

# Ein Apparat zur Harnstoffbestimmung im Liquor cerebrospinalis.

Von

O. Schumm.

Mit einer Abbildung.

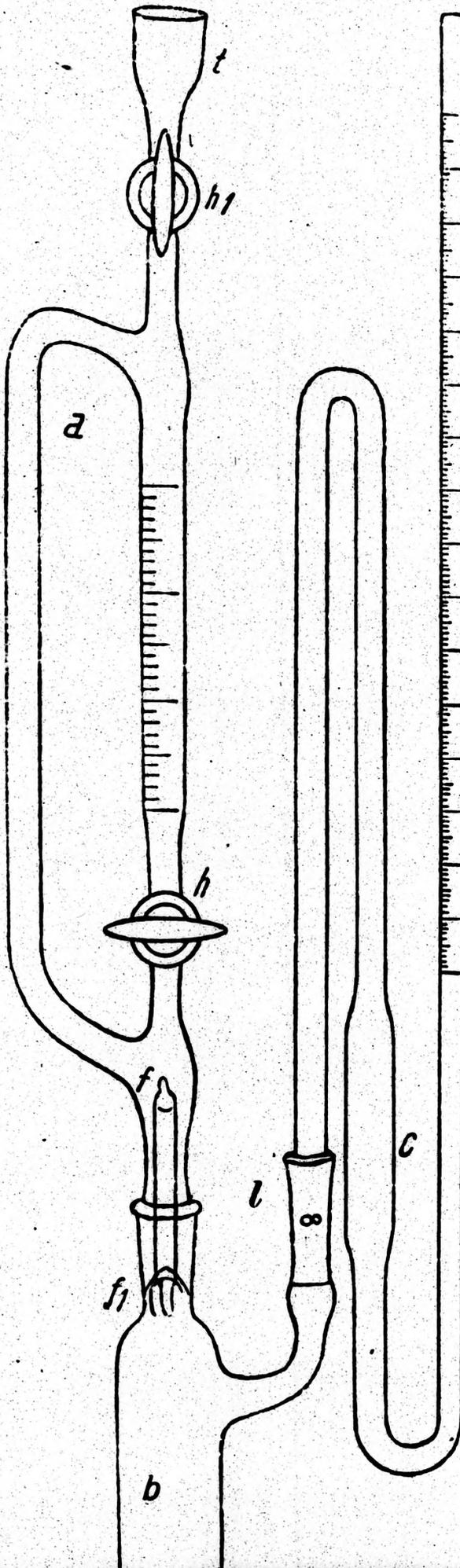
(Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.)  
(Der Redaktion zugegangen am 21. Januar 1916.)

Die Aufgabe, kleine Mengen von Harnstoff, wie sie zum Beispiel im Liquor cerebrospinalis vorkommen, schnell mit angenäherter Genauigkeit zu bestimmen, veranlaßte mich, den hier abgebildeten Apparat herstellen zu lassen.<sup>1)</sup> Er kann als eine abgeänderte Form des für die Bestimmung größerer Mengen Harnstoff angegebenen manometrischen Apparates von Löb und Prorok<sup>2)</sup> angesehen werden, der sich für meine Zwecke als nicht geeignet erwies. Die Notwendigkeit, den »toten« Raum möglichst klein zu bemessen und die unvorteilhaften weiten Schliffstellen zu vermeiden, führte zu der hier abgebildeten Form, die den Vorteil sicherer Schliffverbindungen hat und außerdem die Möglichkeit bietet, je nach Bedarf verschieden weite Manometerrohre zu benutzen, sodaß der Apparat auch zur Bestimmung größerer Mengen von Harnstoff dienen kann.

Die Grundlage des Verfahrens bildet die Zersetzung des Harnstoffs durch Bromlauge. Die durch das entwickelte Gas bewirkte Druckzunahme wird in dem Manometerrohr gemessen. Sein äußerer Schenkel ist aus Glasrohr von bestimmter Weite hergestellt und mit einer genauen Teilung in Hundertstel ccm versehen. Die für den klinischen Gebrauch bestimmten Apparate erhalten außerdem eine Teilung nach Milligramm Harn-

<sup>1)</sup> Der Apparat steht gewöhnlich in einem einfachen Metallfuß.

