwähne ich von rein titrimetrischen Untersuchungen das Werk von Haig, Uric acid as a factor in the causation of disease 1897, welches neben mancherlei absonderlichen und unrichtigen Anschauungen doch auch manche interessante und wichtige Thatsachen enthält.

Die vorliegende Studie soll zu den beiden erwähnten Arbeiten der Berner medicinischen Klinik die erforderliche methodisch kritische Ergänzung bilden.

Im Folgenden sollen nun zunächst diejenigen Methoden erprobt werden, welche die direkte Titrirung mit Laugen und Indicatoren vermeiden. Da es sich dabei gezeigt hat, dass diese Bestimmungsarten, soweit sie sich in praxi gestalten, erhebliche Fehler aufweisen, so soll neuerdings die direkte Acidimetrie geprüft werden. Es mögen zuerst reine Lösungen der im Urin vorkommenden Salze, dann Mischungen mit den verschiedenen Indicatoren auf die Genauigkeit der Acidimetrie untersucht werden.

### **I. Die Maly'sche Methode der Aciditätsbestimmung des Urins.**

Mit Rücksicht auf die Schwierigkeiten, welche die Titration von Salzmischungen bietet, in denen Phosphate vorhanden sind, hat Maly (Zeitschrift f. analyt. Chemie 15, 417) versucht, die Phosphate mit  $\text{BaCl}_2$  als unlösliches III. Baryumsalz aus der Lösung zu entfernen und die hierfür nöthige Alkalimenge zu berechnen.

Die Ausführung erfolgt in der Weise, dass zu einer nicht

zu concentrirten Phosphatlösung (z. B. 5 ccm. des I. Na-Phosphates in 1%iger Lösung) Natronlauge zugegeben wird, und zwar mehr, als zur Bildung des III. Phosphates nöthig ist (hier z. B. 20 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH) und jetzt  $\text{BaCl}_2$  (z. B. 10 ccm. 10%iger Lösung) zugegossen wird. Es entsteht ein weisser Niederschlag des III. Baryumphosphates, der bei der nun folgenden Titration mit HCl unlöslich bleibt. Es wird zunächst die Mischung zum Sieden erhitzt,<sup>1)</sup> in der Hitze<sup>2)</sup> nunmehr mit  $\frac{1}{10}$  N.-HCl unter Zusetzen eines Indicators titirt, so zunächst die Menge des überschüssig zugesetzten Alkalis bestimmt, woraus dann die Differenz der verwendeten und der überschüssigen Lauge diejenige Alkalimenge angibt, die zur Bildung des III. Natriumphosphates als Vorstufe des III. Baryumphosphates nöthig war.

Die Methode wurde zuerst günstig aufgenommen und als genügend genau beurtheilt (Fresenius, Quantitative Analyse: Buchner, Münch. med. Wochenschrift 1898, Nr. 24): Lieblein aber verwarf sie. Er zeigte, dass man zur Bildung des  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  immer zu viel Lauge brauche, und zwar umso mehr, als man von vornherein zusetze, indem sich Doppelverbindungen des  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  bilden. Als die basenreichste entsteht bei Anwesenheit von viel Lauge nach Lieblein ein Salz der Formel  $2\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ . Zusetzen von mehr Lauge mache jetzt nichts mehr aus. Es liesse sich also mit Berücksichtigung dieses Fehlers die Methode doch verwerthen: allein bei der Ausführung ergaben sich Differenzen, die das ganze Procedere als ungeeignet erscheinen liessen, so dass Lieblein die Methode definitiv verwirft.

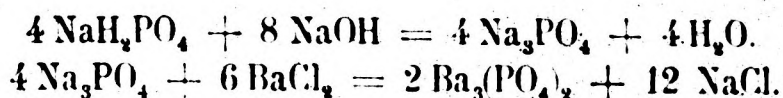
Ich muss mich diesen Auseinandersetzungen Lieblein's anschliessen, wie ich sofort zeigen werde.

Nehmen wir nämlich 5 ccm. einer 1%igen Lösung von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , so erforderte die Ueberführung mit  $\text{BaCl}_2$  und einem

1) Dadurch werden die Carbonate zerstört, die  $\text{CO}_2$  entweicht, was einen Fehler der Methode verursacht.

2) Um die Bildung von Carbonaten durch die  $\text{CO}_2$  der Luft zu verhindern.

starken Ueberschuss von NaOH (20 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH) 7,25 cem.  $\frac{1}{10}$  Normalnatron, wobei die Reaction nach den Formeln verlief:



Für die Herstellung des Lieblein'schen Salzes aber müsste nach dem Formelablauf:



2 NaOH auf 8, also  $\frac{1}{4}$  mehr verlangt werden, mithin 9,06 cem.  $\frac{1}{10}$  Normalnatron.

Ein kleineres Quantum als 20 cem. NaOH gab in der That sofort stark divergirende Resultate: mit der angeführten Menge aber betrug die verbrauchte Natronlauge oft 9,1—9,2 cem. und sprach also für den von Lieblein dargestellten Reactionsverlauf. Ich muss aber bemerken, dass ich trotz des sorgfältigsten Vorgehens mitunter stärker abweichende Ziffern erhielt, so dass es allem Anscheine nach zu noch complicirteren, aber inconstanten Verbindungen kommen muss.

Suchte ich nun den entstandenen Niederschlag abzufiltriren und durch sorgfältiges Auswaschen des Filters jeden Laugenverlust zu vermeiden, so ergab das Filtrat wiederum andere und unter sich noch divergente Resultate. Es war das Filtrat allerdings völlig frei von  $\text{P}_2\text{O}_5$ , aber die Acidimetrie stellte fest, dass das Filtrat gegenüber der unfiltrirten Mischung um 2  $\frac{1}{2}$  cem.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH ärmer war, worauf meines Wissens bisher nicht aufmerksam gemacht wurde.

Wie erklärt sich diese Differenz? Aus der Titration an der unfiltrirten Mischung und der dabei erhaltenen Grösse des Laugenverbrauchs geht hervor, dass selbst bei der Titration mit Salzsäure das Lieblein'sche Doppelsalz nicht gesprengt wird. Ganz selbstverständlich kann es bei der Filtration nicht zerlegt werden. Das Zurückbleiben von noch mehr Lauge, als durch das Doppelsalz bedingt ist, kann daher nur erklärt werden entweder durch mechanisches Zurückbleiben von Alkali im Filter trotz mehrfachen Ausspülens, oder durch die Bildung noch complicirterer, noch höher basischer Verbindungen, die aber bei der Filtration an der unfiltrirten Mischung durch HCl

gesprengt werden, während sie bei der Filtration auf dem Filter zurückbleiben.

Dem ersten Factor ist ganz gewiss eine gewisse Rolle zuzuschreiben. Das geht schon aus der Inconstanz der erhaltenen Werthe am Filtrat, je nach der stärkeren oder geringeren Ausspülung hervor, dann aber auch aus der vielfach constatirten Thatsache, dass es nicht gelingt, ein kleineres Flüssigkeitsquantum einer Salzlösung trotz wiederholten Nachspülens ohne Verlust zu filtriren. Dass aber auch dem zweiten Factor eine gewisse Rolle zuzuschreiben ist, scheint mir durch die Grösse des Verlustes, welcher das sonst gewöhnliche Maass erheblich überschreitet, nahegelegt zu sein.

