



Over het voorkomen van organische chloorverbindingen in de urine

<https://hdl.handle.net/1874/235519>

OVER HET VOORKOMEN
VAN
Organische Chloorverbindingen
IN
DE URINE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT TE AMSTERDAM,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. J. W. R. TILANUS

Hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

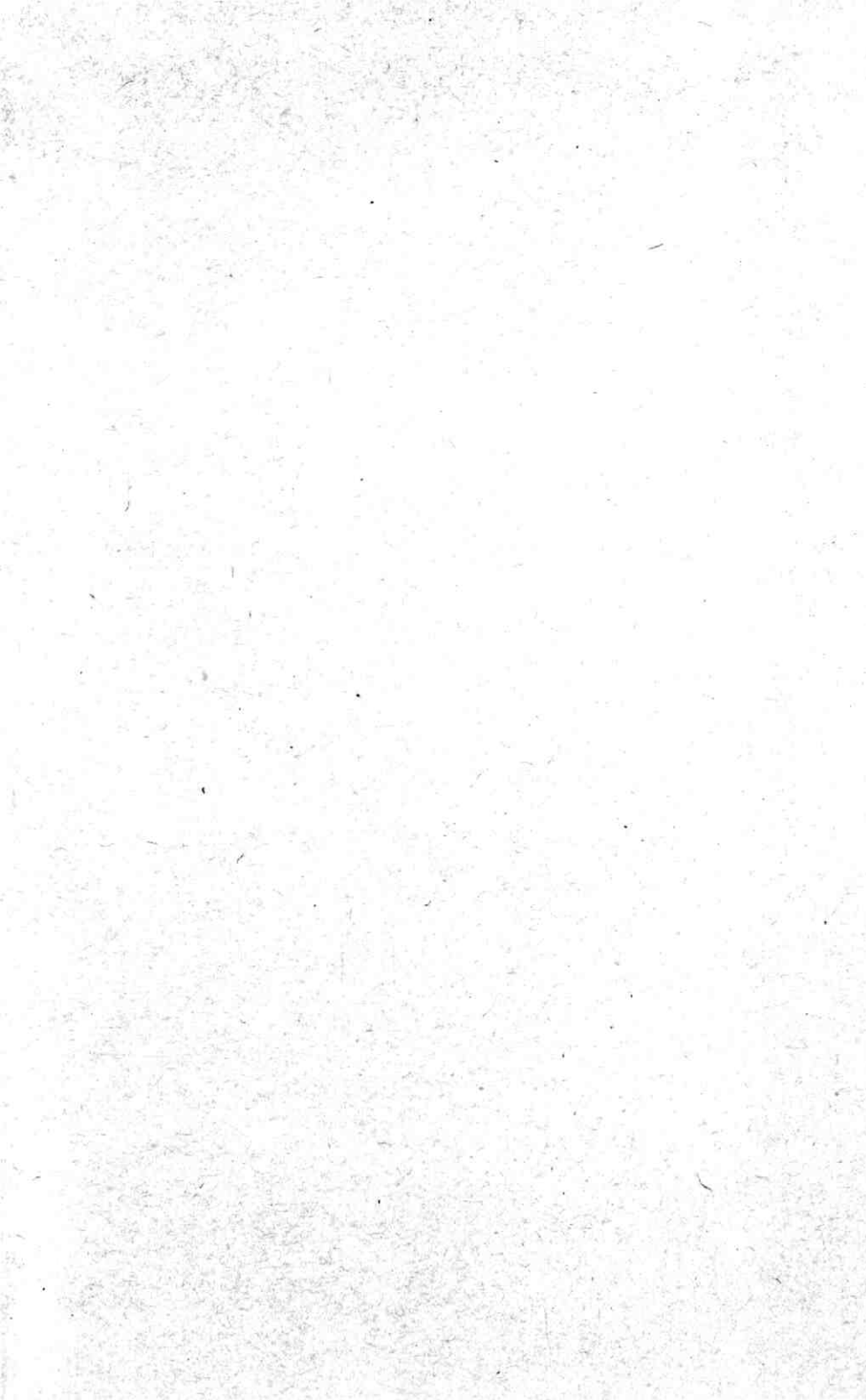
op Maandag 20 Maart 1882, des namiddags ten 3¹/₂ ure

DOOR

S.
m G.U.

2

mm 12461





ORGAN. CHLOORVERBINDINGEN IN DE URINE.

RIJKSUNIVERSITEIT UTRECHT



0588 4261

OVER HET VOORKOMEN

*Des Amsterdam, 94
1892* VAN

Organische Chloorverbindingen

IN

DE URINE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE UNIVERSITEIT TE AMSTERDAM,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

DR. J. W. R. TILANUS

Hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Maandag 20 Maart 1882, des namiddags ten 3 $\frac{1}{2}$ ure

DOOR

GUSTAV HAAS

Arts

GEBOREN TE AMSTERDAM.



AMSTERDAM

SHELTEMA & HOLKEMA'S BOEKHANDEL

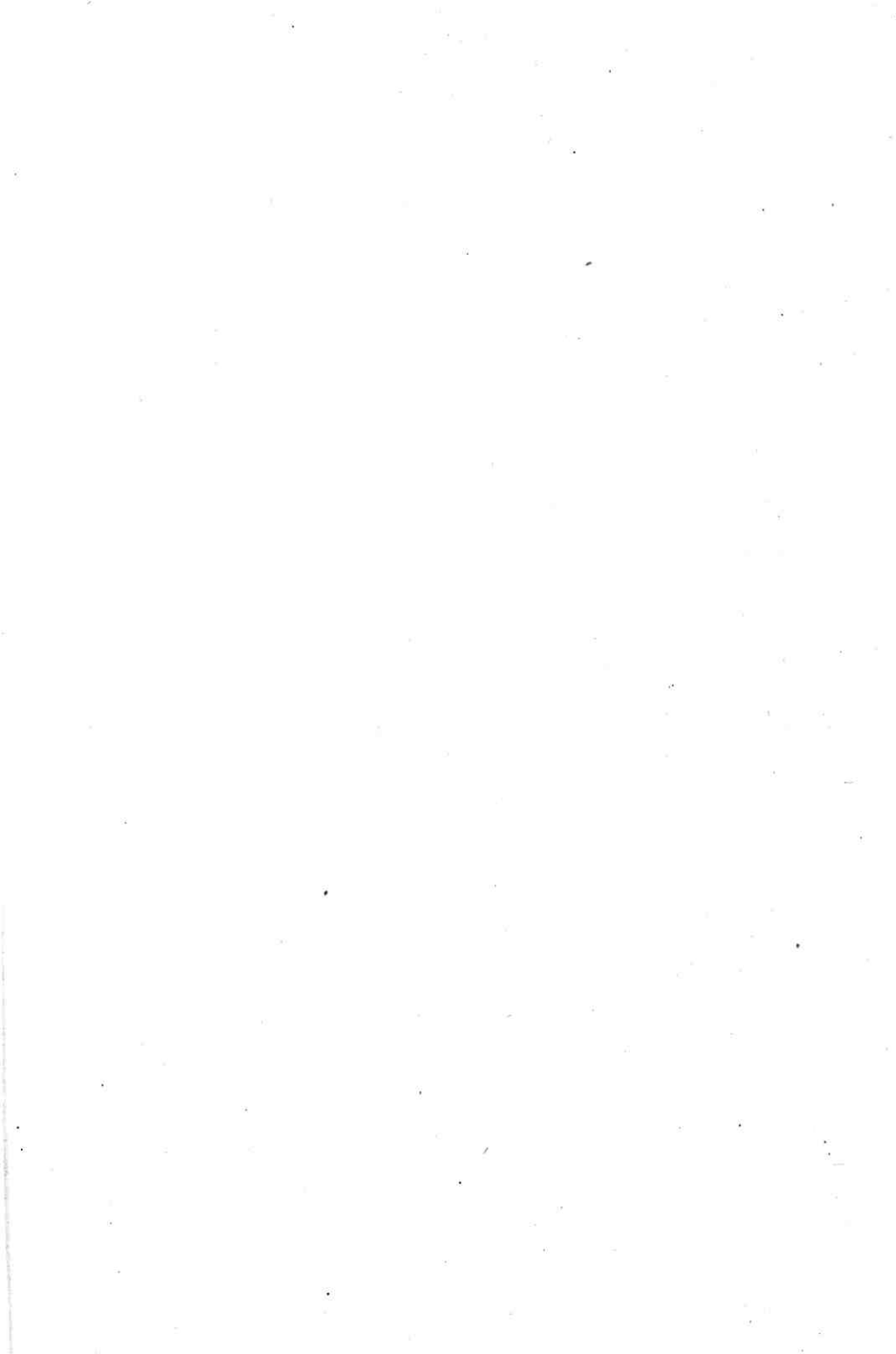
1882

AAN MIJNE MOEDER.

1941

Bij het einde mijner studiën gevoel ik mij gedrongen mijn dank te betuigen aan allen, wier leiding en onderwijs ik daarbij heb mogen genieten.

Inzonderheid aan mijn hooggeachten promotor, Prof. STOKVIS en aan den Heer BINNENDIJK, betuig ik mijne erkentelijkheid voor de hulp en belangstelling, mij bij de samenstelling van dit proefschrift betoond.



INLEIDING.

Dat het zwavelzuur in de urine van mensch en dier zich ten deele als zoogenaamd gepaard of aether-zwavelzuur voordoet, en gebonden is aan organische lichamen, staat sedert de onderzoekingen van BAUMANN ¹⁾ in de wetenschap vast. Tal van experimenten hebben aange-toond, dat men door in het dierlijk organisme stoffen te brengen, die tot de aromatische reeks behooren, de hoeveelheid van dat gebonden zwavelzuur in de urine naar willekeur kan doen stijgen, en de beteekenis van dat synthetisch proces nader toegelicht.

Onwillekeurig deed zich naar aanleiding dezer feiten de vraag voor, of ook de andere zuren, die, gebonden aan alkaliën, in de urine voorkomen, te weten: het phosphorzuur en het chloor aan soortgelijke synthetische processen als het zwavelzuur in het organisme deel-

¹⁾ PFLÜGER'S Archiv. Bd. XII, S. 69.

nemen. Terwijl ZÜLZER ¹⁾ meent te hebben aangetoond, dat onder sommige omstandigheden het phosphorzuur als glycerine-phosphorzuur in de urine voorkomt ²⁾, zijn in de laatste tijden enkele onderzoekingen verschenen, die het waarschijnlijk trachten te maken, dat ook het chloor althans voor een klein gedeelte niet in vrijen toestand, maar gebonden aan organische stoffen in de urine aanwezig is.

De eerste mededeelingen omtrent dit onderwerp zijn van STEINAUER afkomstig. In aansluiting aan zijne onderzoekingen omtrent de gecompliceerde scheikundige producten, die bij het gebruik van bromal- en chloralhydraat in de urine verschijnen, meende hij in het laboratorium van Prof. SALKOWSKI ook de normale urine op Cl.-houdende organische lichamen te moeten onderzoeken. Hierbij vond hij constant 7 tot 19 pCt. der geheele hoeveelheid chloor, die in de urine van 24 uren voorkomt, aan organische stoffen gebonden.

De weg, waarlangs hij tot de erkenning van dit feit geraakte, wordt echter slechts gedeeltelijk door hem medegedeeld. Hij onderwierp de urine aan dialyse, waardoor alle vaste bestanddeelen, behalve het Cl. hou-

¹⁾ ZÜLZER, Lehrbuch der Harnanalyse, 1880. S. 118.