<sup>2)</sup> W. Löb und A. Prorok, Über eine manometrische Methode der Harnstoffbestimmung, Bioch. Zeitschr., Bd. 65, 1914, S. 273.



stoff oder nur diese. Das Manometer wird bis zur Marke 0 mit gefärbtem Wasser gefüllt. Für den nächsten Zweck; die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit, ist die Größe des Apparates so gewählt, daß in der Bürette «a» mehrere Kubikzentimeter abgemessen und im Manometer «c» 1,6 ccm abgelesen werden können. Das Zersetzungsgefäß «b» hat 2 cm Durchmesser und faßt bis zum Halsansatz 17 ccm.<sup>1)</sup>

Ausführung der Bestimmung.

Nachdem alle Schliffstellen abgetrocknet und sauber eingefettet sind, schließt man an der Bürette «a» den

<sup>1)</sup> Bei entsprechend größerer Ausführung kann der Apparat ebensogut zur Untersuchung wesentlich größerer Flüssigkeitsmengen benutzt werden.

unteren Hahn (h), öffnet den oberen Hahn (h<sub>1</sub>) und füllt die zu untersuchende Flüssigkeit bei «t» in «a» ein. Man stellt die Bürette beiseite, füllt in das Zersetzungsgefäß «b» 8 ccm Bromlauge<sup>1)</sup> (bis zur Marke), fügt die beiden Teile «a» und «b» des Apparates zusammen und sichert ihre Verbindung durch Anlegen der Federn (aus Gummi oder Metall) an «f» und «f<sub>1</sub>». Das Manometerrohr wird so eingesetzt, daß die beiden Löcher «l» nicht voreinanderstehen, damit an dieser Stelle ein dichter Schluß besteht. Man stellt den Apparat jetzt bei offenem oberem Hahn in einen etwa 30 cm hohen rechteckigen Kasten aus Glas, der soweit mit Wasser von Zimmertemperatur gefüllt ist, daß es bis fast an den oberen Hahn des Apparates reicht. Die Befestigung des Apparates erfolgt entweder an einem gewöhnlichen Laboratoriumstativ oder mittels einer besonderen dem Apparat beigegebenen Klemme, die am Rande des Glaskastens befestigt wird. Nach etwa 10 Minuten schließt man den oberen Hahn, ohne den Apparat aus dem Wasser zu nehmen, und beobachtet, ob sich innerhalb einiger Minuten der Stand der Wassersäule im Manometer verändert. Ist das nicht der Fall, so ist der Apparat für die Vornahme der Harnstoffzersetzung fertig. Hat sich dagegen der Manometerstand noch etwas verändert, so öffnet man den oberen Hahn, wonach die Flüssigkeit im Manometer wieder den Stand auf «0» einnehmen wird, schließt den Hahn von neuem und überzeugt sich, daß der Manometerstand sich nicht mehr verändert. Der Hahn bleibt nun geschlossen.

Man nimmt den Apparat, indem man ihn bei «t» festhält, aus dem Wasser, faßt mit der einen Hand die Gegend des unteren Hahnes und dreht mit der anderen Hand den Hahn langsam und ohne ihn im geringsten herauszuziehen, soweit auf, daß die Flüssigkeit aus der Bürette langsam abfließt. Ist die bestimmte Menge abgeflossen,<sup>2)</sup> so schließt man den Hahn,

<sup>1)</sup> 90 ccm Natronlauge vom spezifischen Gewicht 1,30 (= 27% NaOH) und 10 ccm Brom werden gemischt und auf Zimmertemperatur abgekühlt.

<sup>2)</sup> Steht nur sehr wenig Flüssigkeit zur Verfügung, oder will man nur eine sehr kleine Menge (zum Beispiel 0,5 ccm) einer harnstoffreicheren Flüssigkeit untersuchen, so mißt man diese besser mit einer feinen