Aus Allem aber ergibt sich die Complicirtheit des Reactionsverlaufes, der sich gar nicht hinreichend genau und constant bestimmen lässt.

Es sind für die Titration bei der Maly'schen Methode verschiedene Indicatoren vorgeschlagen worden: Rosolsäure (Fresenius), Methylorange (Lieblein). Am besten von allen bewährte sich mir noch Phenolphthalein.

Die analoge Titration des  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  lieferte auch unbefriedigende Resultate. Unfiltrirt titrirt blieb die Menge der verbrauchten  $\text{NaOH}$  stets unter der berechneten Grösse: am Filtrat stimmte sie annähernd, aber nicht exact für den Lieblein'schen Reactionsablauf.

Ich habe kaum nöthig, nunmehr noch zu versichern, dass auch die Methode an der Mischung der Phosphate und hier natürlich erst recht ungenaue und inconstante Resultate ergab, und dass auch bei der Anwendung für den Urin befriedigende Ergebnisse nicht erzielt wurden.

So muss ich denn der Methode jeden Werth für die klinische Aciditätsbestimmung absprechen:

sie ist nicht besonders einfach (Lieblein arbeitete unter Abschluss der Luft wegen der Kohlensäure derselben!);

der Reactionsverlauf ist complicirt und unberechenbar: die erhaltenen Resultate sind ungenau und weichen unter sich viel zu erheblich ab:



die Kohlensäure der Carbonate des Urins wird vertrieben, die Menge der Säureäquivalente daher zu klein.

Noch einen Nachtheil aber möchte ich der Methode vorwerfen: sie bestimmt gar nicht die eigentliche Acidität, sie führt ja nur das I. und II. Phosphat in III. und alkalische Verbindungen über. Selbst wenn nun die hierzu nöthige Laugenmenge eine leicht zu berechnende Grösse wäre, so wäre ja noch immer für die Acidität des Urins gar nichts gewonnen, weil über Menge des I. Phosphates, das ja die Säure des Harns im Gegensatz zum II. Phosphat ausmacht, uns immer noch jeder Anhalt fehlte. Die Methode bestimmt also nur die Basencapazität des Urins.

Eine leichte Modification der Maly'schen Methode von Neumeister (Lehrbuch d. physiol. Chemie, II. Aufl.), der für die Titration das Filtrat und ausserdem statt  $\frac{1}{10}$  N.-HCl eine  $\frac{1}{10}$  N.-Schwefelsäure gebraucht, erwies sich nach meinen Versuchen nicht als geeignet, die im Vorigen geschilderten Fehler zu vermeiden.

## II. Methode der Aciditätsbestimmung nach Lieblein-Freund durch Bestimmung der Phosphate.

Nachdem ich bereits oben (S. 316) auf das Princip der Methode eingegangen, möchte ich hier das Specielle derselben ausführen.

Die Bestimmung der Phosphate mit der Uranmethode gilt in allen Lehrbüchern der analytischen Chemie als ein ausgezeichnetes und genügend einfaches Verfahren. Dasselbe gestaltet sich wie folgt:

Man versetzt die Phosphatlösung mit  $\frac{1}{10}$  ihres Volumens einer Essigsäuremischung (Natr. acetic. pur. cryst. 1,0 in Aq. dest. 10,0 aufgelöst, Acid. acetic. glac. 1,0), erhitzt zum Sieden auf dem Wasserbade und titirt mit der käuflichen Urannitratlösung (Merck, Darmstadt), von der 1 ccm. 0,005  $P_2O_5$  anzeigt. Die Titration erfolgt in der Hitze und ist vollendet, wenn so viel Uran zugesetzt ist, dass ein Tropfen der zu untersuchenden Flüssigkeit Ferrocyanalkalilösung, die auf einer Porzellanplatte ausgegossen ist, eben bräunt. Man erhitzt darauf die Flüssigkeit nochmals und macht die Kontrollprüfung. In neuerer Zeit wird als noch

zuverlässiger Tinct. Coccionellae an Stelle der Ferrocyanalis gebraucht. Direkt der Phosphatlösung zugesetzt, zeigt eine Grünfärbung das Ende der Titration an.

Ich habe mich immer von der Exactheit der Methode überzeugen können, soweit es sich darum handelt, einfach den  $P_2O_5$ -Gehalt in einer Lösung zu bestimmen:

10 ccm. 1%iges  $NaH_2PO_4$  enthalten  $P_2O_5$ , berechnet 0.0514 g  
 = 10.28 ccm. Uranlösung. Gefunden 10.25—10.30.

10 ccm. 1%iges  $Na_2HPO_4$  enthalten  $P_2O_5$ , berechnet 0.0199 g  
 = 3.98 ccm. Uranlösung. Gefunden 3.95—4.00.

Die Mischung beider Lösungen enthält  $P_2O_5$  0.0713 g  
 = 14.26 ccm. Uranlösung. Gefunden 14.25—14.30 ccm.

Mit der Uramethode gelingt es also, die Phosphate auch im Urin zu bestimmen, aber für die Acidität des Harns ist damit allein noch nichts gewonnen. Erst wenn es gelänge, das I. Phosphat allein zu bestimmen, das nach allen Autoren für die Acidität des Urins in allererster Linie ausschlaggebend ist, dann wären wir in der Frage weiter gekommen. Dies sollte nun die Bestimmung der II. Phosphate nach Freund ermöglichen. (Centralblatt f. medic. Wissenschaften, 1892.)

Man versetzt  $Na_2HPO_4$  mit  $BaCl_2$ . Es entsteht ein unlösliches Salz  $BaHPO_4$  als Niederschlag, und zwar soll nach Freund die Reaction quantitativ erfolgen. Mit  $NaH_2PO_4$  tritt keine unlösliche Verbindung ein. Aus dem Gemisch der beiden Phosphate wird nur die Phosphorsäure des  $Na_2HPO_4$  ausgefällt. Aus der Bestimmung der Gesamtphosphorsäure und aus der Bestimmung der bei dem Freund'schen Verfahren in Lösung gebliebenen Phosphorsäure, die dem I. Phosphat angehört, ergibt sich also aus einer Mischung des I. und II. Phosphates die Menge jedes einzelnen Salzes.

Schon Freund ist nun bei der Ausführung der Reaction aufgefallen, dass die Menge des in Lösung befindlichen ersten Salzes etwas zu gross wird, und bezog dies auf Verunreinigungen: Lieblein aber hat später gezeigt, dass der Fehler 3% beträgt, indessen nicht von Verunreinigungen herührt, sondern dadurch erklärt werden müsse, dass neben  $BaHPO_4$  auch etwas  $Ba_3(PO_4)_2$  (und dann auch etwas  $NaH_2PO_4$ ?)

entsteht. Diese 3 % müssen dann nach Lieblein vom ersten Salz abgezogen und dem zweiten zugezählt werden.