²⁾ In het Zeitschrift für physiologische Chemie B. IV pag. 214 deelt SOTNITSCHESKY mede, dat ook in de normale urine glycerine-phosphorzuur zoude voorkomen.

dende organische lichaam, bijna volkomen werden verwijderd. Er bleef dan eene vloeistof over, die geene chloriden, maar 6.5 pCt. organisch chloor bevatte; zij reduceerde bij verwarming koperproefvocht, maar hield het koperoxydule in oplossing. Op welke wijze in de gedialyseerde urine dat Cl.-houdende organische lichaam werd aangetoond, deelt STEINAUER echter niet mede. Ten slotte vermeldt hij nog uitdrukkelijk, dat de reagentia, die ter bepaling werden aangewend, vooraf zorgvuldig op hunne zuiverheid onderzocht waren.

Op deze mededeeling in het *Archiv für Physiologie*, uitgegeven door DU BOIS-REYMOND, jaarg. 1879 volgde in Maart 1880 eene tweede van SALKOWSKI in het tijdschrift voor *Physiologische chemie*, uitgegeven door HOPPE-SEYLER. Hij vermeldt daarin, dat de urine van konijnen, na het gebruik van benzoëzure natron, reduceerende eigenschappen vertoont. Hetzelfde is het geval bij den hond en den mensch. Die reduceerende stof gaat uit de zuur gemaakte urine slechts weinig in aether, daarentegen wel in alcohol-houdenden aether en azijn-aether over. Zij is in water oplosbaar, en daardoor gemakkelijk van benzoëzuur en hippuurzuur te scheiden. Hare oplossingen reageeren zuur. Het mocht hem echter niet gelukken het zuur te isoleeren of het baryumzout er van krystallijn af te scheiden. Het baryumzout bevatte 37.7 pCt. baryum; het was onoplosbaar in absoluten alcohol, maar zeer gemakkelijk

oplosbaar in water; met ijzerchloride gaf het geen praecipitaat. In dit zout nu werd door SALSOWSKI bij verbranding met salpeter en soda 1,6 pCt. Cl. gevonden. Dit gehalte komt hem echter zelf zeer gering voor. Hij vermeldt dan ook uitdrukkelijk, dat het zout vrij van chloriden was, en de aangewendde methode eene verwisseling van chloorzilver met cyaanzilver onmogelijk maakte. Hoe echter die absolute afwezigheid van chloriden in het baryumzout werd aangetoond, wordt door hem evenmin medegedeeld, als de hoeveelheid van het door hem met salpeter en soda verbrandde baryumzout nauwkeurig wordt aangegeven. Bij zulke geringe hoeveelheden Cl., als hier gevonden worden, mocht zulk eene opgave bepaald gewenscht heeten, ook al weten wij, dat chloriden in aether onoplosbaar zijn.

Deze mededeelingen zijn de eenige, die wij omtrent dit onderwerp in de litteratuur vonden. In het Laboratorium van Prof. STOKVIS trachtte reeds voor langen tijd de Heer BINNENDIJK, naar aanleiding eener mededeeling van BAUMANN, uit de urine van honden en konijnen, wien men subcutaan phenol of metaoxybenzoëzuur had geïnjecteerd, de daarin voorkomende linksdraaiende stof af te scheiden en te analyseeren. De zooveel mogelijk gereinigde soluties dier linksdraaiende stof werden door hem op hun Cl.-gehalte onderzocht en hij verkreeg daaruit bij verbranding met salpeter en soda constant meer Cl., dan bij de directe bepaling zonder verbranding.

Uit het medegedeelde schijnt te blijken, dat de normale urine en vooral die, welke na het inbrengen van benzoëzure natron of van andere lichamen tot de aromatische groep behorende geloosd wordt, een Cl.-houdend organisch lichaam bevat.

Het geringe aantal der onderzoekingen omtrent dit onderwerp en de onvolledige beschrijving der aangevendde methoden gaven ons naast de onmiskenbare belangrijkheid der quaestie, of het Cl. in het organisme aan synthetische processen deelneemt, tot eene herhaling en uitbreiding der medegedeelde proefnemingen aanleiding. Daarbij dienden ons de proeven van den Heer BINNENDIJK tot uitgangspunt en stelden wij ons ten doel te onderzoeken:

1°. of de urine na het gebruik van verschillende aromatische zuren organische chloor verbindingen bevat;

2°. of deze verbindingen identisch zijn met de onder deze omstandigheden in de urine optredende linksdraaiende stoffen.

Reeds dadelijk willen wij hier vermelden, dat ons onderzoek tot negatieve resultaten geleid heeft en dat de door ons in den aanvang met het beste vertrouwen aangewendde methode bronnen van fouten bevatte, waaromtrent wij in de litteratuur niets vermeld vonden. Ons onderzoek mag dus eerder eene bijdrage tot de kennis der fouten heeten, die men bij soortgelijke na-

springen in het vervolg zal hebben te vermijden, dan een afdoend antwoord op de vragen, die wij ons gesteld hadden. Van daar, dat wij na in het kort de door ons gevolgde methode tot bepaling van het chloor in de urine te hebben uitéengezet, ons eenvoudig zullen bepalen tot de mededeeling der achtereenvolgens door ons verrichtte onderzoekingen.

I.

METHODE TER BEPALING VAN HET IN DE URINE AANWEZIGE CHLOOR.

Bij de door ons gevolgde methode gingen wij van het denkbeeld uit, dat indien tusschen de directe Cl.-bepaling in eene bepaalde hoeveelheid urine en de Cl.-bepaling in dezelfde hoeveelheid na verdamping en verbranding een verschil ten gunste der laatste grootheid gevonden wordt, dit aan het aanwezig zijn van organische Cl.-verbindingen moet geweten worden. A priori is tegen deze opvatting, die door de positieve resultaten van SALKOWSKI — hij vond toch in het door hem uit urine na benzoëzuur-gebruik geextraheerde zuur als zoodanig geen Cl., na verbranding daarentegen 1.6 pCt. — geene bedenking in het midden te brengen, althans indien de aanwezigheid van chloraten in de urine geheel is buitengesloten. Het is alleen de vraag, of men over eene methode ter Cl.-bepaling beschikken kan, die bij directe toepassing en na verdamping en verbranding volkomen identische uitkomsten geeft. Welnu, zulk eene methode

is die van VOLHARD en FALCK, zooals deze in de „Anleitung zur qualitativen und quantitatieve Analyse des Harns" van NEUBAUER en VOGEL wordt medegedeeld: praecipiteeren van het Cl. door een overvloed van zilvernitraat, bepaling van het overvloedig zilvernitraat met sulfocyaan ammonium.

Ofschoon VOLHARD zijne methode oorspronkelijk alleen op de ingedampde en met salpeter verbrandde urine toe paste, zoo blijkt echter uit de verhandeling van DR. ARNOLD in het tijdschrift voor Physiologische Chemie, uitgegeven door HOPPE-SEYLER, van 23 Maart 1881 en uit eene korte mededeeling van SALKOWSKI in het Centralblatt für die Medicinischen Wissenschaften van 5 Maart 1881, dat het voor normale urine geen verschil maakt, of de Cl.-bepaling volgens VOLHARD direct in de urine als zoodanig, of eerst na verdamping en verbranding geschiedt.

In een eerste reeks contrôle-proeven werd door ARNOLD evenmin als door VOLHARD het gevormde chloorzilver afgefiltreerd. Op die wijze echter verkrijgt men geene duidelijke eindreactie, daar de roode kleur van het gevormde sulfocyaan-ijzer, ook dan wanneer al het zilvernitraat geheel ontleed is, bij schudding weër verdwijnen kan. Of dit verschijnsel aan oxydatie der urine, aan eene snelle omzetting dus van het chloorzilver door het sulfocyaanijzer is toe te schrijven, kunnen wij in het midden laten. Zooveel is echter zeker, dat dit bezwaar

niet wordt uit den weg geruimd, wanneer men, zooals VOLHARD wil, bij het terugtitreeren van het overtollig toegevoegde zilver te veel sulfocyaanammonium toevoegt, dan de bloedroode kleur door toevoeging van zilvernitraat doet verdwijnen en dan nog eens met de sulfocyaanoplossing titreert. De eindreactie is echter steeds volkomen scherp, indien men het gevormde chloorzilver vooraf affiltreert en de bepaling in het heldere filtraat verricht. Deze wijziging, die ook door SALKOWSKI in zijne methode werd opgenomen, was reeds vroeger door DRECHSEL bij alle Cl.-bepalingen volgens VOLHARD toegepast. Zij bleek ook ons bij onze Cl.-bepalingen in de urine voortreffelijk, terwijl wij ons meer dan eens konden overtuigen, dat de aanwezigheid van chloorzilver het tot stand komen der eindreactie bemoeielijkte. 1)

De volkomen gelijke uitkomsten door ARNOLD met VOLHARD'S methode, zoowel bij verdamping en verbranding als bij directe bepaling verkregen, boezemden ons zooveel vertrouwen in, dat wij haar bij al onze onderzoekingen toepasten. Alleen na het gebruik van salicylzuur bleek de directe bepaling onuitvoerbaar, omdat de

1) Eene tweede door ARNOLD opgegeven moeielijkheid: eene zóó donkere verkleuring der urine na toevoeging der ijzeroplossing, dat de bepaling zelfs na belangrijke verdunning onmogelijk werd, leverde ons nooit eenig bezwaar op; wel vertoonde de urine meestal bij toevoeging der ijzeroplossing eene licht groene tint, maar deze had op het intreden der eindreactie geen den minsten invloed.

urine na toevoeging der ijzeroplossing eene violette verkleuring aannam, hoewel ook hier natuurlijk na verdamping en verbranding (m. a. w. na de destructie van het salicylzuur) volkomen scherpe resultaten verkregen werden. In deze gevallen maakten wij voor de directe bepaling van de methode van HABEL en FERNHOLZ gebruik, nadat wij ons vooraf nauwkeurig overtuigd hadden, dat zij zoowel in normale urine 1) als na het gebruik van aromatische producten dezelfde resultaten geeft als de methode van VOLHARD.

Wij laten nu in de eerste plaats eene uitvoerige beschrijving der door ons gevolgde methode volgen. De bepaling van het chloor in de urine als zoodanig, de directe bepaling dus, geschiedde als volgt:

Bij 15 C. C. M. baryt-urine, overeenkomende met 10 C. C. M. urine (het al of niet aanwezig zijn van baryt geeft geen verschil) wordt, nadat zij met 10 druppels geconcentreerd salpeterzuur zijn zuur gemaakt, eene oplossing

1) In normale menschen-urine vonden wij bij de directe bepaling volgens de methode van Volhard 62.4 mgr. Cl. in de 10 C. C. Vervolgens lieten wij bij 10 C. C. van dezelfde urine zooveel zilvernitraatoplossing vloeien, als met deze hoeveelheid Cl. overeenkwam en filtreerden toen 2 proefjes daarvan af. Bij het eene werden eenige druppels der zilvernitraat-oplossing, bij het andere evenveel druppels eener chloornatrium-oplossing gevoegd; in beide gevallen bleef de vloeistof glashelder. De methode van HABEL en FERNHOLZ gaf dus volkomen hetzelfde resultaat als die van VOLHARD.

van nitras argenti (1 C. C. M. beantwoordt aan 5 mgr. Cl.Na) in overmaat gevoegd. De vloeistof wordt nu met zooveel gedistilleerd water verdund en geschud, dat het geheele volumen 100 C. C. bedraagt. Hiervan worden 50 C. C. M. door een droog filtrum in een maatkolfje afgefiltreerd; het glashelder filtraat wordt in een beker-glas gegoten en het maatkolfje met gedistilleerd water herhaaldelijk nagespoeld. Bij deze heldere vloeistof laat men nu, nadat zij met 10 of 12 druppels eener oplossing van ferridammoniumsulfaat vermengd is, eene oplossing van sulfocyaan ammonium (1 C. C. M. bevat 5 mgr.) toevloeien, om het overtollig toegevoegde zilver te bepalen. Elke invallende druppel van sulfocyaan ammonium veroorzaakt eene omschreven bloedroode verkleuring van sulfocyaanijzer, die bij schudding verdwijnt en voor eene melkwitte troebeling van sulfocyaanzilver plaats maakt. Zoodra nu al de nitras argenti in sulfocyaanzilver is omgezet, wordt een blijvende roode verkleuring van sulfocyaanijzer waargenomen.