faßt den Apparat mit der einen Hand oberhalb des Hahns bei «t», mit der anderen am Gefäß «b», neigt ihn um etwa  $45^\circ$  auf die dem Manometer entgegengesetzte (in der Abbildung die linke) Seite und mischt die Flüssigkeit in dem Zersetzungsgefäß, indem man dieses mehrfach ruckweise schüttelt. Der Apparat wird jetzt ins Wasser gestellt, nach 5 Minuten herausgenommen, nochmals mehrfach geschüttelt und wieder in das Wasser gestellt. Etwa 5 Minuten später wird der Manometerstand abgelesen und aufgeschrieben. Man nimmt den Apparat dann heraus, schüttelt ihn nochmals, stellt ihn wieder in den Wasserkasten und überzeugt sich, daß der Manometerstand nach einigen Minuten keine nennenswerte Abweichung von dem zuvor abgelesenen aufweist.<sup>1)</sup> Nötigenfalls wiederholt man die Handlung. Dreht man das Manometerrohr jetzt soweit herum, daß die beiden Löcher «l» vor einanderstehen, so muß sich die Manometerflüssigkeit wieder auf «0» einstellen.

#### Eichung des Apparates.

Zur Eichung benutzte ich frisch hergestellte Lösungen von reinem Harnstoff in Wasser, die in 1 ccm  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1,  $1\frac{1}{2}$ , 2,  $2\frac{1}{2}$ , 3,  $3\frac{1}{2}$ , 4,  $4\frac{1}{2}$ , 5,  $5\frac{1}{2}$ , 6 mg Harnstoff enthielten. Die Lösung wurde mit einer 1 ccm-Pipette abgemessen, in die Bürette des Apparates übergeführt und 1 ccm Wasser hinzugefügt, sodaß in jedem Falle die zur Zersetzung gelangende Menge Harnstoff in 2 ccm Wasser enthalten war. Außerdem wurde eine große Anzahl vergleichender Versuche so ausgeführt, daß die genannten Mengen Harnstoff nicht in 2 ccm, sondern in 1,  $1\frac{1}{2}$ ,  $2\frac{1}{2}$  ccm Wasser enthalten waren. Dieser

Pipette ab, füllt sie in die Bürette «a» ein und spült in diese soviel Wasser nach, daß sie im ganzen  $2-2\frac{1}{2}$  ccm Flüssigkeit enthält. Man läßt dann natürlich den gesamten Inhalt der Bürette in die Bromlauge abfließen.

<sup>1)</sup> Da das Manometerrohr mittels eines verhältnismäßig langen Schliffstückes in das zugehörige Ansatzstück des Gefäßes «b» sicher eingefügt ist, so veranlaßt das Schütteln des Apparates bei einigermaßen sachgemäßer Handhabung keine Lockerung dieser Verbindungsstelle. Es war deshalb nicht einmal notwendig, diese Verbindung durch Federn zu sichern.

Unterschied in der Flüssigkeitsmenge ergab in den Manometerwerten entweder keine oder nur so geringe Abweichungen, daß sie bei dem oben angegebenen Zweck unserer Bestimmungen vernachlässigt werden können. Die maßgebenden Versuche wurden bei 17—18° ausgeführt, ein Überschreiten dieser Temperatur um 1—2° nach oben oder unten führt übrigens zu keinen belangreichen Abweichungen in den Manometerwerten. Auch die täglichen Schwankungen des Luftdruckes können meines Erachtens vernachlässigt werden. Andererseits ist ja die Möglichkeit gegeben, nach Beendigung des Hauptversuchs eine vergleichende Bestimmung an einer gleichstarken Harnstofflösung unter den gleichen Bedingungen auszuführen, um die Größe des Einflusses jener Faktoren festzustellen. Als Durchschnittswerte ergaben sich für:

Harnstoff mg	Manometerstand ccm	Harnstoff mg	Manometerstand ccm
0,25	0,045	3,50	0,875
0,50	0,10	4,00	1,00
1,00	0,22	4,50	1,125
1,50	0,35	5,00	1,25
2,00	0,50	5,50	1,375
2,50	0,63	6,00	1,50
3,00	0,75		

Die rechnerisch ermittelten Zwischenwerte sind in der folgenden Tabelle zusammen mit den Grundwerten angeführt.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Wenn man berücksichtigt, daß bei den höheren Manometerständen die Wassersäule einen stärkeren Druck auf das Gasgemenge ausübt als bei den niederen, so erscheint es auffällig, daß trotzdem die Manometerwerte von 2 mg Harnstoff aufwärts gleichmäßig mit den Harnstoffmengen ansteigen. Eine gleichartige Beobachtung ist aber schon früher von Heyninx mitgeteilt worden. Er gibt für diese Tatsache auch eine Erklärung, wegen derer ich auf seine Abhandlung verweise: Heyninx. Präzisionsureometer (Harnstoffmesser) zur Bestimmung des Harnstoffgehaltes im Harn, im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit. Über die Größe der Nieren- und Lebertätigkeit, Bioch. Zeitschr., Bd. 51, 1913, S. 355.