Um über die Exactheit der Methode mich zu orientiren, habe ich zunächst das Verhalten der Alkaliphosphatlösungen bei Zusatz von  $\text{BaCl}_2$  untersucht.

Versetzt man 5 ccm. einer chemisch genauen 1 %igen Lösung von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  mit  $\text{BaCl}_2$ , so entsteht kein Niederschlag, sondern das sich bildende I. Baryumphosphat  $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  bleibt in Lösung. Die titrimetrisch festgestellte Acidität der Lösung aber hat sich geändert: sie ist gestiegen. Je mehr  $\text{BaCl}_2$  zugefügt wird, um so mehr steigt die Acidität, bis sie auf Zugabe von 10 ccm. 10 %igem  $\text{BaCl}_2$  sich nicht mehr ändert und nun constant 7,3–7,4 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH ausmacht. Diese Ziffer entspricht einer Verdoppelung des Säurewerthes.

Den Herren Prof. Bamberger in Zürich und Prof. Meyer in Braunschweig verdanke ich die Erklärung dieser auffallenden Thatsache. Bei der Titration des  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  mittelst NaOH in Gegenwart des  $\text{BaCl}_2$  entsteht nämlich  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , das sofort mit  $\text{BaCl}_2$   $\text{BaHPO}_4$  bildet und ausfällt, bei der weiteren Titration aber nochmals ein NaOH zur Bildung des III. Salzes  $\text{BaNaPO}_4$  bezw.  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  und  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  absorbiert. Die grosse Neigung des  $\text{BaHPO}_4$  zur Bildung des III. Salzes ist also die Ursache des Verbrauches eines zweiten Moleküls NaOH, mithin der scheinbaren Verdoppelung der Acidität.

Die Gegenwart von  $\text{BaCl}_2$  bei der Titration ist also unter allen Umständen unzulässig!

Es ergaben sich aber bei der weiteren Ausführung der Lieblein-Freund'schen Methode noch andere Schwierigkeiten:

Wird jetzt die Mischung von 5 ccm. 1 %iges  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$

1) Ich bezog alle Substanzen chemisch rein von Merck. Darmstadt, wog mir z. B. 2.000 g auf der chemischen Waage ab und setzte chemisch reine Aqua destill. 200.0 ccm. mittelst feiner Expressionspipette zu. Darauf prüfte ich den Aciditätsgehalt der Lösung, ob er dem chemisch berechneten entspreche, und wenn dies der Fall war, so versicherte ich mich bei den Phosphaten noch mit der Uranmethode, dass auch der  $\text{P}_2\text{O}_5$ -Gehalt genau dem chemisch berechneten gleich kam.

und 10 cem. 10<sup>o</sup> ige<sup>s</sup> BaCl<sub>2</sub> filtrirt und das Filter sorgfältig wiederholt ausgewaschen, so ist das erhaltene Filtrat weniger sauer und die Prüfung des Filters selbst ergibt, dass dasselbe saure Substanzen zurückgehalten, und zwar ungefähr so viele, als das Filtrat verloren hat. Es wird sich deshalb um eine mechanische Zurückhaltung handeln, weil dieselbe bei jeder Filtration vorkommt trotz mehrfachen Nachspülens, und weil ein Niederschlag saurer Salze als unmöglich erscheint, da das saure Na wie das saure Ba-Phosphat leicht löslich sind.

Diese Ansicht wird sofort gestützt durch die Untersuchung der P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Werthe. Es zeigt sich nämlich, dass das Filtrat nicht mehr wie vor der Filtration seinem P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Gehalt entsprechend 5,15 cem. Urannitratlösung verlangt, sondern nur 4,7—4,8, was einen Verlust von mindestens 6<sup>o</sup> beträgt. Dieser Verlust erklärt sich dadurch, dass das Filter selbst bei der Prüfung die fehlende P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Menge aufweist.

Nun ist ja allerdings zuzugeben, dass nach mehr als 3maligem Nachspülen der Verlust immer kleiner wird: dadurch wird dann aber die Methode umständlich und zeitraubend, was an sich zwar noch nicht so schlimm wäre: aber es wird sich sofort ergeben, dass die II. Phosphate nun noch grössere Fehler aufweisen, was dann allerdings den Werth der Methode sehr ungünstig beeinflusst.

Auch das II. Phosphat Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> zeigt nicht die erwarteten reinen Verhältnisse. 5 cem. genau 1<sup>o</sup> iger Lösung von Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> mit BaCl<sub>2</sub> versetzt, geben sofort einen starken Niederschlag. Derselbe lässt sich nach Angabe aller Autoren zunächst nicht ganz klar filtriren und in der That ist das zuerst durchsickernde Filtrat milchig trübe: später fließt es dann klar durch. Dass es aber auch dann Spuren des Niederschlages mit sich führt, erscheint nach dem Anfangs geschilderten Verhalten zum Mindesten sehr wahrscheinlich.

Ich habe nun die Flüssigkeit mehrmals durch das gleiche Filter durchtreten lassen, damit diese Spuren endgültig zurückbleiben, sodann wieder sorgfältig Wasser auf das Filter gegossen, um es auszuwaschen, ohne allzu viel des Niederschlages aufzuwirbeln, und jetzt das Filtrat untersucht.

Bei genauer quantitativer Umsetzung, die nach längerem Stehen eintreten sollte, dürfte das Filtrat keine Phosphorsäure mehr enthalten und sollte weder sauer noch alkalisch reagiren.

Mehrere Proben aber ergaben eine Acidität des Filtrates gegenüber Phenolphthalein zwischen 0,1 und 0,2 ccm.  $\frac{1}{10}$  Normal-NaOH. Gegenüber Alizarinroth trat sofort eine eigenthümliche Trübung in Flocken auf (wegen des  $\text{BaCl}_2$ ), ganz wie beim Versetzen des Urins mit diesem Indicator.

Aber auch Phosphorsäure ist im Filtrat, und zwar braucht man zu ihrer Bestimmung 0,4—0,7 ccm. Uranlösung. Mithin entsteht bei der Reaction ein Phosphorsäureverlust, der bei den verschiedenen Proben verschieden ausfällt und ca. 6% beträgt.

Jedenfalls geht aus der ganzen Untersuchung mit Bestimmtheit hervor, dass die Trennung der I. von den II. Phosphaten auf diese Weise mit gewissen nicht unerheblichen Fehlern verbunden ist. In der That ergibt denn auch das Lieblein-Freund'sche Verfahren an einer Mischung von 5 ccm. 1%iges  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und 5 ccm. 1%iges  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  statt des berechneten  $\text{P}_2\text{O}_5$ -Gehaltes von 4,0 Uranlösung, welchen das Filtrat bei idealer Trennung haben sollte, einen Verbrauch von 5,0 ccm. Uranlösung, mithin einen Fehler von 25%, der noch ausserdem völlig jeder Berücksichtigung sich entzieht, als er an verschiedenen Proben verschieden stark ausfällt.

Die Einführung eines bestimmten Fehlerwerthes, wie z. B. der von Lieblein vorgeschlagenen 3%, ist aber schon deshalb unzulässig, weil ein solcher ganz ausserordentlich von den Mengeverhältnissen der vorhandenen I. und II. Phosphate abhängig ist.