Deze bepaling is uiterst scherp, en tot op een halve milligram volkomen nauwkeurig, daar één druppel der sulfocyaanoplossing na volledige praecipitatie van den nitras argenti eene duidelijk roode verkleuring in ongeveer 100 C. C. M. vloeistof te weeg brengt.

Nadat aldus het chloor in de urine als zoodanig bepaald was, werd de bepaling van het chloor in de ingedampde en verbrandde urine op de volgende wijze verricht:

10 C. C. M. urine worden met 2 gram salpeter en 1 gram soda in een platinaschaaltje, eerst op een kokend waterbad en vervolgens op een zandbad tot droog toe ingedampt. Dan wordt de massa boven de gasvlam verbrand, totdat zij bij bekoeling volkomen wit is. Deze zoutmassa wordt in salpeterzuur opgelost, hetgeen door warmte zeer bespoedigd wordt; het overtollig salpeterzuur met koolzure soda geneutraliseerd en nu de vloeistof even opgekookt, om het gevormde salpeterigzuur uit te drijven. Na bekoeling wordt nu de vloeistof weër met salpeterzuur zuur gemaakt en het chloor volkomen op dezelfde wijze, als bij de directe bepaling, bepaald.

Bij deze behandeling treden zoowel bij het indampen op het zandbad als bij de verbranding boven het vrije vuur, moeielijkheden op. Zoodra toch de urine tot op eene zekere hoeveelheid is ingedampt, scheidt zich eene laag der daarin opgeloste stoffen op de nog overige vloeistof af en belet de verdamping. Daarom wordt het schaalje dan op een zandbad geplaatst en de daarin bevatte vloeistof aan het koken gebracht, waarbij de waterdamp dan de bedekkende laag moet oplichten of doorbreken. Is nu de laag vrij dik, dan krijgt de damp daaronder zulk eene hooge spanning, dat hij bij het ontsnappen een gedeelte der vaste massa uit het schaalje slingert. Het is juist om deze reden, dat wij slechts 1 gr. koolzure soda toevoegden en niet, zooals ARNOLD, 3 gram. Het eenige middel, om het uitspatten

te beletten, was het bedekken van het schaalte met een platinablikje, hetgeen het uitdampen zeer vertraagde.

Bij de verbranding boven het vrije vuur ontvlamde de massa, niettegenstaande de grootste voorzichtigheid en betrekkelijk langzame verhitting soms plotseling, zoodat een gedeelte uit het schaalte spatte. De massa werd daarbij langzamerhand zwart maar niet geoxydeerd. Werd nu de warmte verhoogd, dan bleef gewoonlijk de toestand eenigen tijd dezelfde, totdat er eensklaps ontbranding plaats had. Dit bezwaar kon door bedekking van het schaalte slechts gedeeltelijk worden weggenomen; meestal moest de proef geheel herhaald worden, totdat het gelukte de verbranding zonder ontploffing te doen plaats hebben.

De berekening van het gehalte der urine aan Cl. Na en Cl. is zeer eenvoudig. De oplossing van de nitras argenti en van het rhodaan-ammonium komen juist overeen, zoodat één C. C. der rhodaanoplossing al het zilver uit één C. C. der zilver-oplossing praecipiteert. Men behoeft dus slechts het aantal C. C. rhodaanoplossing, dat tot blijvende roodkleuring der vloeistof verbruikt was, met 2 te vermenigvuldigen (daar slechts de helft der urine afgefiltreerd werd) en dit van het verbruikte aantal C. C. zilveroplossing af te trekken, om de juiste hoeveelheid zilver te verkrijgen, waardoor al het Cl. uit de urine werd neêrgeslagen. Dit aantal met 5 vermenigvuldigd geeft aan, hoeveel mgr. Cl. Na in 10 C. C.

urine bevat zijn, daar elke C. C. der zilveroplossing aan 5 mgr. Cl.Na beantwoordt.

Het principe, waarop de methode van HABEL en FERNHOLZ berust, is zeer eenvoudig. Het bestaat daarin, dat men, om het punt te kennen, waarop juist al het Cl. uit de met salpeterzuur zuur gemaakte urine geprecipiteerd is, eene kleine hoeveelheid affiltreert, deze in 2 gelijke hoeveelheden verdeelt en nu onderzoekt, of daarin door toevoeging van nitras argenti dan wel van NaCl. troebeling ontstaat. In het eerste geval heeft men te weinig, in het laatste te veel zilver bijgevoegd. Heeft men te weinig zilver bijgevoegd, dan giet men alles in het bekersglas terug, spoelt buisjes en filtrum zorgvuldig met gedistilleerd water na en voegt op nieuw zilver toe. Heeft men te veel zilver bijgevoegd, dan moet de proef herhaald worden. Op deze wijze gaat men voort, totdat geen van beide proefjes meer troebeling aanbiedt (dan is natuurlijk juist al het Cl. geprecipiteerd), of dat de voorlaatste troebeling door zilver, de laatste door Cl.Na veroorzaakt wordt; in dit geval ligt het Cl.-gehalte tusschen beide hoeveelheden in en wordt door vergelijking der beide troebelingen bij schatting bepaald. Gewoonlijk moet men nog eene tweede bepaling, soms eene derde doen, daar bij het affiltreeren steeds vloeistof verloren gaat. Het verbruikte aantal C. C. zilver met 5 vermenigvuldigd duidt ook hier weer aan, hoeveel mgr. Cl.Na in 10 C. C. urine bevat zijn.

Zooals men wel kan nagaan, is deze bepaling langdurig. Het is dan ook juist daarom, dat ARNOLD en SALKOWSKI de Volhardsche methode direct in de urine hebben toegepast. Wil men tot $\frac{1}{2}$ mgr. Cl.Na, zooals dat door de methode van VOLHARD gerust geschieden kan, titreeren, dan moeten herhaaldelijk nieuwe hoeveelheden urine onderzocht worden.

II.

VERGELIJKENDE ONDERZOEKINGEN OMTRENT HET CL.-GEHALTE DER URINE ALS ZODANIG, EN HET CL.-GEHALTE NA VERDAMPING EN VERBRANDING.

Het spreekt wel van zelf, dat wij, voor en aler wij onze onderzoekingen begonnen, ons met de meeste nauwkeurigheid trachtten te vergewissen, of de verschillende stoffen, die wij ter bewerking der urine gebruikten, absoluut vrij waren van chloorverbindingen. Herhaaldelijk werden daartoe de nitras kalicus en de carbonas sodae (beiden afkomstig uit MARQUART'S fabriek te Bonn) in gedistilleerd water opgelost, elk voor zich en gezamenlijk, met salpeterzuur zuur gemaakt en dan werd zilver-nitrat toegevoegd. De vloeistof bleef alsdan

glashelder, waaruit tot het absoluut afwezig zijn van chloor besloten werd. Ook het salpeterzuur en het gedistilleerde water werden onderzocht en Cl.-vrij bevonden.

Wij meenden daarmede op alle mogelijke bronnen van fouten bij het onderzoek te hebben gelet en met de resultaten van ARNOLD voor oogen stelden wij eene reeks vergelijkende onderzoekingen over het Cl.-gehalte der urine als zoodanig en na verdamping en verbranding in het werk, in de vooronderstelling dat, zoo er na verbranding meer Cl. gevonden werd, dit op rekening van in de urine praëexisterend aan organische lichamen gebonden Cl. moest gesteld worden. De onderzoekingen werden gedaan bij een vrouwelijke hond, wier urine door een catheter ontlast werd. Haar werd gelijk ongeveer dezelfde hoeveelheid voedsel en van tijd tot tijd hetzij subcutaan hetzij in de maag eene bepaalde hoeveelheid van verschillende aromatische zuren toegediend. Aan deze reeks onderzoekingen sloot zich eene andere aan, die ik op mij zelf verrichtte en waarbij ik, na mij eenige dagen vooraf aan eene gelijke dieet en gelijke levenswijze te hebben onderworpen, eene zekere hoeveelheid metaoxybenzoëzuur tot mij nam.

Wij hebben lang overwogen, of wij deze reeks onderzoekingen, die ons een zeer geruimen tijd bezighielden en waarbij dagelijks meerdere vergelijkende Cl.-bepalingen enz. gedaan werden, in extenso zouden mededeelen. Wij hebben daartoe echter geen recht gevonden. Im-

mers het bleek ons, dat in onze onderzoekingsmethode eene constante fout gelegen was. In alle urines, zoowel van den mensch als van de hond, troffen wij een verschil aan tusschen de hoeveelheid Cl. na verdamping en verbranding en de direct in de urine gevondene. Dat verschil openbaarde zich constant ten gunste der verbrande urine. Mochten wij al in het begin daardoor tot het besluit verleid worden, dat het voorkomen van praëxisterend (aan organische stoffen gebonden) Cl. in de urine een normaal verschijnsel mocht heeten, spoedig bleek ons dit besluit voorbarig en ongemotiveerd. Onze resultaten toch waren in lijnrechte tegenspraak met hetgeen ARNOLD gevonden had, met hetgeen later ook door FIRNIG ¹⁾ geconstateerd werd. Beide onderzoekers vonden in verschillende urines van gezonden en zieken bij directe bepaling en na verdamping en verbranding steeds dezelfde hoeveelheid chloor. Wij daarentegen ontmoetten in geen enkel onderzoek, noch bij den mensch, noch bij den hond ooit eene urine, waarin niet na verbranding meer chloor gevonden werd, dan bij directe bepaling. Dat verschil bleek buitendien vrij constant. Afgezien van grootere verschillen, die wij nu en dan na het gebruik van aromatische zuren ontmoetten, bevatte de urine bij elke bijzondere proef na verbranding steeds onge-

¹⁾ PFLÜGER'S Archiv. Oct. 1881.

veer 2.8—3.4 mgr. chloor meer dan bij directe bepaling. Twee wegen bleven ons nu open om in deze tot klaarheid te komen; òf om de onderzoekingen voort te zetten en de telkens zich voordoende grootere hoeveelheid chloor bij verbranding als eene constante fout te beschouwen, die niet in rekening mocht worden gebracht, òf om de fout op te zoeken en te vermijden. Beide wegen werden door ons ingeslagen, en op den laatsten weg gelukte het ons ten slotte de bron van onze fout te ontdekken. Ziehier hoe wij daarbij te werk gingen.

Wij zochten in de eerste plaats naar het bewijs, dat de door ons gevonden verschillen in chloor na verbranding en verbranding en bij directe bepaling werkelijk aan fouten bij de analyse moesten worden geweten. Wij gingen uit van 10 C. C. eener chloornatriumoplossing van bekend gehalte ($\frac{1}{2}$ pCt.) Daarvan werd het Cl. direct en na verbranding bepaald; bij de directe bepaling na zuurmaking met salpeterzuur werd juist het Cl.-gehalte teruggevonden (50 milligr. chloornatrium); na verbranding echter met 2 gr. nitras kalicus en 1 gr. carbonas sodae vonden wij 55 mgr. chloornatrium.

In eene tweede proef werd uit 10 C. C. van genoemde NaCl-oplossing al het Cl. door nitras argenti gepraecipiteerd, het kolfje van 50 C. C. inhoud tot de deelstreep aangevuld en hiervan 25 C. C. afgefiltreerd. Dit heldere filtraat, dat bij toevoeging van nitras argenti glashelder bleef, werd nu met 2 gram nitras kalicus en 1 gram

carbonas sodae verbrand en verder op de gewone wijze behandeld. Bij de titrage werd nu ook hierin 2.5 mgr. Cl. gevonden.