Manometerstand	Harnstoff	Manometerstand	Harnstoff	
ccm	mg	ccm	mg	
0,045	=	0,25		
0,056	=	0,30		
0,078	=	0,40		
0,100	=	0,50		
0,124	=	0,60		
0,148	=	0,70		
0,172	=	0,80		
0,196	=	0,90		
0,220	=	1,00		
0,246	=	1,10		
0,272	=	1,20		
0,298	=	1,30		
0,324	=	1,40		
0,350	=	1,50		
0,380	=	1,60		
0,410	=	1,70		
0,440	=	1,80		
0,470	=	1,90		
0,500	=	2,00		
0,526	=	2,10		
0,552	=	2,20		
0,578	=	2,30		
0,604	=	2,40		
0,630	=	2,50		
0,654	=	2,60		
0,678	=	2,70		
0,702	=	2,80		
0,726	=	2,90		
0,750	=	3,00		
0,775	=	3,10		
		0,800	=	3,20
		0,825	=	3,30
		0,850	=	3,40
		0,875	=	3,50
		0,900	=	3,60
		0,925	=	3,70
		0,950	=	3,80
		0,975	=	3,90
		1,000	=	4,00
		1,025	=	4,10
		1,050	=	4,20
		1,075	=	4,30
		1,100	=	4,40
		1,125	=	4,50
		1,150	=	4,60
		1,175	=	4,70
		1,200	=	4,80
		1,225	=	4,90
		1,250	=	5,00
		1,275	=	5,10
		1,300	=	5,20
		1,325	=	5,30
		1,350	=	5,40
		1,375	=	5,50
		1,400	=	5,60
		1,425	=	5,70
		1,450	=	5,80
		1,475	=	5,90
		1,500	=	6,00

Ohne auf die Frage der klinischen Bedeutung des Harnstoffgehaltes in der Cerebrospinalflüssigkeit eingehen zu wollen, führe ich hier eine kleine Anzahl von Bestimmungen an, bei denen die Spinalflüssigkeit ohne irgend eine Vorbehandlung der Prüfung in dem beschriebenen Apparat unterworfen wurde.

	Angewandte Menge Cerebro- spinalflüssigkeit in ccm	Manometer- wert in ccm	Harnstoff in mg	Harnstoffgehalt der Cerebro- spinalflüssigkeit in %
1. Urämie, 2 Tage vor dem Tode . . . . .	0,5	0,85	3,4	0,68
2. Hämorrh. Nephritis, Herzinsuffizienz, kurz vor dem Tode . . . .	1	0,72	2,9	0,29
3. Urämie, Coma. . . . .	2	0,68	2,7	0,14
4. Nephritis mit sehr starken Oedemen . . . . .	1	0,27	1,2	0,12
5. Urämie . . . . .	1	0,2	0,9	0,09
6. Chron. Nephritis . . . . .	2	0,11	0,54	etwa 0,03
7. „ „ . . . . .	1	0,065	0,34	„ 0,03
8. Nephritis . . . . .	1	0,13	0,63	„ 0,06
9. Tuberc. Meningitis . . . . .	2	0,05	0,28	„ 0,01
10. „ „ . . . . .	2	0,045	0,25	„ 0,01
11. Meningitis . . . . .	2	0,1	0,5	„ 0,03

Der abgebildete Apparat<sup>1)</sup> dürfte auch in solchen Fällen gute Dienste leisten, wo klinische Harnstoffbestimmungen an kleinen Mengen Harn ausgeführt werden müssen; denn es lassen sich mit einem Kubikzentimeter Harn mehrere derartige Bestimmungen vornehmen. Man mißt den Harn entweder mit einer feinen in Hundertstel ccm geteilten Pipette ab, oder man verdünnt ihn auf das 5—10fache mit Wasser und benutzt von dieser Mischung einen oder wenige Kubikzentimeter.

<sup>1)</sup> Er wird angefertigt von Emil Dittmar und Vierth, Hamburg, Spaldingstraße.