III. Die Kritik der empfohlenen Aciditätsbestimmungen führt uns zu dem Verfahren von de Jager. Nach diesem Autor setzt man dem Urin eine bekannte Menge Salzsäure und sodann  $\text{BaCl}_2$  zu, filtrirt den Sulfatniederschlag ab und titirt jetzt mit NaOH, bis ein Niederschlag von ausgefälltem  $\text{Ba}_3\text{PO}_4$  entsteht. Die nöthige Menge Alkali übertrifft die vorher zugesetzte Säuremenge und dieser Ueberschuss soll

nach de Jager die Gesamttacidität des Urins ausdrücken, wenn man dieselbe als  $P_2O_5$ -Menge in Form des Monophosphates denkt.

Gegenüber dieser Methode entstehen viele Bedenken: am schwerwiegendsten scheinen mir die folgenden zu sein: Die Anwendung einer Filtration bedingt immer einen Fehler. Die Anwendung von HCl verursacht die Sprengung der Carbonate, lässt  $CO_2$  austreten und zum Theil in die Luft übergehen, wodurch die Summe der Säureäquivalente einen Verlust erleidet. Sodann ist das Auftreten des Niederschlages von  $BaHPO_4$  schwierig in seinen Anfängen zu erkennen, wodurch die Endreaction nur unexact erhalten wird.

IV. Berlioz, Lépinois und Michel übersättigen den Urin mit Kalilauge und titiren bei Anwesenheit von Phenolphthalein zurück. Dadurch wird durch die starke Lauge Ammonium verdrängt und es geht  $NH_3$  theilweise verloren zum Schaden der Basenäquivalente. Ausserdem werden die Erdalkalien in II. und III. unlösliche Verbindungen übergeführt und gehen für die Aciditätsmessung verloren.

Angesichts aller dieser Verhältnisse darf man sich mit Recht fragen, ob nicht die gewöhnliche Titration des Urins mit NaOH genauere Resultate ergebe, was um so mehr zu begrüßen wäre, als die bessern der obigen Methoden unständliche und kaum im grössern Massstab durchzuführende Verfahren darstellen.

Es möge daher die direkte Titration zunächst an einfachen, dann an complicirten Lösungen versucht werden.

#### Die Titration von reinen Phosphatlösungen.

a. Das primäre Phosphat  $NaH_2PO_4$  reagirt sauer. Titiren wir die Acidität mit NaOH, so muss natürlich  $Na_2HPO_4$  entstehen. Bei genügendem Zusetzen von Natronlauge muss allmählich I. Phosphat in II. verwandelt werden nach der Formel  $NaOH + NaH_2PO_4 = Na_2HPO_4 + H_2O$ .

Für 5 cem. einer 1%igen Lösung vom I. Phosphat, das mit 1 Molekül  $H_2O$  krystallisirt, braucht es nach chemischer



Urin reagirt nach Lieblein etwas anders: bei 35%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  der gesammten  $\text{P}_2\text{O}_5$  gibt er amphotere, bei mehr  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  saure Reaction. Man kann sich auch mit Leichtigkeit überzeugen, dass Urine, die mit Lackmusprüfung als alkalisch taxirt werden, gegenüber Phenolphthalein noch lange nicht alkalisch sind.

Wenn man daher versucht hat, durch besonders empfindliches Lackmuspapier bessere Resultate zu erhalten, so ist dieses Unternehmen für Phosphattitrirung als vollkommen aussichtslos zu betrachten.

Corallin = Rosolsäure. Es beginnt schon bei 2,2 ein allmählich stärker blauvioletter Ton, der mehr und mehr überwiegt und von 3,5 an sich nicht mehr ändert.

Da auch diese Endreaction viel zu unscharf und schwer zu beurtheilen ist, so ist der Farbstoff unwendbar.

Tinct. Coccionellae. Sofort entsteht eine bläufliche Nuance, die bei 0,6 schon recht deutlich ist, bei 1,2 stark, bei 2,0 und 3,0 noch zunimmt, dann aber keine wesentliche Aenderungen mehr zeigt. Ungeeignet.

Laemoid, Farbe dunkelmalven, mit 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH violetter Ton, mit 2 Tropfen sehr scharf dunkelviolet. Mit ungefähr 2,0 Uebergang in blauviolett und bleibt dann so. Für diese Bestimmung ungeeignet.

Methylorange, Farbe gelborange, mit NaOH unverändert.

Poirierblau, Farbe blau, mit 3,6—3,7 violett, aber unscharf und schwierig zu beurtheilen. 3,9 violett sehr stark, wird dann später rothviolett.

Brillant crocein, <sup>1)</sup> Tropaeolin 00, Tropaeolin 000 wässriger Lösung. Ganz unbrauchbar.

Alizarinblau, orange, von 1,5 an allmählich braunorange, mit 3,6 hellgrün, aber Uebergang unscharf.

Alizarinroth S. gelb, mit 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH bräunlich, mit 0,3 roth, bleibt schön roth, dann mit 3,5 roth-

---

<sup>1)</sup> Ich bezog alle diese seltenern Indicatoren von Merk, Darmstadt. Angewendet wurden sie in  $\frac{1}{2}$ % wässriger Lösung, und davon dann der Probe 3—5 Tropfen zugesetzt.

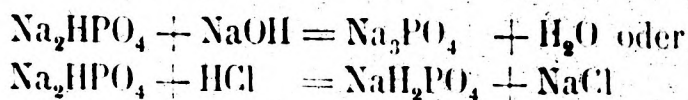


violett, mit 3,6 violettroth, Reaction ziemlich scharf, dann immer mehr violett, bei 6,0 schon stark violett, aber doch bei 7,0 noch ausgesprochener violett, ändert sodann nicht mehr. Der in anderer Beziehung ausgezeichnete Indicator ist für den Ablauf der in Frage stehenden Reaction nicht ganz genau und schwer zu beurtheilen. Gallein verhält sich ganz gleich. ●

Phenolphthalein, farblos, zwischen 3,55 und 3,6  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH ganz scharf, mit einem einzigen Tropfen entschiedenes Auftreten einer Röthung, die bei 2—3 weiteren Tropfen sehr intensiv wird.

Phenolphthalein ist mithin der einzige Indicator, der eine plötzlich und scharf eintretende Reaction gibt. Dagegen tritt die Reaction etwas vor dem chemischen Ablauf der Umlagerung auf. Ich werde auf diesen Punkt noch zurückkommen. Andererseits ist der Indicator nicht geeignet, das Auftreten freier Säure festzustellen.

b) Titration des II. Phosphates. Es reagirt alkalisch, ist theoretisch neutral. Da es mit 7 oder 12 Molekülen  $H_2O$  krystallisirt, so ergibt die chemische Berechnung für das von mir gebrauchte  $Na_2HPO_4 + 12aq.$ , dass 5 cem. einer chemisch genauen 1%igen Lösung für den quantitativen Reactionsverlauf



1,394 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH oder  $\frac{1}{10}$  N.-HCl nöthig haben.