Onze methode toonde dus Cl. aan in gedistilleerd water, waarbij een paar druppels nitras argenti gevoegd waren, zoodra dit onder toevoeging van nitras kalicus en carbonas sodae verbrand werd. Het Cl. was dus hoogst waarschijnlijk uit de ter verbranding bijgevoegde stoffen afkomstig. Hoewel deze, in gedistilleerd water opgelost, nooit een spoor van eenig nederslag met zilvernitraat hadden vertoond, moest er toch eene stof in bevat zijn, die bij verbranding vrij gesteld en door zilvernitraat gepraecipiteerd werd, en of zelf Cl. was, of door hare onoplosbaarheid in salpeterzuur voor Cl. imponeerde. Uit welke der bijgevoegde tot verbranding gebruikte stoffen was deze zelfstandigheid afkomstig? Dit leerde het volgende onderzoek:

- 2 gram nitras kalicus en 1 gram carbonas sodae,
- 2 gram nitras kalicus alleen,
- 1 gram carbonas sodae alleen,
- 2 gram carbonas sodae, opgelost in salpeterzuur (dus nitras natricus) en 1 gram carbonas sodae,
- 2 gram carbonas sodae, opgelost in salpeterzuur (dus nitras natricus) alleen — werden op dezelfde wijze als de urine bij de verbrandingsmethode behandeld. Het resultaat was, dat in het eerste en tweede geval 2.8 tot 3.4 mgr. Cl. gevonden werden, terwijl in de drie andere eene

uiterst geringe troebeling bij toevloeiing der zilversolutie ontstond, beantwoordende aan hoogstens 0.28 mgr. Cl., dus geheel binnen de grenzen der waarnemingsfouten vallende. De carbonas sodae kon dus bijna als geheel Cl.-vrij beschouwd worden, terwijl uit den nitras kalicus het chloor of de met chloor overeenkomende zelfstandigheid in eene hoeveelheid van 2.8 tot 3.4 mgr. in de 2 gram afkomstig was.

De fout was dus gevonden; zij lag in eene verontreiniging van den nitras kalicus, die zich eerst bij verbranding openbaarde en zich volkomen aan het onderzoek bij gewone oplossing had onttrokken. Terwijl wij op deze verontreiniging van den door ons gebruikten en als nitras kalicus purissimus bestempelden salpeter nog later terugkomen ¹⁾, was tevens de weg aangewezen om de gemaakte fout te vermijden. Wij gebruikten van nu af aan ter verbranding der urine telkens nitras natricus uit carbonas sodae en salpeterzuur bereid. Reeds de eerste proef leverde bevredigende resultaten; bij directe bepaling toch werd 154 mgr. NaCl. in de 10 C. C. urine gevonden, terwijl na verbranding 153.5 mgr. NaCl. werd aangetroffen.

Inmiddels werden de proefnemingen bij den hond

¹⁾ Eene sinds dien door Marquart's fabriek geleverde hoeveelheid nitras kalicus purissimus bevat bij verbranding geene door nitras argenti praecipiteerbare stoffen.

voortgezet. Zij leerden ons, dat de grootere hoeveelheden Cl., die na subcutane injectie van sommige aromatische zuren bij verdamping en verbranding der urine gevonden werden, niet aan digestie-stoornissen (braken, weigeren van voedsel gedurende 1 of 2 dagen) konden worden toegeschreven. En nu de aard en de grootte onzer fout bij de verbranding der urine was aan het licht gebracht, leerden zij ons buitendien, dat slechts na het gebruik van metaoxybenzoëzuur, benzoëzuur en salicylzuur eene hoeveelheid Cl. bij verbranding was gevonden, die niet van den verontreinigten salpeter afkomstig behoefde te zijn en op de aanwezigheid van organische Cl.-verbindingen scheen te wijzen.

Voor en aler wij intusschen verder gingen, meenden wij te moeten onderzoeken, of wij door toepassing onzer verbeterde verbrandingsmethode nu werkelijk organische Cl.-verbindingen, die in het organismus gebracht waren, volledig in de urine konden terugvinden. Wij gebruikten daartoe het chloralhydraat. Aan den hond, die tot al onze proeven diende, werd des morgens ten 11 ure 2.5 gram chloralhydraat gegeven, opgelost in 15 C. C. gedistilleerd water in drie gedeelten ten 11, 11½ en 12 ure en nog eens 2.5 gr. in twee gedeelten ten 3½ en 4 ure 's namiddags. De hond bleef geheel normaal en sliep niet. De hoeveelheid ten 4 ure ontlaste urine bedroeg 66 C.C.; zij vertoonde eene zure reactie, was donkergeel en had een spe-

cifiek gewicht van 1.030; zij reduceerde FEHLING's proefvocht een weinig en draaide het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling bevatte zij 0.464 pCt. Cl. en na verbranding 0.698 pCt. Cl. Haar gehalte aan door verbranding vrijgesteld Cl. bedroeg dus 0.234 pCt. Des avonds ten 9 ure werden 190 C.C. urine ontlast; deze reageerde neutraal, was lichtgeel van kleur en had een specifiek gewicht van 1.026. Zij vertoonde wederom eene geringe reductie, maar draaide het gepolariseerde licht evenmin. Bij directe bepaling bedroeg het Cl.-gehalte 0.864 pCt. en na verbranding 1.02 pCt.; zij bevatte dus 0.156 pCt. Cl. dat door verbranding kon vrijgesteld worden. Den volgenden ochtend ten 10 ure werden 170 C.C. urine ontlast, die zuur reageerden, donkergeel van kleur waren en een specifiek gewicht van 1.023 hadden. Zij vertoonde nu eene duidelijke reductie en draaide het gepolariseerde licht duidelijk naar links. Bij directe bepaling bedroeg het Cl.-gehalte 0.94 pCt. en na verbranding 0.963 pCt.; door de verbranding was dus 0.023 pCt. Cl. vrijgesteld. Des namiddags ten 4 ure werden nog eens 70 C.C. urine ontlast; zij reageerde zuur, was geel van kleur en had een specifiek gewicht van 1.016. Zij vertoonde geene reductie meer en draaide ook het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling bedroeg het Cl. gehalte 0.412 pCt. en na verbranding 0.43 pCt., zoodat 0.018 pCt. Cl. door verbranding was vrijgesteld. Schoon de hoeveelheid als chloralhydraat ingebracht chloor verre

ONDERZOEK DER URINE VAN DEN HOND NA CHLORALGEBRUIK.

C H L O O R.											
Tijd- stippen.	Uren.	Hoeveelheid urine. in C.C.	Specifiek gewicht. 1)	Rotatie. 1)	Reductie.	Directe bepaling.		Na verbranding.		Verschil.	
						in Procent.	in grammen	in Procent.	in grammen	in Procent.	in grammen
11-4	5	66	1.030	—	gering.	0.464	0.306	0.698	0.460	0.234	0.154
4-9	5	190	1.026	—	gering.	0.864	1.637	1.02	1.938	0.156	0.301
9-10	13	170	1.023	0.6	duide- lijk.	0.94	1.598	0.963	1.637	0.023	0.039
10-4	6	70	1.016	—	—	0.412	0.288	0.43	0.301	0.018	0.013
	29	496 C.C.					3.829 ^{gr.}		4.336 ^{gr.}		0.507 ^{gr.}

1) Het draaiend vermogen werd bepaald in eene buis van 1 decimeter lengte, die de met acet. plumb. neut. (I op Io) ontkeurde urine bevatte. Het daarbij gebruikte polarisatie-apparaat was een saccharimeter, voor de bepaling van druivensuiker ingerecht, 0.6% beteekent dus een draaiend vermogen overeenkomend met 0.6% druivensuiker.

de hoeveelheid chloor overtreft, die aan organische stoffen gebonden in de urine voorkomt, ¹⁾ zoo is toch de aanwezigheid van dit alleen bij verbranding aantoonbare chloor zoo duidelijk mogelijk. Niet minder duidelijk was dit in de urine van eene op de afdeeling van prof. Stokvis aan tetanus traumaticus behandelde patiënte, die chloral inwendig gebruikte. De urine bevatte eiwit, hetgeen door geconcentreerd salpeterzuur gepraecipiteerd en vervolgens afgefiltreerd werd; zij reduceerde koperproefvocht niet. Zij vertoonde eene zure reactie, was geel van kleur en had een spec. gew. van 1011. Bij de directe chloorbepaling vonden wij daarin 0.046 pCt. Cl. en na verbranding 0.072 pCt. Cl. Den volgenden dag werd de urine nogmaals onderzocht; zij vertoonde zure reactie, was geel van kleur en had een spec. gew. van 1012. Bij de directe bepaling werd nu 0.031 pCt. Cl. gevonden en na verbranding 0.046 pCt. Cl.

Nadat wij ons op die wijze en door onderzoek van eenige urines van mensch en dier ²⁾ overtuigd hadden, dat onze methode thans vrij van fouten was en in staat

¹⁾ In de 5 gram chloralhydraat zijn 3.157 gr. Cl. bevat; in de urine bedroeg de hoeveelheid organische Cl.-verbindingen na verloop van 29 uren 0.507 gr. Deze hoeveelheid Cl. komt overeen met 1.75 gr. urochloralzuur. (KÜLZ, Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, jaargang 1881.)

²⁾ Onderzoek der urine van een patient. lijdende aan pneumonia crouposa. De urine is zuur, donkerrood en heeft een spec. gew. van 1024.

organische chloor-verbindingen in de urine aan te toonen, lieten wij onze vorige proeven nog eens de revue passeeren, om te zien in welke richting eene herhaling van het onderzoek positieve resultaten beloofde. Wij hadden bij den hond positieve resultaten, d. i. verschillen in chloor, die hooger bleken te zijn dan door de verontreiniging van den salpeter kon verantwoord worden, verkregen na subcutane injectie van metaoxybenzoëzuur, salicylzuur en benzoëzuur; negatieve resultaten, d. i. verschillen in chloor, die geheel door den onzuiveren salpeter konden verantwoord worden, na subcutane injectie van kaneelzuur, paraoxybenzoëzuur en na inwendig gebruik van metaoxybenzoëzuur. Ook bij den mensch had het inwendig gebruik van dit zuur slechts verschillen aan het licht gebracht, die geheel op rekening van den onzuiveren salpeter gesteld konden worden. Van de stoffen, wier subcutane injectie positieve resultaten geleverd had, hadden wij, toen wij nog den onzuiveren salpeter gebruikten, het metaoxybenzoëzuur ten tweeden

Bij de directe bepaling bevatte deze 0.63⁸ pCt. Cl. en na verbranding 0.63 pCt. Cl.