Lackmustinctur. Reagirt alkalisch. Mehr NaOH macht die blaue Farbe nicht anders. HCl verursacht mit 0,6 allmählich Röthung, die von 1,0 an vollendet ist. Unverwerthbar.

Ihr ungefähr entsprechend Lackmuspapier.

Corallin, blauroth, mit NaOH unverändert, mit 0,2HCl Uebergang zur Rothfärbung, mit 0,4 ausgesprochen roth. Unbrauchbar.

Tinct. Coccionellae, blaurot, mit NaOH unverändert, mit HCl allmählich Röthung, bei 1,4 endlich ausgesprochen hellroth; Endreaction aber nicht scharf. Unbrauchbar.

**Lackmoid**, violett, mit NaOH noch etwas mehr blau, mit HCl allmählich und ziemlich rasch röthlichviolett, später mehr blassviolett, mit 1,4—1,5 röthlichbraun: Endreaction ziemlich scharf, aber nicht sehr starke Farbenänderung.

**Methylorange**, orange mit NaOH unverändert, mit HCl bei 1,45 scharf orangeröthlich, bei 1,5 roth, 1,6 dunkelroth carmin und bleibt so. Für das Auftreten der freien Säure verwerthbar!

**Poirierblau C<sub>1</sub>B** blau, mit 0,2 NaOH Stich ins Violette, dann mehr und mehr violett, endlich braunroth unscharf, mit HCl unverändert blau.

**Brillantcrocein**, carminroth, mit NaOH allmählich dunkelbraunroth, mit HCl unverändert rothorange carmin.

**Tropaeolin 00** alkohol. hellgelb mit NaOH unverändert, mit HCl allmählich dunkelorange, mit ca. 1,5 rothorange und von 2,4  $\frac{1}{10}$  N.-HCl an tiefroth. Unbrauchbar.

**Tropaeolin 000** wässriger Lösung. orange, mit NaOH ganz langsam und allmählich roth, mit HCl unverändert orange.

**Alizarinblau**, olivengrün mit NaOH allmählig dunkelgrün, mit  $\frac{1}{10}$  N.-HCl von 1,4 an gelbgrün, mit 1,2 Uebergang zu schmutzig orange, dessen Farbe allmählich ohne scharfe Grenze gelborange wird. Unbrauchbar.

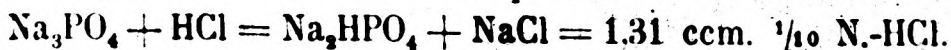
**Alizarinroth S.** tiefroth, mit 3—4 Tropfen ausgesprochen violett, mit HCl bleibt es tiefroth, aber bei 1,4  $\frac{1}{10}$  N. plötzlich gelborange und mit  $\frac{1,45}{1,5}$  hellgelb. Hier beginnt freie Säure aufzutreten.

Diese Substanz ist also für das Auftreten des I. Phosphates und der freien Säure verwerthbar, nicht aber für die quantitative Umwandlung in  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , d. h. beim Filtriren einer saueren Lösung für das Auftreten freier Säure und beim Titiren einer alkalischen Lösung für das Auftreten des I. Phosphates verwerthbar, nicht aber für die Feststellung der Punkte, wo alles Phosphat in  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  umgewandelt ist, resp. freie Alkalien beginnen.

**Phenolphthalein**, reagirt alkalisch, violettroth, mit NaOH

noch tiefer roth, mit  $\frac{1}{10}$  N.-HCl 2 Tropfen = 0,1 farblos und sehr scharf. Verwerthbar. Siehe unten.

c) Das III. Phosphat krystallisirt mit 12 Molekülen Wasser, 5 ccm. einer einprocentigen chemisch genauen Lösung brauchten für den quantitativen Reactionsverlauf



Tinct. Lackmus, violett, wird dann mehr und mehr rothviolett, und um 2,6—2,7 ganz unscharf gelbröthlich.

Corallin, rothviolett, um 2,7  $\frac{1}{10}$  N.-HCl ganz unscharf gelborange.

Tinct. Coccionellae, dunkelroth violett, zwischen 2,7 und 2,8 ziemlich scharf gelbroth, dann unverändert.

Lackmoid violettblau, mit 2,8 schmutzig rothbräunlich.

Methylorange, gelborange, mit 2,7  $\frac{1}{10}$  N.-HCl ziemlich scharf roth, dann bei Mehrzusatz noch intensiver roth. Umschlag verwerthbar.

Poirierblau, violett, mit 2,4  $\frac{1}{10}$  N.-HCl unscharf blau.

Brillanterocein, braunroth, wird allmählich mehr rein roth ohne scharfe Grenze.

Tropaeoline. Beide ganz unbrauchbar.

Alizarinroth und Gallein, violett, mit 1,4  $\frac{1}{10}$  N.-HCl ziemlich scharf roth und zwischen 2,6 u. 2,7 scharf hellgelb.

Beide Umschläge verwerthbar für die Feststellung des Beginns der Bildung von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und freier Säure, nicht aber für das Entstehen des II. u. III. Phosphates und freier Alkalien.

Phenolphthalein, blauroth, bei 1,3 blasser, bei 1,4  $\frac{1}{10}$  N.-HCl sehr scharf farblos. Verwerthbar.

Die Alkaliphosphate spielen in der Frage der Urinacidität die wichtigste Rolle. Für die Titration derselben ist im Vorigen das Phenolphthalein und das Alizarinroth als geeignet nachgewiesen worden; alle andern Indicatoren mussten wir ablehnen; ich kann dieselben daher auch für die nun folgenden Titrations anderer Salze ausser Acht lassen und werde mich auf die Darstellung der Verhältnisse in Bezug auf die zwei geeigneten Indicatoren beschränken, obwohl ich für mich auch für später alle angegebenen durchgeprüft habe.

### Titration des primären Calciumphosphates.

Reaction einer einprocentigen chemisch genauen Lösung stark sauer.

Phenolphthalein, 5 cem. der Lösung, mit 5,1 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH entsprechend der theoretisch berechneten Menge, sehr exact blassrosa, mit 5,2 dunkler rosa und mit 5,3 intensiv roth. Dabei fällt jetzt ein weisser Niederschlag aus. Mehrere Proben ganz gleich. Gut verwertbar für den Aciditätspunkt.

Alizarinroth. Farbe bräunlich, wie alle sauren Salze. Dabei entsteht ein feinflockiger Ausfall, der in der Lösung schwimmt. 0,2 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl. Farbe der Lösung im auffallenden Licht hellgelb.

Beginn des Auftretens freier Säuren: dafür verwertbar. Zufügen von  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH zur Lösung. Es wird die Farbe dunkelschwärzlich, mit 0,6 etwa mehr rothbraun, zwischen 5—6 cem. allmählich violett. Für die Bestimmung des Neutralisationspunktes aber nicht scharf genug.

### Titration des secundären Calciumphosphates.

Aufschwemmung von 1,0 g in 200 aq. Chemische Berechnung der Acidität für 5 cem. der Lösung 1,6 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl für den Reactionsverlauf  $2\text{CaHPO}_4 + 2\text{HCl} = \text{CaCl}_2 + \text{CaH}_2\text{PO}_4$ .

Phenolphthalein, farblos neutral. 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH dunkelroth, 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-HCl wieder farblos. Für Neutralisationspunkt sehr gut.

Alizarinroth, schön roth. Auf HCl-Zusatz gelbbraun, nimmt aber rasch wieder roth an, wobei sich der Niederschlag mehr und mehr löst, mit 1,4—1,5  $\frac{1}{10}$  N.-HCl bräunlichgelb, Niederschlag nur noch in Spuren, mit 1,6 chlorgelb. Für das Auftreten freier Säuren gut.

Auf NaOH-Zusatz schon mit einem Tropfen tiefviolett.

---

Die Mischung der beiden Calciumphosphate ergibt wie auch die Mischung der Alkaliphosphate diejenigen Aciditäts-

werthe, welche aus der Summe der Einzelwerthe berechnet werden. Desgleichen verhält es sich mit Mischungen der verschiedenen Alkaliphosphate mit den Erdalkaliphosphaten, die bei sehr zahlreichen Versuchen stets die nach obigen Einzelresultaten erwarteten Aciditätswerthe aufwiesen.

Es gelingt also die Titration aller im Urin vorkommender Phosphate für bestimmte Reactionsvorgänge mit gewissen Indicatoren, und zwar sehr genau, wie ich an Hand der chemischen Berechnung gezeigt habe.

Für die Titrirung reiner Phosphatlösungen sind daher brauchbare Indicatoren:

1. Für die Bestimmung des Neutralisationspunktes:

Phenolphthalein, sehr exact!

Alizarinroth, weniger genau. Man hat beim Auftreten der violetten Farbe bereits etwas zu viel Lauge.

Poirierblau, noch viel weniger genau. Immerhin gibt deutlich violette Färbung die Ueberschreitung des Neutralisationspunktes an.

2. Für den Zeitpunkt, wo bei Säurezusatz neben sauren Salzen freie Säure auftritt. Es finden sich jetzt nur saure Salze und die erste Spur freier Säure:

Alizarinroth, sehr gut. Die gelbe Farbe tritt scharf auf und verräth exact das Auftreten freier Säuren neben sauren Salzen.

Gallein, ebenso. Dem Alizarinroth ist Gallein sehr nahe verwandt.

Methylorange, es beginnt scharf Rothfärbung.

Lackmoid, ziemlich scharf röthlich-braun.

3. Für die Erkennung des Auftretens freier Basen neben nur basischen Salzen:

Kein sicherer Indicator. Die Bräunung des Poirierblau erst bei viel freiem Alkali.

Es ist hier wohl der Ort, auf die von Freund und Toepler (l. c., pg. 315) gefundenen Ergebnisse einzugehen, die, wie ich schon früher hervorgehoben, eine ganze Reihe von Indicatoren erprobten und als geeignet empfohlen und zwar für die quantitative Bestimmung der Basen, Säuren und Salz-

componenten. Zur Bestimmung freier Säure diene die Natronmenge, welche das Hellgelb des Alizarinrothes verschwinden lasse und zur Ermittlung der sauren Salze die Laugenmenge, welche das Orange gelb des Alizarinrothes in violett verwandle. Während wir die erste These nach unsern Phosphattitrirungen unterstützen, können wir der zweiten nicht recht beipflichten, da der Uebergang in violett allmählich erfolgt und etwas schwer zu beurtheilen ist.

Für die Bestimmung der secundären Salze empfehlen die beiden Autoren Zusetzen von NaOH, um Poirierblau oder Brillanterocein die Farbe des freien Alkalis zu geben: eine nach unsern Erfahrungen ungeeignete Methode, da ein scharfer Farbenwechsel nie erzielt wird. Zweitens schlagen sie vor, HCl zuzufügen, bis das Gelb des Alizarinrothes erscheint, ein nach unsern Titrirungen exactes Verfahren, soweit es sich vorläufig um die Titration der Phosphate handelt.

Freund und Toepfer bestimmen ferner die Gesamtalkalität, d. h. den Punkt des Auftretens freier Säure, also die Säurecapacität mit der zur Erzeugung des Alizarin gelbes nöthigen Säuremenge, was ebenfalls für Phosphate als richtig bestätigt werden muss. Dagegen ist die Ermittlung der Gesamtacidität, d. h. des Punktes, von dem an freie Alkalien auftreten, also die Basencapacität mittelst Lauge bis zur Rothfärbung des Poirierblau als zu unexact abzulehnen.

#### **Titration der Carbonate.**

I. Natriumcarbonat,  $\text{NaHCO}_3$ , reagirt gegenüber Phenolphthalein schwach alkalisch.

Zusatz von HCl lässt  $\text{CO}_2$  entstehen, die theils in Lösung bleibt, theils in die Luft abgeht. Bei 0,2--0,25 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl zu 5 ccm. chemisch exacter 1%iger Lösung erlischt ziemlich unscharf die Rothfärbung. Zusatz von NaOH verstärkt die Rothfärbung.

Alizarinroth, Farbe violettroth, mit 5,5—5,6 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl scharf hellgelb, damit 5,6 stimmen die Indicatoren Gallein, Lackmoid, Methylorange, Tinct. Coccionellae und, weniger genau, auch Corallin überein.

Zusetzen von Natronlauge: um 5,6 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH aber unscharf, gibt Alizarinroth rein violette Färbung, ganz ähnlich Gallein.

Da nach der chemischen Berechnung 5,9 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl nöthig wäre, muss das Präparat etwas Wasser absorbirt haben.

II. Natriumcarbonat,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , reagirt stark alkalisch. 5 ccm 1%ige Lösung.

Phenolphthalein. Zugabe von  $\frac{1}{10}$  N.-HCl zwischen 1,9—2,0 sehr scharf, aber in einzelnen Proben bei etwas verschiedenen Werthen, farblos. Bei vorher überschüssig zugesetzter HCl und Rücktitrirung sehr scharf 2,0.

Alizarinroth.  $\frac{1}{10}$  Normalsalzsäure ändert das Violett um 2,0 sehr unscharf in rothviolett, bei 3,7—3,8 sehr scharf hellgelb. Gallein und Methylorange geben diese letztere Grenze ebenfalls sehr scharf, Lackmoid und Corallin etwas weniger genau an.

Nach der chemischen Berechnung ist 1,85 resp. 3,7 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl nöthig.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass einzig Phenolphthalein die frei werdende  $\text{CO}_2$  als Säure angibt, die andern Indicatoren zeigen erst denjenigen Punkt an, wo alles  $\text{NaHCO}_3$  und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  mit HCl in NaCl,  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verwandelt ist und jetzt auch freie HCl auftritt.

In Bezug auf die Carbonate des Urins ergibt sich, dass die Titration auf den Neutralisationspunkt mittelst Phenolphthaleins gelingt und sich in Betreff des  $\text{NaHCO}_3$  verhält wie bei  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , indem für den chemischen Ablauf der Bindung (vergl: S. 324) eine deutlich rothe Farbe verlangt werden muss.