Onderzoek der urine van den hond na subcut. injectie van 1.5 gr. sanonine in twee keer. Na verloop van 24 uur werd 100 C.C. urine ontlast, die eene zwak zure reactie vertoonde, donker geel van kleur was, eenigszins geleichtig van consistentie met een spec. gew. van 1028. Bij directe bepaling werd hierin 0,257 pCt. Cl. gevonden en na verbranding 0.253 pCt. Cl.

male beproefd. Des morgens ten 11 uur werd bij den hond 7.5 gr. metaoxybenzoëzuur, geneutraliseerd met natronloog, subcutaan ingespoten. De hond krijgt hierop tremores, braakt echter niet, maar is gedurende 2 dagen lusteloos. Des namiddags ten 4 ure van denzelfden dag werden 184 C.C. urine ontlast; zij reageerde neutraal, was geel van kleur en had een spec. gew. van 1.030. Zij vertoonde eene belangrijke reductie en draaide het gepolariseerde licht 0.8 pCt. naar links. Het ureumgehalte was 2.6 pCt. Bij directe bepaling werden in de 10 C.C. urine 21.1 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 25.1 mgr. Cl., dus een verschil van 4 mgr. Cl. Ook de sulfaten werden bepaald; in 50 C.C. urine waren 22.3 mgr. gewoon en 131 mgr. gepaard zwavelzuur bevat. Des avonds ten 9 uur d. i. 10 uur na de inspuiting van het zuur, werden 260 C. C. urine ontlast; zij reageerde zuur, was geel van kleur en had een spec. gew. van 1.026. Zij reduceerde, hoewel minder dan de vorige urine en draaide het gepolariseerde licht 0.8 pCt. naar links. Het ureumgehalte bedroeg 2.9 pCt. In 10 C. C. urine werd bij directe bepaling 44 mgr. Cl. en na verbranding 48.1 mgr. Cl. gevonden, dus een verschil van 4.1 mgr. Cl. De hoeveelheid zwavelzuur bedroeg in 50 C. C. urine 7.4 mgr. gewoon en 77.5 mgr. gepaard zwavelzuur. Den volgenden ochtend ten 9 ure, d. i. 23 uren na de inspuiting, werden 345 C. C. urine ontlast; zij

reageerde zuur, was geel van kleur en had een spec. gew. van 1.019. De urine reduceerde en draaide het gepolariseerde licht 0.4 pCt. naar links. Het ureumgehalte was 3 pCt. Het chloorgehalte bedroeg bij directe bepaling 64.4 mgr. Cl. in de 10 C. C. en na verbranding 69.8 mgr. Cl., dus een verschil van 5.4 mgr. De hoeveelheid zwavelzuur bedroeg in de 50 C. C. urine 24 mgr. gewoon en 50 mgr. gepaard zwavelzuur. Des namiddags ten 4^{1/2} ure, d. i. 29^{1/2} uur na de inspuiting, worden 342 C. C. urine ontlast; zij reageerde zuur en had een spec gew. van 1.009. Zij vertoonde geene reductie meer en draaide ook het gepolariseerde licht niet. Het ureumgehalte was 1.7 pCt. Het chloorgehalte bedroeg bij directe bepaling 32 mgr. Cl. in de 10 C.C. en na verbranding 33.7 mgr. Cl., dus een verschil van 1.7 mgr. Cl. Den volgenden ochtend ten 9 ure, dus 46 uren na de inspuiting, werden 184 C.C. urine ontlast; zij reageerde zuur en had een spec. gew. van 1.007. Het ureumgehalte bedroeg 1.6 pCt. Zij bevatte bij directe bepaling in de 10 C. C. urine 34.3 mgr. Cl. en na verbranding 36.6 mgr. Cl., dus een verschil van 2.3 mgr. Cl. Het zwavelzuur der beide laatste urines te zamen bedroeg in 50 C. C. urine 32 mgr. gewoon en 10 mgr. gepaard zwavelzuur.

ONDERZOEK DER URINE NA SUBCUT. INSPUITING VAN METAOXYBENZOËZUUR BIJ DEN HOND.

Tijd- stippen	Uren.	Hoeveel- heid urine. in C. C.	Spec. gew.	Rotatie.	Reductie.	UREUM.				CHLOOR.				ZWAVELZUUR.			
						in		bij		Na verbranding.		Verschil.		Gewoon.		Gepaard.	
						in	in	Directe	in	in	in	in	in	in	in	in	in
Procent.	grammen	Procent.	grammen.	Procent.	grammen	in	in	in	in	in	in	in	in	in	in	in	
11-4	5	184	1.030	0.8	Sterk.	2.6	4.784	0.211	0.388	0.251	0.4618	0.040	0.0738	0.0446	0.0820	0.262	0.4820
4-9	5	260	1.026	0.8	Iets minder.	2.9	7.540	0.44	1.144	0.481	1.2506	0.041	0.1066	0.0148	0.0384	0.155	0.3030
9-9	12	345	1.019	0.4	Iets minder.	3.-	10.350	0.644	2.2218	0.698	2.4081	0.054	0.1863	0.048	0.1656	0.100	0.3450
	22	789 C. C.					22.674 gr.		3.7538 gr.		4.1205 gr.		+0.3667 gr.		0.2860 gr.		1.1300 gr.
9-4 ¹ / ₂	7 ¹ / ₂	342	1.009	—	—	1.7	5.814	0.320	1.0944	0.337	1.1525	0.017	0.0581				
4 ¹ / ₂ -9	16 ¹ / ₂	184	1.007	—	—	1.6	2.644	0.343	0.6311	0.366	0.6734	0.023	0.0423				
	24	526 C. C.					8.758 gr.		1.7255 gr.		1.8259 gr.		+0.1004 gr.	0.064	0.3366 gr.	0.020	0.1052 gr.

ONDERZOEK DER URINE NA SUBCUT. INSPUITING VAN METAOXYBENZOËZUUR BIJ DEN HOND.

Tijd- stippen	Uren.	Hoeveel- heid urine. in C. C.	Spec. gew.	Rotatie.	Reductie.	UREUM.				CHLOOR.				ZWAVELZUUR.			
						in		bij		Na verbranding.		Verschil.		Gewoon.		Gepaard.	
						in	in	Directe	in	in	in	in	in	in	in	in	in
Procent.	grammen	Procent.	grammen.	in	in	Procent.	in	Procent.	in	Procent.	in	Procent.	in				
11-4	5	184	1.030	0.8	Sterk.	2.6	4.784	0.211	0.388	0.251	0.4618	0.040	0.0738	0.0446	0.0820	0.262	0.4820
4-9	5	260	1.026	0.8	Iets minder.	2.9	7.540	0.44	1.144	0.481	1.2506	0.041	0.1066	0.0148	0.0384	0.155	0.3030
9-9	12	345	1.019	0.4	Iets minder.	3.-	10.350	0.644	2.2218	0.698	2.4081	0.054	0.1863	0.048	0.1656	0.100	0.3450
	22	789 C. C.					22.674 gr.		3.7538 gr.		4.1205 gr.		+0.3667 gr.		0.2860 gr.		1.1300 gr.
9-4 ¹ / ₂	7 ¹ / ₂	342	1.009	—	—	1.7	5.814	0.320	1.0944	0.337	1.1525	0.017	0.0581				
4 ¹ / ₂ -9	16 ¹ / ₂	184	1.007	—	—	1.6	2.644	0.343	0.6311	0.366	0.6734	0.023	0.0423				
	24	526 C. C.					8.758 gr.		1.7255 gr.		1.8259 gr.		+0.1004 gr.	0.064	0.3366 gr.	0.020	0.1052 gr.

Uit deze proef bleek, dat de drie eerste hoeveelheden urine een verschil hadden opgeleverd, dat ten gunste van praeexisterende organische chloor-verbindingen zou spreken, indien de ter verbranding gebruikte salpeter geen Cl. bevat had. Maar nu 2 gram daarvan \pm 3,5 mg. Cl. bevatten, en de hoeveelheid van den tot verbranding gebruikten salpeter niet telkens volkomen nauwkeurig afgewogen was, bleken de verschillen, die hoogstens 5 mg. op de 10 C. C. bedroegen, zoo gering, dat zij door den Cl.-houdenden salpeter best verklaard konden worden. Wij zagen daarom van verdere onderzoekingen met dit zuur af en bepaalden ons tot het nagaan van den invloed van het benzoëzuur en het salicylzuur, onder aanwending van den nu volkomen Cl.-vrijen nitrus natrius en carbonas sodae tot verbranding der urine.

Den 16^{den} November werd bij den hond, wegende 9.860 g, eene oplossing van 1:5 salicylzure natron in de maag gebracht en wel ten 10, 10 $\frac{1}{2}$, 11, 11 $\frac{1}{2}$ en 12 ure, telkens eene dosis van 1 gram (dus 5 gram salicylzuur in het geheel). De hond krijgt hierop tremores, braakt echter niet, eet en drinkt niets en is lusteloos..

Ten 3 $\frac{1}{2}$ uur, d. i. 3 $\frac{1}{2}$ uur na de laatste dosis salicylzuur, worden 175 C. C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1016. De urine reduceert niet, en draait het gepolariseerde licht uiterst weinig; meer rechts dan links.

Bij de directe bepaling (volgens HABEL en FERNHOLZ) worden in de 10 C. C. urine 72.7 mgr. Cl. gevonden en na verbranding (volgens Volhard) 74.4 mgr. Cl., dus een verschil van 1.7 mgr. Cl. Des avonds ten 9 ure, d. i. 9 uur na de laatste dosis worden 35 C. C. urine ontlast; zij reageeren sterk zuur, zijn donker geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1027. De urine reduceert niet en draait ook het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling worden in de 10 C. C. urine 31.5 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 32.1 mgr. Cl. gevonden, dus een verschil van 0.6 mgr. Cl. Den volgenden ochtend ten 10 ure worden 225 C. C. urine ontlast; zij reageeren neutraal, zijn geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1024. Bij directe bepaling worden in de 10 C. C. urine 72.7 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 72.1 mgr. Cl., dus een verschil van -0.6 mgr. Cl.

De verschillen in Cl.-gehalte bij de twee eerste bepalingen zijn zeer gering; zij vallen echter in positieven zin uit; en zouden nog meer waarde hebben, indien niet de methode van H. en F., bij de directe bepaling aangewend, in nauwkeurigheid ietwat bij die van V. achter stond. Het verschil blijft in elk geval slechts korten tijd merkbaar, terwijl de urine na 2×24 uren nog sterk de salicylzuurreactie vertoonde.

Nu werd het salicylzuur subcutaan toegediend. Den 21^{sten} November werd 6 gr. salicylzure natron eener oplossing van 1:5 in 5 keer subcutaan ingespoten ten

10³/₄, 11¹/₄, 11¹/₂, 12 en 12¹/₂ uur. De hond krijgt tremores, braakt hevig en is gedurende een paar dagen zeer lusteloos.

Des namiddags ten 4 ure, d. i. 3¹/₂ uur na de laatste inspuiting, worden 273 C. C. urine ontlast; zij reageeren alcalisch, zijn geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1023. De urine bevat eiwit, terwijl in het sediment cylinders worden aangetroffen; het eiwit wordt verwijderd door bij de 50 C. C. urine 50 druppels geconcentreerd salpeterzuur te doen en dan het praecipitaat af te filtreeren; na herhaalde filtratie loopt de urine helder door en bevat geen eiwit meer. De urine reduceert tamelijk, maar draait het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling worden in de 10 C. C. urine 41.8 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 41.5 Cl., dus een verschil van -0.3 mgr. Cl.. Ten 9 ure 's avonds worden 32 C. C. urine ontlast, zij reageeren alcalisch en zijn geel van kleur; het spec. gew. kon wegens de geringe hoeveelheid urine niet bepaald worden. De urine bevat tamelijk veel eiwit, dat als boven verwijderd wordt; zij reduceert zeer sterk en draait het gepolariseerde licht of niet, of meer rechts dan links. Bij directe behandeling worden in de 10 C. C. urine 4.5 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 5.4 mgr.; dus een verschil van + 0.9 mgr. Cl. Den volgenden ochtend ten 10¹/₂ ure, dus 22 uur na de laatste inspuiting, worden 200 C. C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn geel van kleur en

hebben een spec. gew. van 1027. De urine bevat eiwit, dat verwijderd wordt door haar eerst te koken en dan het salpeterzuur bij te voegen en het praecipitaat af te filtreren. De urine reduceert zeer sterk, maar draait het gepolariseerde licht niet. Bij de directe bepaling worden in de 10 C.C. 4.6 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 4.3 mgr. Cl., dus een verschil van -0.3 mgr. Cl. Des namiddags ten 4 ure, dus 27 $\frac{1}{2}$ uur na de laatste inspuiting, worden 145 C.C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn geelgroen van kleur en hebben een spec. gew. van 1018. De urine bevat eiwit, dat als boven verwijderd wordt; zij reduceert zeer sterk en draait het gepolariseerde licht niet. Bij de directe bepaling worden in de 10 C.C. urine 2.5 mgr. Cl. gevonden en na verbranding eveneens 2.5 mgr. Cl., dus geen verschil. Den volgenden ochtend ten 10 $\frac{1}{2}$ uur, dus 46 uren na de laatste inspuiting, worden 200 C.C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn donker geel en hebben een spec. gew. van 1028. Het eiwit wordt verwijderd als boven. De urine reduceert nog zeer sterk. Bij de directe bepaling worden in de 10 C.C. urine 20 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 19.4 mgr. Cl., dus een verschil van -0.6 mgr. Cl.

ONDERZOEK DER URINE NA HET INBRENGEN VAN SALICYLZ. NATRON IN DE
MAAG BIJ DEN HOND.

Tijd- stippen.	Uren.	Hoeveel- heid urine, in C.C.	Specifiek gewicht.	Rotatie.	Reduc- tie.	C H L O O R.					
						Direct.		Na verbranding.		Verschil.	
						In procent.	In gramm.	In procent.	In gramm.	In procent.	In gramm.
10—3 ¹ / ₂	5 ¹ / ₂	175	1016	—	0.727	1.2722	0.744	1.3020	0.017	0.0298	Hond braakt niet.
3 ¹ / ₂ —9	5 ¹ / ₂	35	1027	iets.	0.315	0.1102	0.331	0.1123	0.006	0.0021	
9—10's m.	13	225	1024	—	0.727	1.6357	0.721	1.6222	—0.006	—0.0135	
	24	435 C.C.				3.0181 gr.		3.0365 gr.		0.0184 gr.	
ONDERZOEK DER URINE, NA SUBCUT. INSPUITING VAN SALICYLZ. NATRON BIJ DE HOND.											
11—4	5	275	1023	—	0.418	1.1495	0.415	1.1412	—0.003	—0.0083	Hond braakt hevig.
4—9	5	32	—	—	0.045	0.0144	0.054	0.0172	0.009	0.0028	
9—10 ¹ / ₂	13 ¹ / ₂	200	1027	—	0.046	0.092	0.043	0.086	—0.003	—0.0060	
	23 ¹ / ₂	507 C.C.				1.2559 gr.		1.2444 gr.		—0.0115	
10 ¹ / ₂ —4	5 ¹ / ₂	145	1018	—	0.025	0.0362	0.025	0.0362	—	—	Hond braakt hevig.
4—10 ¹ / ₂	18 ¹ / ₂	200	1028	—	0.20	0.400	0.194	0.388	—0.006	—0.012	
	24	345 C.C.				0.4362 gr.		0.4242 gr.		—0.0120 g.	

Slechts in de tweede hoeveelheid ontlaste urine is eene aanduiding van aan organische stoffen gebonden chloor. Daarin kon echter de bepaling van het Cl. volgens HABEL en FERNHOLZ volstrekt niet naar eisch worden uitgevoerd, wijl de hoeveelheid urine te gering was, om tot herhaalde proefjes te kunnen dienen. Al wil men nu ook deze onmiskenbare bron van fouten voorbijzien, dan nog zouden na het inbrengen van 6 gram salicylzure natron slechts 3 mgr. aan organische stoffen gebonden chloor in de urine aanwezig zijn — een resultaat, waaraan men zeker voorloopig niet te veel bewijskracht zal willen toekennen, ook al neemt men in aanmerking, dat deze aanduiding van Cl. juist in de urine gevonden werd, die het sterkst reduceerde.

Opmerkelijk is nog het verschil in reductie-vermogen tusschen de na het inwendig gebruik en het subcutaan aanwenden van salicylzuur ontlastte urine. In het eerste geval is de reductie nagenoeg nul, in het tweede geval is zij zeer belangrijk, terwijl de draaiing van het polarisatie-vlak in beide gevallen geheel ontbreekt.

Eene laatste proefneming werd met benzoëzuur verricht. De hond kreeg inwendig benzoëzure natron in oplossing van 1:5 en wel ten 11 ure 3 gr., ten 11½ ure 2 gr. en ten 12 ure 3 gr. en nog eens 's namiddags ten 3¾ ure 2½ gr. en ten 4 ure 2½ gr. Het dier kreeg tremores en salivatie, maar bleef overigens wel, at en dronk goed.

Des namiddags ten 4 ure worden 100 C.C. urine

ontlast; zij reageeren zuur, zijn geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1030. De urine bevat geen eiwit; zij reduceert, maar draait het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling worden in de 10 C.C. urine 65.9 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 65.3 mgr. Cl., dus een verschil van -0.6 mgr. Cl. Des avonds ten 9 ure, dus 5 uur na de laatste inspuiting, worden 310 C.C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn geelgroen van kleur en hebben een spec. gew. van 1021. Zij reduceeren niet en draaien ook het gepolariseerde licht niet. Bij directe bepaling worden in de 10 C.C. urine 81.4 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 81.1 mgr. Cl., dus een verschil van -0.3 mgr. Cl. Den volgenden ochtend ten 10 ure worden 148 C.C. urine ontlast; zij reageeren zuur, zijn geel van kleur en hebben een spec. gew. van 1020. Bij de directe bepaling worden in de 10 C.C. urine 76.2 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 75.6 mgr. Cl., dus een verschil van -0.6 mgr. Cl.

ONDERZOEK DER URINE NA HET INBRENGEN VAN BENZOËZURE NATRON IN DE
 MAAG BIJ DEN HOND.

C H L O O R.										
Tijd- stippen.	Uren.	Hoeveelheid urine in C.C.	Specifiek Rota- gewicht.	Re- duc- tie.	Direct.		Na verbranding.		Verschil.	
					In procent.	In gramm.	In procent.	In gramm.	In procent.	In gramm.
11-4	5	100	1030	ja.	0.659	0.659	0.653	0.653	—0.006	—0.006
4-9	5	310	1021	—	0.814	2.5234	0.811	2.5141	—0.003	—0.0093
9-10	13	148	1020	—	0.762	1.1277	0.756	1.1188	—0.006	—0.0089
	23	558				4.3101 gr.		4.2859 gr.		—0.0242 g.

In ons oog heeft de proef met benzoëzure natron de grootste bewijskracht. Het onderzoek der urine had hier met geene moeielijkheden (aanwezigheid van eiwit) te kampen, en de methode van VOLHARD kon zoowel in de urine als zoodanig als na verdamping en verbranding geheel naar eisch worden toegepast.

Het resultaat nu dier proef is beslist negatief, schoon de resorptie van het zuur goed had plaats gehad.

Uit de medegedeelde onderzoekingen meenen wij dus met zekerheid te mogen afleiden „dat door vergelijking „van het Cl.-gehalte in 10 C.C. urine als zoodanig met „het Cl.-gehalte derzelfde hoeveelheid na verdamping en „verbranding geene organische Cl.-verbindingen kunnen „worden aangetoond.”

Met opzet formuleeren wij ons besluit aldus, al zijn wij tot de meening geneigd, dat de medegedeelde resultaten het bestaan van gepaarde Chloorverbindingen in de urine, ook na het gebruik van aromatische zuren, hoogst twijfelachtig maken. Wij mogen toch niet voorbijzien, dat de hoeveelheid, waarin de organische Cl.-verbindingen in de urine voorkomen, wellicht zoo gering kan zijn, dat ze aan de tot nog toe beschreven methode ter bepaling ontsnapt. Hieruit volgt onmiddellijk, dat ter beslissing van dit vraagstuk andere methoden, waarbij men afscheiding en isoleering van mogelijke Cl.-houdende organische stoffen tracht te verkrijgen, zullen moeten worden aangewend.

Voordat wij ons intusschen met de beschrijving dier methoden en de door haar verkregen resultaten bezighouden, wenschen wij hier nog op te merken, dat ook, wanneer men de Cl.-bepaling in grootere hoeveelheden urine (50--75 C.C.) direct en na verbranding verricht, de verschillen nimmer uitvallen ten gunste van praecexisterende organische lichamen, waaruit slechts bij verbranding Cl. vrij wordt.

Het zou intusschen mogelijk zijn, dat de organische Cl.-houdende lichamen der urine reeds toestond door zilvernitraat werden nedergeslagen (zooals bijv. het trichloorazijnzuur), of dat zij zoo gemakkelijk splitsbaar zijn, dat reeds het toevoegen van salpeterzuur het Cl. vrij stelt. Terwijl in het eerste geval slechts afscheiding en isoleering der gepaarde verbindingen ons de gewenschte kennis verschaffen kan, hebben wij met betrekking tot het bestaan der tweede mogelijkheid, bij 20 C.C. urine van den gezonden mensch 10 C.C. baryt gevoegd en gefiltreerd. Van het filtraat werden 15 C.C. genomen en deze met azijnzuur nauwkeurig geneutraliseerd. Hieruit werd nu door overmaat van nitras argenti al het chloor verwijderd en het praecipitaat afgefiltreerd. Bij het glasheldere filtraat, waarin zich dus nog nitras argenti bevond, werd nu geconcentreerd salpeterzuur gevoegd, waarbij de vloeistof even helder bleef. Dezelfde proef werd ook verricht met urine van den hond na inwendig gebruik van benzoë-

zuur, met volkomen hetzelfde resultaat. Dit bewijst dus, dat, zoo al organische Cl.-houdende zelfstandigheden in de urine mochten voorkomen, deze door toevoeging van salpeterzuur zeker niet ontleed worden.

III.

PROEVEN TER ISOLEERING VAN IN DE URINE VOORKOMENDE ORGANISCHE CHLOOR-VERBINDINGEN.

Aan het slot van het vorige hoofdstuk hebben wij er op gewezen, dat volgens de door ons gebruikte methode geene organische Cl.-verbindingen in de urine konden worden aangetoond. Daarmede is hare afwezigheid in de urine natuurlijk niet bewezen, daar zij er wellicht in te geringe hoeveelheid in voorkomen, om langs dien weg te worden opgespoord.

Het lag dus voor de hand den door SALKOWSKI en STEINAUER aangewezen weg, waarlangs zij positieve resultaten verkregen hadden, in te slaan. Wij stelden ons daarbij evenals zij ten doel, om uit eene groote hoeveelheid urine eene kleine hoeveelheid vloeistof of eene scheikundige zelfstandigheid te isoleeren, die bij directe

bepaling geen Cl. bevatte, daarentegen bij verbranding wel Cl. leverde.

In de eerste plaats hebben wij daarbij de methode van SALKOWSKI gevolgd en uit de urine van den hond, waaraan 13 gr. benzoëzuur als benzoëzure natron in het verloop van 5 uren was toegediend, een Cl.-houdend organisch lichaam trachten af te scheiden.

De gezamentlijke hoeveelheid urine, ongeveer 450 C.C. werd daartoe op een waterbad ingedampt en met alcohol geëxtraheerd. Dit alcoholisch extract werd afgefiltreerd, ingedampt en met azijnaether uitgetrokken. Het aetherisch extract werd wederom afgefiltreerd en ingedampt en eenigen tijd met koud water behandeld. Dit water-extract werd afgefiltreerd en aangevuld tot eene hoeveelheid van 32 C.C. en daarin eene Cl.-bepaling verricht; zoowel bij directe bepaling als na verdamping en verbranding werd geen spoor Cl. daarin gevonden.

Het in koud water onoplosbare gedeelte van het aether-extract werd nu met verdund zwavelzuur en azijnaether geëxtraheerd, dit extract afgefiltreerd, uitgedampt en in eene hoeveelheid van 30 C.C. water opgelost. In 5 cc. M. dier oplossing werden bij directe bepaling 0.25 mgr. Cl. en na verbranding 0.85 mgr. Cl. gevonden, dus een verschil van \pm 0.6 mgr. Cl.