Anders gestaltet sich aber die Ermittlung des Auftretens freier Säuren. Hierbei wird mit Alizarinroth eine freie Säure,  $\text{CO}_2$ , unrichtiger Weise nicht berücksichtigt, während doch sonst bei der Titration von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{HCl}$  die frei werdende  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sich sofort verräth und nicht erst derjenige Punkt angezeigt wird, wo neben NaCl und  $\text{H}_3\text{PO}_4$  jetzt auch freie HCl auftritt.

Wir müssen uns demnach gegenwärtig halten,

dass wir bei der Ermittlung des Auftretens freier Säure mit Alizarinroth zu viel HCl gebraucht haben und zwar so viel zu viel, als die Kohlensäure Alkalien gebunden hat. Dieser Fehler ist aber nach aller Erfahrung als klein anzusehen.

Die Sulfate und Chloride reagiren gegenüber Phenolphthalein neutral. Zusetzen eines Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-HCl gibt keine Aenderung, dagegen von NaOH sofort alkalische Reaction.

Alizarinroth behält ihnen gegenüber die rothe Farbe; mit einer Spur HCl-Säure erscheint das Gelb der freien Säure; mit sehr wenig Alkali das Violett freier Alkalien.

Es gelingt demnach mit Titration durch HCl nicht, saure Sulfate aus neutralen herzustellen, und für den Urin geht daraus hervor, dass für die Hervorbringung der gelben Farbe des Alizarinrothes mit HCl die Chloride und neutralen Sulfate völlig indifferent sind.

Urate besitzt der normale Urin als Biurate. Eine Aufschwemmung von 0,1 200 Bikaliumurat löst sich noch nicht ganz, reagirt für Phenolphthalein neutral. Ein Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH erzeugt tiefrothe alkalische Reaction, ein Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-HCl lässt dieselbe wieder verschwinden.

Alizarinroth behält rothe Farbe bei.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH ändert dieselbe in violett. Das Auftreten freier Säure verräth sich durch sehr scharf auftretende gelbe Farbe mit 0,15  $\frac{1}{10}$  N.-HCl. Vorher ist also saures Urat gebildet worden.

Lackmoid und Methylorange geben diese Grenze ebenso an.

Die Urate erlauben also ganz gut die Bestimmung des Neutralisationspunktes mit Phenolphthalein am Harne. Saure Urate werden dabei durch NaOH in neutrales Urat verwandelt. Desgleichen geht die Bestimmung des Auftretens freier Säuren am Harn mit Alizarinroth auf Zusatz von HCl, indem



zuerst saure Urate und dann erst freie Harnsäure auftreten. Es ist hier noch daran zu erinnern, dass für die Harnacidität die Urate, wie aus ihrem Äquivalenzwerth hervorgeht, eine geringe, ziemlich zu vernachlässigende Rolle spielen.

Harnstoff ändert die Acidität des Urins nicht.

Theoretische Bedenken verursachen endlich noch die Ammoniumsalze.

Ammoniumsulfat, 5 cem. 1%ige chemisch genaue Lösung reagirt gegenüber Phenolphthalein neutral. 0,1 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH rufen rothe alkalische Farbe hervor. 0,1 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl entfärben wieder völlig.

Alizarinroth, Farbe roth, neutral. Mit 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH rothviolett; mit 1 Tropfen  $\frac{1}{10}$  N.-HCl braungelblich, dann rasch hellgelb (freie Säure).

Ähnlich verhalten sich Methylorange, Gallein, Lackmoid, Corallin. Tinct. lign. Camp.

Ammoniumoxalat, 5-cem. 1%ige Lösung reagirt für Phenolphthalein neutral. Zusatz von wenig  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH. Röthung für Alizarinroth neutral (Farbe schön roth).

1. Zusatz von  $\frac{1}{10}$  N.-HCl. Für den Formelablauf  $(\text{NH}_4)_2(\text{CO})_2 + \text{HCl} = \text{NH}_4\text{Cl} + \text{NH}_4 \cdot \text{H}(\text{COO})_2$  ist nach der chemischen Berechnung 3,5 cem.  $\frac{1}{10}$  N.-HCl nöthig. Beim Titriren mit HCl erfolgt Bräunung, allmählich gelblicher Ton, und um 3,5 schwefelgelbe Farbe, die aber nicht scharf auftritt.
2. Zusatz von  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH. Es bleibt rothe Farbe, und erst um 7,0 zeigt sich violett, woraus hervorgeht, dass das  $\text{NH}_4$  durch Na verdrängt wird und freies NaOH erst auftritt, wenn alles Salz in  $\text{Na}_2(\text{COO})_2$  verwandelt ist. Das auftretende  $\text{NH}_4\text{OH}$  beeinflusst also (unrichtiger Weise!) das Alizarinroth nicht.

Für die Bestimmung des Neutralisationspunktes ist also Phenolphthalein brauchbar, für die Erzeugung des sauren Salzes und das Auftreten freier Oxalsäure Alizarinroth, dieses aber nicht besonders scharf.

Ammoniumcarbonat, 5 ccm. 1%ige Lösung. Reaction stark alkalisch. Chemische Berechnung für den Formelablauf des verwendeten Salzes  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 + \text{HCl} = \text{NH}_4\text{Cl} + \text{NH}_4\text{HCO}_3$  sofort sich spaltend in  $\frac{\text{NH}_4\text{OH}}{\text{CO}_2}$  4,38 ccm.  $\frac{1}{10}$  N · HCl.

Phenolphthalein, Titration des Salzes mit HCl. Die tiefrothe Farbe nimmt rasch ab, mit 2,0 nur noch schwach rosa, und verschwindet je nach der Schnelligkeit der Titration um 2,8—3,5. Daraus geht hervor, dass Phenolphthalein bei Anwesenheit von  $\text{CO}_2$  auf  $\text{NH}_4\text{OH}$  schlecht reagirt, wohl aber auf die frei werdende, theils in Lösung bleibende, theils in die Luft übertretende  $\text{CO}_2$ .

Die Titration mit diesem Indicator auf den Neutralisationspunkt gelingt also hier nicht und es versagt also die Methode, wenn der Urin Ammoniumcarbonat enthält, woraus hervorgeht, dass wir zu Aciditätsbestimmungen den Urin vor der Umwandlung des Harnstoffes in  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  zu bewahren haben, was übrigens schon ohne Weiteres klar ist, als dadurch die Menge der Säuren- und Basen-äquivalente gestört würde.

Alizarinroth bewahrt bei der Titration des Ammoniumcarbonates mit HCl die rothe Farbe, verliert sie aber scharf zwischen 8,7 und 8,8. Es sind alsdann nach obiger Berechnung einem Molekül  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  zwei Moleküle HCl zugesetzt. Wir haben also auch hier wiederum die gleiche Erscheinung, dass die  $\text{CO}_2$  gegenüber Alizarinroth nicht die Rolle einer Säure spielt, sondern dass erst die bei der Titration frei auftretende HCl die charakteristische Gelbfärbung des Alizarinrothes hervorruft.