Bij de overblijvende 20 C.C. werd koolzure baryt in overmaat gevoegd, de vloeistof eenigen tijd gedigereerd en afgefiltreerd; het filtraat werd ingedampt en met sterken

alcohol behandeld. De alcohol werd afgefilterd en het op het filtrum teruggeblevene met water behandeld tot eene hoeveelheid van 26 C.C.; hierin werd eene Cl.-bepaling verricht, die bij directe bepaling in 10 C.C. niets en na verbranding hoogstens sporen Cl. opleverde.

Het in azijnaether onoplosbaar gedeelte van het oorspronkelijke alcoholische extract werd nu met verdund zwavelzuur en azijnaether geextraheerd, dit extract afgefilterd, ingedampt en in water opgelost tot eene hoeveelheid van 16 C.C. en daarin eene Cl.-bepaling verricht. Bij directe bepaling werd in 5 C.C. geen Cl. gevonden en na verbranding hoogstens slechts sporen.

Dat het resultaat dezer proeven tot afzondering van het door SALKOWSKI gevonden organische Cl.-houdende product niet bevredigend mag heeten, is duidelijk. Slechts in het met verdund zwavelzuur behandelde aetherextract vindt men eene aanduiding van eene organische Cl.-houdende zelfstandigheid. En ook hier is deze slechts in zoo geringe hoeveelheid voorhanden, dat twijfel aan de beteekenis van dit bij verbranding vrij gestelde Cl. allezins noodig is; men vergete immers niet, dat de VOLHARDSCHE methode tot chloorbepaling, zooals zij door ons werd aangegeven, slechts tot $\frac{3}{10}$ mgr. nauwkeurig is, en dat in den nitras natric., en carb.-natric., sporen Cl. voorkomen (zie blz. 20), zoodat een verschil van $\frac{6}{10}$ mgr. eigenlijk zonder beteekenis is. Maar zelfs, al willen wij onze bepaling volkomen

vertrouwen, dan blijkt in 450 C.C. urine slechts $3\frac{1}{2}$ mgr. Cl. aan organische stoffen gebonden. Voegen wij daarbij, dat in het hypothetisch baryumzout geen organisch Cl. te vinden was, dan kunnen wij dit resultaat gezinszins als bewijzend beschouwen.

Vonden wij ons dus bij het volgen van SALKOWSKI'S methode teleurgesteld, niet minder was dit het geval, toen wij den door STEINAUER ingeslagen weg betraden.

STEINAUER had beweerd, dat uit normale menschen-urine gepaarde Cl.-verbindingen door dialyse konden worden afgezonderd. Naar aanleiding dier bewering werden 270 C.C. urine van den gezonden mensch gedurende 3 dagen met gedistilleerd water gedialyseerd, terwijl door langzame toevloeiing van versch water de den dialysator omgevende vloeistof voortdurend vernieuwd werd. Na 3 dagen was het volumen der urine in den dialysator tot 335 C.C. gestegen. De vloeistof bleek licht van kleur, helder en van uiterst laag spec. gew. te zijn. 85 C.C. dier vloeistof werden tot een onderzoek op Cl. bestemd. Dat onderzoek leerde het Cl.-gehalte in 35 C.C. bij directe bepaling = 2.1 mgr. Cl. kennen, terwijl na verdamping en verbranding 1.8 à 2.1 mgr. Cl. gevonden werd. Geene reductie.

De overblijvende 250 C.C. worden nog eens gedurende $1\frac{1}{2}$ dag gedialyseerd; het volumen was daarna 265 C.C. geworden. De vloeistof was licht geel van kleur, iets troebel en reageerde neutraal. De hoeveel-

heid werd ingedampt tot 110 C.C. en daarin het Cl. bepaald; in de 30 C.C. werd zoowel bij directe bepaling als na verbranding $\pm \frac{2}{10}$ mgr. Cl. gevonden,

De proefneming gaf een volkomen negatief en STEINAUER'S uitkomst direct tegensprekend resultaat. Wij besloten daarom ze nog eens te herhalen met urine door den hond na inwendig gebruik van benzoëzuur ontlast. De hond kreeg per os 9 gr. benzoëzuur, geneutraliseerd met natron, in oplossing van 1 : 5 en wel in dosis van 3 gr. ten 11, 11½ en 12 ure 's morgens. De urine werd verzameld van 11 uur 's morgens tot den volgenden dag 's morgens 10 uur.

De hoeveelheid bedroeg 320 C.C., was geel van kleur, troebel, reageerde zuur en had een spec. gew. van 1026. De urine bevatte geen eiwit; zij vertoonde eene belangrijke reductie, maar geene draaiing van het gepolariseerde licht. In de 10 C.C. waren bij directe bepaling 57 mgr. Cl. bevat en na verdamping en verbranding evenzoo 57 mgr. Cl.

250 C.C. werden nu gedurende 3 dagen op bovengenoemde wijze gedialyseerd. Het volumen bedroeg toen 260 C.C.; de vloeistof was geel van kleur, troebel, reageerde zwak zuur en had een uiterst laag spec. gew. Hiervan werden 250 C.C. tot een volumen van 100 C.C. ingedampt. In 25 C.C. dier geconcentreerde vloeistof werd bij directe bepaling $\pm \frac{2}{10}$ mgr. Cl. en na verbranding dezelfde hoeveelheid gevonden. Reductie

noch draaiing waren aan de vloeistof te constateeren.

Deze uitkomst sluit zich geheel aan de vorige aan. De hoeveelheid vloeistof, waarin de Cl.-bepaling verricht werd, komt overeen met ongeveer 60 C.C. der oorspronkelijke urine, zoodat het negatief resultaat zeker niet op rekening der geringe hoeveelheid onderzochte urine gesteld mag worden.

Schoon onze pogingen om langs den door SALKOWSKI en STEINAUER ingeslagen weg positieve resultaten te verkrijgen tot nog toe zoo goed als geheel vruchteloos waren gebleven, toch mochten wij ons niet verheelen, dat tusschen de door hen en ons onderzochte vloeistoffen verschillen bestonden, die misschien het verschil in uitkomst konden verklaren. Na dialyse der urine hield STEINAUER eene koperoxyde reduceerende vloeistof over, die organisch Cl. bevatte; en SALKOWSKI's Cl.-houdend baryumzout had eveneens reduceerende eigenschappen. Onze gedialyseerde vloeistoffen hadden evenmin als de door ons onderzochte waterige oplossing der aetherische en alcoholische extracten reductie vertoond. Van draaiing was geen sprake. De mogelijkheid moest worden toegegeven, dat juist in de stoffen, die het gepolariseerde licht draaiden en het koperoxyde reduceerden, organisch Cl. bevat was.

Tot ons oorspronkelijk plan behoorde immers juist ook het onderzoek naar de identiteit der organische Cl.-verbindingen en der reduceerende en draaiende stoffen.

Bij onze voorloopige proeven hadden wij het paraoxybenzoëzuur als eene stof leeren kennen, die in meerdere mate dan eenige andere na inwendig gebruik en na subcutane injectie aan de urine sterk draaiende en reduceerende eigenschappen verleent. Wij trachtten nu deze stoffen te isoleeren en haar gehalte aan organisch Cl. te bepalen.

Als proefdier diende ons een konijn van 1825 gram lichaamsgewicht, dat eenige dagen na elkander paraoxybenzoëzure natron in eene 10 pCt. solutie door middel van de oesophagussonde in den maag ontving en met melk en SANDERS vleeschpepton gevoed werd.

Den 23^{sten} October des morgens ten 9½ ure werden 3 gr. paraoxybenzoëzuur in den maag ingebracht. Den volgenden dag ten 11 ure 's morgens, dus 25½ uur na het inbrengen van het zuur werden 130 C.C. urine ontlast (een weinig was verloren gegaan); zij waren donker geel van kleur, reageerden zuur en hadden een spec. gew. van 1025. De urine bevatte geen bloed en geen eiwit; zij gaf bij koking met het koperproefvocht eene vuilgroene verkleuring en draaide het gepolariseerde licht 0.6 pCt. naar links. In 10 C.C. werden bij directe bepaling 34 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 35.6 mgr. Cl. (deze bepaling werd gedaan met den Cl.-houdenden nitras kalicus). Neemt men van de urine, die ter bepaling der draaiing met loodacetaat (1 C.C. op 10 C.C. urine) behandeld is, 10 C.C. en kookt deze met eene

2 pCt. solutie van zwavelzuur, dan treedt eene duidelijke reductie op. Kookt men ze echter met eene 5 pCt. solutie van zwavelzuur, dan is de reductie geheel verdwenen.

Den volgenden dag ten 9 $\frac{1}{2}$ ure 's morgens werden 120 C.C. urine ontlast; zij waren rood van kleur, reageerden zwak zuur en hadden een spec. gew. van 1024. De urine bevatte bloed en eiwit. Ten 9 $\frac{1}{2}$ ure des morgens werden nog eens 4 gr. paraoxybenzoëzuur in den maag ingebracht. Den volgenden dag ten 10 ure 's morgens werden 222 C.C. urine ontlast; zij waren geel van kleur, reageerden zuur en hadden een spec. gew. van 1026. De urine bevatte eiwit en bloed; dit werd verwijderd door de urine te koken, dan azijnzuur bij te voegen en nogmaals te koken en het praecipitaat af te filtreeren. Eerst na herhaalde filtratie loopt het vocht helder door; het filtraat bevat geen eiwit of bloed meer. De urine vertoonde een sterke reductie, en draaide het gepolariseerde licht 0.5 pCt. naar links. Eene Cl.-bepaling werd daarin niet verricht.

Het gewicht van het konijn was tot 1725 gram verminderd.

Ten 10 ure werden nogmaals 4 gr. paraoxybenzoëzuur in den maag gebracht. Den volgenden dag ten 10 $\frac{1}{2}$ ure 's morgens werden 203 C.C. urine ontlast; zij waren geel van kleur, vrij helder, reageerden zwak zuur en hadden een spec. gew. van 1027. De urine bevatte eiwit, dat op dezelfde wijze verwijderd werd.

De verschillende urines werden nu verzameld; de hoeveelheid bedroeg 433 C.C.; zij reageerden zuur en hadden een spec. gew. van 1026. Hierbij werden nu 43 C.C. neutraal loodacetaat gevoegd en het praecipitaat afgefiltreerd. In het filtraat wordt het lood door zwavelwaterstof verwijderd en het zwavellood afgefiltreerd. Het helder filtraat wordt door zwavelwaterstof niet meer gekleurd en reduceert sterk. Weldra wordt het troebel door afscheiding van zwavel; ter verwijdering hiervan wordt het tot ongeveer het halve volumen ingedampt, koolzure baryt bijgevoegd tot zwak zure reactie en afgefiltreerd. Het heldere filtraat wordt nu tot stroopdikte ingedampt, dan een groote hoeveelheid vochtig baryumhydroxyde bijgevoegd ¹⁾, om het Cl.-houdende organische zuur, bijaldien het bestaat, daaraan te binden. De massa wordt onder zachte verwarming eenigen tijd omgeroerd en dan eene groote hoeveelheid absolute alcohol bijgevoegd, daar het gezochte baryumzout daarin onoplosbaar zou zijn. Men laat nu 24 uren in een hoog glas bezinken, waarop de alcohol wordt afgefiltreerd. Het op het filtrum teruggeblevene wordt nu met veel water behandeld, om het baryumzout op te lossen, en afgefiltreerd, wederom vochtig baryumhydroxyde bijgevoegd, wat ingedampt en afgefiltreerd. Dit filtraat, waarin nu het Cl.-houdende organische zuur, aan baryum gebonden, bevat zou moeten zijn, bedraagt 36 cc. M.; het draait het

¹⁾ Vergelijk *Zeitschrift f. Ph. Chemie* III S. 422.

gepolariseerde licht 0.8 pCt. naar links, maar vertoont geene reductie. Wordt het echter even met zoutzuur gekookt, dan reduceert het zwak. In 10 C. C. dier oplossing worden bij directe bepaling 1.8 mgr. Cl. gevonden en na verbranding 6.1 mgr. Cl. Daar deze bepaling echter gedaan was met den salpeter, waaruit bij verbranding Cl. vrij werd gesteld en wel in verhouding van ongeveer 3.5 mgr. op 2 gram, zoo blijkt in de onderzochte vloeistof zelve na verdamping en verbranding zeker niet meer dan 2.6 mgr. Cl. voorhanden. Het verschil tusschen het in de vloeistof als zoodanig aanwezige en na verbranding gevonden Cl. bedraagt dus hoogstens slechts 0.8 mgr. Cl., eene hoeveelheid, die, afgezien van alle fouten in de waarneming, op nieuw zoo gering blijkt, dat wij geen recht vinden, aan haar eenige waarde toe te kennen. Ook in de reduceerende en het licht draaiende stoffen, die tot de groep der zoogenaamde glycuron-zuren behooren, kon dus door ons geen aan organische stoffen gebonden Cl. worden aangetoond.