Ueberblicken wir nochmals die Verhältnisse der Ammoniumsalze, so ergibt sich, dass die Ermittlung des Neutralisationspunktes **mittels Phenolphthaleins** beim Titiren einer sauren Mischung vollkommen gelingt, indem das durch NaOH verdrängte  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf den Indicator als Base einwirkt (s. Ammoniumoxalat). Wenn man also den

Neutralisationspunkt einer sauren Lösung mit Phenolphthalein bestimmt, so ist die zugesetzte Alkalimenge nicht durch Verdrängung von Ammon zu gross, sondern entspricht der berechneten Grösse.

Dagegen gelingt nicht die Titration einer alkalischen Lösung, in der Ammoniumcarbonat vorhanden. Für den Urin geht daraus hervor, dass wir die Umwandlung des Harnstoffes in  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  verhüten sollen. Bei dieser Voraussetzung ist aber der Urin für Phenolphthalein nie alkalisch; also fällt diese einzige Ausnahme, bei der die Titration keine richtigen Resultate ergäbe, ausser Betracht.

Andererseits reagirt Alizarinroth nicht auf  $\text{NH}_4\text{OH}$  mit genügender Schärfe, und auch die Titration von Ammoniumsalzen mit  $\text{HCl}$  auf das Auftreten freier Säure gelingt nicht exact.

Wir müssen für den Urin demnach den Schluss ziehen, dass bei der Titration des sauren Urins mit  $\text{HCl}$  zur Bestimmung des Auftretens freier Säure (Gelbfärbung des Alizarinrothes) Fehler entstehen

1. durch die Carbonate, indem Alizarinroth die Säureäquivalente der Kohlensäure nicht berücksichtigt, die verbrauchte  $\text{HCl}$ -Menge also zu gross ist;

2. durch Ammoniaksalze, indem saure Ammonsalze nicht gut auf Alizarinroth reagiren und der Umschlag unscharf ausfällt.

Da aber die Menge der Carbonate im Urin meist gering ist und der durch die Ammonsalze bedingte Fehler auch nicht erheblich ausfällt, so beträgt die Differenz nicht allzu viel.

Mischungen von verschiedenen Salzlösungen ergeben in Bezug auf Acidität meist nicht einfach eine Addition der Säurewerthe; dies geschieht nur, wenn durch die Mischung keine chemischen Reactionen erfolgen, welche die Acidität zu verändern geeignet sind; siehe Zusetzen von  $\text{BaCl}_2$ , S. 331. — Indem nun unsere Fragestellung für den Urin dahin lautet, die Acidität der Mischung festzustellen; und diese Aufgabe richtig gelöst werden kann, so steht nichts im Wege, an die praktische Seite dieses Problems heranzutreten.

Versuchen wir endlich die Titration des Urins selbst.

Man nehme ein Becherglas, füge mittelst guter Pipette 10 ccm. des (durch etwas Thymol vor Zersetzung geschützten) Tagesurins zu, gebe 3—4 Tropfen Phenolphthalein hinzu und lasse aus einer graduirten Burette  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH zufließen, unter stetem Umrühren mit dem Glasstabe, sodass die auftretende rothe Farbe immer wieder verschwindet. Allmählich dauert es länger, bis der rothe Ton weggeht, und endlich bleibt eine deutlich röthliche Nuance (am besten Vergleich mit einer anderen Urinportion in einem Becherglas!) bestehen. Es ist der Neutralisationspunkt erreicht. Die verbrauchte Menge NaOH gibt die Acidität an; sie beträgt z. B. 2,6 ccm.  $\frac{1}{10}$  N.-NaOH.

Wird eine 2. und 3. Urinportion in gleicher Weise titirt, so wird man fast immer genau die gleiche Zahl erhalten, und selbst wenn die Eigenfarbe trotz Verdünnung mit Aq. destill. etwas stört, ist die Differenz kaum je grösser als 0.1 bis 0.2 und kommt auch für die Tagesmenge fast nicht in Betracht.

Ich berechne jetzt den für 10 ccm. Urin erhaltenen Ueberschuss der Säureäquivalente = Acidität für die Tagesmenge 1500 ccm. um, erhalte 39 ccm. N.-NaOH = 39 ccm. N.-HCl. Ein Liter Normalsalzsäure entspricht 36,5 g Salzsäure, 39 ccm., also 1,45 g Salzsäure. Soviel beträgt also die Menge der Säureäquivalente mehr als die Menge der Basenäquivalente für den Tagesharn.

Füge ich dem Harn saures Phosphat zu, so steigt seine Acidität genau entsprechend. Desgleichen verhält sich das saure Urat und Oxalat. Setzt man neutrale Salze zu, H. Ca- und Na-Phosphat, so ändert sich die Acidität nicht.

Es kann nun für gewisse Verhältnisse werthvoll sein, auch noch die Frage zu beantworten, wie viel Säure einem Urin zugesetzt werden muss, bis freie Säure auftritt. Durch diese Titration mit HCl bewirken wir die Umlagerung der H. Phosphate, Urate, Oxalate etc. in saure Salze, die Chloride und Sulfate aber bleiben unangegriffen, die Carbonate werden ganz zerstört und ihre Alkalien an HCl gebunden. Je mehr

HCl nöthig für das Auftreten freier Säure, um so mehr II. Salze (Phosphate, Urate, Oxalate, Carbonate) sind vorhanden, und zur Ermittlung derselben hat sich Alizarinroth am geeignetsten erwiesen.

Die für den Harn auf diese Weise gewonnenen Resultate zeigen bei wiederholter Bestimmung des gleichen Tagesurins unter sich ebenfalls sehr exacte Uebereinstimmung. Sie zeigen uns denjenigen Theil der Phosphate, Oxalate, Urate, Carbonate an, welcher, als neutrale Salze gebunden, der gewöhnlichen Aciditätsbestimmung sich verhält. In Folge dessen entspricht die Summe des Phenolphthalein- und des Alizarinrothwerthes in Äquivalenzwerthen der Gesamtsäure der Phosphate, Urate, Oxalate, Carbonate.

Um einen Begriff von der Menge der Basen zu erhalten, die im Urin den Körper verlassen, kann man den Phenolphthaleinwerth einfach, den Alizarinrothwerth (entsprechend dem Salz  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) doppelt zählen, um die Gesamtmenge der Alkalien der Phosphate, Urate, Carbonate und Oxalate zu berechnen; man bringt ihn dann am besten in Grammen reiner Natronlauge zum Ausdruck. Die Anwesenheit einer erheblichen Menge von Carbonaten würde diesen Werth unrichtiger Weise zu hoch berechnen lassen; die als Sulfate und Chloride gebundenen Basen sind dabei nicht ermittelt.

In dieser Weise vorgenommen, ergibt die Harnuntersuchung bei den verschiedenen Krankheiten bedeutende Differenzen und interessante Aufschlüsse; so erweist sich der Urin beim Diabetes nicht nur sehr reich an sauren Salzen, sondern auch an neutralen, und es gelingt, sich eine Vorstellung zu machen von der Ausfuhr und Verarmung des Körpers an Basen und von dem Nutzen der therapeutisch gegebenen Alkalien. Ich hoffe in späteren Untersuchungen darüber berichten zu können.