Vragen wij nu ten slotte, welke besluiten uit de verichte proefnemingen mogen getrokken worden, dan meenen wij tot de volgende gerechtigd te zijn:

1. De verschillen, die zich bij vergelijking van het Chloorgehalte der urine als zoodanig met dat, hetgeen na verdamping en verbranding der urine wordt vastgesteld, openbaren, vallen binnen de grenzen der aan de waarneming verbondene fouten. Langs dezen weg kun-

nen dus geene organische Cl.-verbindingen in de urine worden aangetoond.

2. De bewering van STEINAUER, dat in normale gedialyseerde urine eene Cl.-houdende, organische stof voorhanden zou zijn, is onjuist.

3. Het resultaat der methode van SALKOWSKI tot afscheiding van Cl.-houdende, organische stoffen uit de urine is twijfelachtig.

4. De beste methode ter bepaling van het Chloor in de urine is die van VOLHARD en FALCK met affiltrering van het chloorzilver.

BIJLAGE.

Het spreekt van zelf, dat wij ons afgevraagd hebben, door welke stoffen de door ons in den aanvang gebruikte salpeter verontreinigd was. Hoe het feit te verklaren, dat de geheel zuivere krystallen volkomen in gedistilleerd water oplossen en bij behandeling met nitrars argenti slechts een spoor van een neerslag leverden, terwijl zij na smelting en gloeiing in waterige oplossing en na toevoeging van salpeterzuur een zoo duidelijk praecipitaat met nitrars argenti vertoonden, dat in 2 gr. 5 tot 6 mgr. NaCl. of 2.8 tot 3.4 mgr. Cl. aanwezig scheen?

Het door nitrars argenti in de oplossing van den gesmolten en gegloeiden salpeter verwekte witte praecipitaat was in salpeterzuur onoplosbaar; het moest dus óf chloorzilver óf cyaanzilver zijn. Het smelten en gloeien had steeds boven de volle gasvlam plaats en daar nu het lichtgas alhier veel cyaan bevat, was het niet onmogelijk, dat door de smeltende massa cyaan was opgenomen. Om nu het van buiten af opnemen van cyaan uit te sluiten werd dezelfde massa boven de alcoholvlam

gesmolten en gegloeid. Bij deze methode van verbranding werden echter absoluut dezelfde resultaten verkregen als bij smelting boven de gasvlam.

Daardoor was het reeds onwaarschijnlijk geworden, dat wij met cyaanzilver te doen hadden. Om echter volkomen zeker te gaan, werd de volgende proef verricht. De waterige oplossing van den gesmolten en gegloeiden salpeter werd met kali flink alkalisch gemaakt, en daaraan druppelsgewijze nitras argenti (in verdunde oplossing) toegevoegd. Reeds de eerste druppel gaf een duidelijk blijvend wit praecipitaat. Daarmede was de afwezigheid van cyaan aangetoond; bij de aanwezigheid van cyaan wordt toch (gelijk v. LIEBIG leerde) zoolang niet al het cyaan in cyaankalium-cyaanzilver is omgezet, geen cyaanzilver of chloorzilver afgescheiden ¹⁾).

Het kwam er nu nog op aan te bewijzen, dat het door nitras argenti in de oplossing van den gesmolten en gegloeiden salpeter gevormde praecipitaat, werkelijk chloorzilver was. Daartoe werd het in salpeterzuur onoplosbare praecipitaat opzettelijk afgefiltreerd en met gedistilleerd water afgewassen.

Een deel daarvan werd in de eerste plaats met NH_3 behandeld. Daarin loste het terstond volledig op.

Een ander deel werd met een krystalletje van onderzwaveligzure soda in het oog van een platinadraad kor-

¹⁾ FRESENIUS, Quantitative Analyse 1875. S. 494.

ten tijd verhit, nadat het kristalwater van den hyposulf. natric. ontweken was. De parel werd in eene oplossing van ijzerchloride gedoopt, waaraan een weinig zuiver zoutzuur was toegevoegd. Er vertoonde zich geen spoor van eenige verkleuring ¹⁾.

Een derde deel werd eindelijk op een zuiver platina-blikje aan gloeihitte blootgesteld. Daarbij smolt het witte neerslag, vervluchtigde ten deele en liet geen spoor van metallisch zilver achter.

Uit al deze reacties bleek dus volkomen overtuigend, dat wij met ClAg te doen hadden. Het geheele voorkomen van het praecipit., het zwart worden aan het licht enz. had trouwens reeds terstond dien indruk gemaakt. Maar om nu ook geen spoor van twijfel meer over te laten, verwarmden wij het praecipitaat in quaestie met bruinsteen en zwavelzuur. Er werd daarbij Cl . ontwikkeld, zooals uit de volkomen ontkleuring van een lakmoespapiertje bleek.

Van waar nu deze verontreiniging van den salpeter met chloorverbindingen, waaromtrent de door ons geraadpleegde litteratuur nergens eenige ophelderingen gaf? Aan verontreiniging met moeielijk oplosbare verbindingen van chloor met zware metalen viel niet te denken. De salpeter bleek toch in zeer groote hoeveelheden steeds volkomen in water oplosbaar zonder eenig residu

¹⁾ Is cyaan aanwezig, dan wordt rood gekleurd rhodaanijzer gevormd; zie FRESSENIUS Qualitative Analyse 1874. S 239.

achter te laten, terwijl noch door electrolyse noch op eenige andere wijze in den salpeter eenig spoor van een metaal kon worden aangetoond. Zoo moesten wij wel tot het denkbeeld komen, dat het chloor in de verontreinigende stof zoo innig aan andere atoomgroepen verbonden was, dat hooge temperatuur vereischt werd, om de verbinding uiteen te doen vallen. Zulk eene verbinding is bijv. het chloorzuur en zijne zouten en nu deed zich de vraag op: was wellicht de *nitras kalicus* met een spoor *chloras kalicus* verontreinigd? *Chloras kalicus* is in water totaal oplosbaar en geeft met zilvernitraat als zoodanig geen neerslag, maar wel zoodra het door gloeiing en smelting tot chloruur is gereduceerd. Om de juistheid dezer opvatting te toetsen, wendden wij de twee volgende reacties op chloraten aan, die ons de geschikste schenen, om een kleine hoeveelheid chloraten bij gelijktijdige aanwezigheid eener zeer groote hoeveelheid salpeter aan te toonen.

De eerste reactie bestond in het behandelen der oplossing van den *nitras kalicus* met verdund zwavelzuur, eene oplossing van *sulfis natricus* en eenige druppels indigo-zwavelzunnr. Bij de aanwezigheid van chloraten wordt onder die omstandigheden het indigo ontleurd. 10 C. C. eener 10 % oplossing van *nitras natricus*, met 5 mgr. *chloras kalicus* gemengd deden, na toevoeging van 1 C. C. zwavelzuur 1 op 10, en eenige druppels eener oplossing van *sulfis natricus*, onmiddellijk

het toegevoegde indigo ontkleuren. Daarentegen had die ontkleuring slechts zeer langzaam en onvolledig plaats, indien 10 C. C. eener 10 % oplossing van den nitras kalicus op dezelfde wijze werden behandeld; zoodat, als men in aanmerking neemt, dat ook in eene oplossing van zuiveren nitras natricus eenige ontkleuring tot stand kwam, het resultaat dezer reactie op chloorzure verbindingen ¹⁾ negatief moet heeten.

De tweede reactie op chloraten bestond in het aanwenden van het zoögenaamde zink-koper element. ²⁾ Dit wordt voor dat doel op de volgende wijze gemaakt: een reep zink wordt gekookt in eene 1 % oplossing van sulfas cupri, waarbij het koper zich op het zink afzet. Brengt men nu dit element in eene oplossing, die chloraten bevat, dan worden deze tot chloruren gereduceerd. Wij losten nu 5 gr. nitras kalicus in water op en plaatsten het genoemde element daarin; na verloop van eenigen tijd werd salpeterzuur en nitras argenti bijgevoegd, hetgeen eene zeer lichte troebeling te weeg bracht, overeenkomende met hoogstens ± 0.5 mgr. Cl., terwijl er 7 mgr. Cl. in moesten zijn. Ook deze proefneming gaf dus een negatief resultaat, dat te meer waarde had, omdat in eene oplossing van nitras natricus, waarbij 50 mgr. chloras kalicus gevoegd waren onder den invloed

¹⁾ FRESENIUS, Qualit. analyse. S. 250.

²⁾ FRESENIUS, Zeitschrift f. analyt. Chem. Bd XVII, S. 220.

van het zink-koper element de reductie tot chloruren zoo volledig plaats greep, dat elke twijfel onmogelijk was.

Bedenkt men, dat over-chloorzure zouten : perchloraten, de twee boven beschreven reactiën niet leveren, dat zij buitendien door zuren zeer moeielijk te ontleden zijn, dat zij echter bij verbranding Cl. doen vrijworden, dan rijst de vraag, of de onzuivere nitras kalicus niet juist eene kleine hoeveelheid perchloras kalicus bevatte. Daar ons echter geene reactie bekend is, die in staat is perchloorzuur bij gelijktijdige aanwezigheid van nitraten met positieve zekerheid aan te toonen, daar verder onze voorraad onzuivere salpeter langzamerhand uitgeput raakte, zoo moeten wij het antwoord op deze vraag schuldig blijven, al schijnt ons de aanwezigheid van perchloraat in den door ons gebruikten salpeter waarschijnlijk. ¹⁾

¹⁾ De in deze bijlage medegedeelde onderzoekingen zijn voor verreweg het grootste gedeelte door den heer BINNENDIJK verricht.

STELLINGEN.

1.

Het voorkomen van organische Cl-verbindingen in de urine is hoogst twijfelachtig.

2.

De behandeling van den abdominaal typhus moet eene streng antipyretische zijn.

3.

De beste behandeling der diphtheritis bestaat in het inademen van heete waterdampen.

4.

Eene expectatieve behandeling van de croupouse pneumonie verdient afkeuring.

5.

Ten onrechte beweert Niemeijer, dat bij croupouse pneumonie ten gevolge van collaterale hyperaemie der gezonde long longoedem zou optreden.

6.

Het indringen van lucht alleen in de pleuraholte is niet voldoende om een pyopneumothorax te veroorzaken.

7.

De contractie van een spier, die na beklopping van den pees optreedt, moet als eene reflexbeweging opgevat worden.

8.

De radicaaloperatie van empyema bij phthisis is te verwerpen.

Als antidotum van atropine verdient morphine de voorkeur boven pilocarpine of eserine.

10.

Het toedienen van mercurialia bij ulcera dura verdient afkeuring.

11.

De methode van Ogston ter behandeling van genu valgum is niet aan te bevelen.

12.

Het gebruik van intrauterine pessaria is te verwerpen.
