

DER KLINIKER

Hans Franke / Klinische Laboratoriumsmethoden

DER KLINIKER

EIN SAMMELWERK FÜR STUDIERENDE UND ÄRZTE

Herausgegeben von Professor Dr. I. Zadek

KLINISCHE LABORATORIUMSMETHODEN

VON

HANS FRANKE

PROFESSOR UND OBERARZT AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK LEIPZIG

UNTER MITARBEIT VON

GÜNTER HILGETAG

DR. PHIL., WOLFEN, KREIS BITTERFELD



1952

WALTER DE GRUYTER & CO.

vormals J. G. Göschen'sche Verlagshandlung · J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung

Georg Reimer · Karl J. Trübner · Veit & Comp.

BERLIN W 35

KLINISCHE LABORATORIUMSMETHODEN

VON

HANS FRANKE

PROFESSOR UND OBERARZT AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK LEIPZIG

UNTER MITARBEIT VON

GÜNTER HILGETAG

DR. PHIL., WOLFEN, KREIS BITTERFELD

*Mit 8 Farbtafeln
und 176 Abbildungen*



1 9 5 2

WALTER DE GRUYTER & CO.

vormals J. G. Göschen'sche Verlagshandlung · J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung

Georg Reimer · Karl J. Trübner · Veit & Comp.

BERLIN W 35

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten

Copyright 1952 by WALTER DE GRUYTER & CO., vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung
J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung · Georg Reimer · Karl J. Trübner · Veit & Comp.

Berlin W 35, Genthiner Str. 13 · Archiv-Nr. 51 53 52

Printed in Germany · Satz und Druck: Oswald Schmidt GmbH., Leipzig III/18/65

5933/19-8232/49

*Herrn Prof. Dr. MAX BÜRGER
zum 65. Geburtstag gewidmet*

GELEITWORT

Die deutsche akademische Jugend hat es wahrlich nicht leicht. Das Kriegs- und Nachkriegselend hat sie aus der eingefahrenen Bahn geworfen und jegliches Studium außerordentlich erschwert. Die Mehrzahl der Studenten muß die Mittel zum Studium selbst aufbringen; viele stehen bei zermürbender Tages- und Nachtarbeit in schwerem Existenzkampf, manch einer ist nach Jahr und Tag zum Aufgeben des Studiums gezwungen. Fehlschläge entmutigen sie indessen nicht, es gibt kaum Klagen, keinerlei Resignation. Imponierend ist die klare, nüchterne Erkenntnis der eigenen Situation und die realistische Einstellung zu den Problemen der Umwelt, prachtvoll die Aufgeschlossenheit der Studenten, ihr Fleiß und Wissensdurst, die sich in den Vorlesungen und Kursen offenbaren, erhebend der Mut und Stolz, mit denen sie das Leben anpacken und in die Zukunft schauen.

Die finanzielle Not wirkt sich auch auf die Beschaffung des Unterrichtsmaterials aus. Namentlich die Mediziner können ihren Bedarf an wichtigen Büchern aus eigener Kraft nicht decken. Im akademischen Unterricht stößt man bei den Studenten der höheren klinischen Semester auf Lücken ihres Wissens, die durch Mangel an Lernstoff entstanden sind.

Um diesem Übel zu steuern, habe ich schon im Jahre 1946 den Plan gefaßt, sämtliche klinische Disziplinen zusammenfassend zur Darstellung zu bringen. Erfahrene Kliniker und hervorragende Theoretiker sollten den Kandidaten der Medizin in kurzen, aber erschöpfenden Abhandlungen die Grundlagen ihrer Spezialgebiete vermitteln. Ausführliche Literaturangaben wurden beiseite gelassen, verwirrende Auseinandersetzungen über Streitfragen und ungelöste Probleme übergangen oder höchstens gestreift, die modernen Forschungsergebnisse dagegen gebührend berücksichtigt. Damit dürften die einzelnen Kapitel auch für den Praktiker von Bedeutung sein, der sich über dieses oder jenes Fachgebiet einen Überblick verschaffen will. Selbstverständlich legten die Mitarbeiter bei der Abfassung ihrer wissenschaftlichen Beiträge den größten Wert darauf, den Charakter von Kompendien strikt zu vermeiden.

Die Ungunst der Zeiten hat der Verwirklichung des ursprünglichen Planes, das Gesamtwerk in regelmäßig erscheinenden Einzelheften herauszubringen, entgegengearbeitet und die Drucklegung der Lieferungen verzögert. Um so mehr freuen sich mit allen Autoren Herausgeber und Verlag über die bevorstehende Veröffentlichung des Sammelwerkes, das an aktuellem Interesse nicht verloren hat.

Allen beteiligten Kollegen möchte ich für ihre mühe- und verständnisvolle Mitarbeit verbindlichst danken.

Möge „der Kliniker“ einen erfolgreichen Weg nehmen und dem medizinischen Nachwuchs wie den praktischen Ärzten in ganz Deutschland Nutzen bringen!

Berlin, Frühjahr 1951.

I. Z A D E K

VORWORT

Jeder Fortschritt in der Wissenschaft liegt in der verbesserten Methodik. Die klinischen Arbeitsmethoden im chemischen Laboratorium sowie in der Hämatologie und Mikroskopie sind in den letzten Jahren außerordentlich stark erweitert und verfeinert worden, so daß es immer wieder von neuem erforderlich ist, auch neben den bereits vorhandenen Monographien, die vielfach nur einen Kompendiumcharakter haben, das Gesamtgebiet der klinischen Chemie und Mikroskopie übersichtlich darzustellen. Bekanntlich kommt es ja im ärztlichen Untersuchungsgang nicht so sehr darauf an, die eine oder andere Untersuchungsmethode durchzuführen und einen Zahlenwert zu erhalten, sondern das Wesentlichste ist die richtige Bewertung und der richtige, sinnvolle Einbau in die ärztliche Gesamtdiagnose. Dazu gehört auch, daß der Arzt einerseits über die Bewertung seiner Methoden in chemischer Hinsicht unterrichtet ist, denn vielfach sind gerade die in der Medizin benutzten chemischen Reaktionen nicht sehr spezifischer Natur, besonders dann, wenn die nachzuweisenden biologischen Produkte selbst noch nicht klar definiert sind. Andererseits muß aber auch eine sichere Kenntnis der Untersuchungsbefunde in klinischer Hinsicht vorhanden sein, und der Arzt muß die Vielzahl der Möglichkeiten kennen, die zu einer Erhöhung oder zu einer Erniedrigung der einzelnen körpereigenen Substanzen führen. Es muß auch bekannt sein, welche klinischen Bilder in die eine oder andere Gruppe hineingehören. Entsprechend den klinischen Alltagsbedürfnissen haben wir unseren Ausführungen ein Kapitel über allgemeine Labortechnik mit den modernen Laboratoriumsgeräten vorausgeschickt, sowie die Methoden des Grundumsatzes und zahlreiche chemische und physikalische Organfunktionsproben berücksichtigt, da gerade letztere immer wieder in der Praxis zur Anwendung kommen. Auch die in jüngster Zeit vermehrt geübten Organfunktionen haben wir in ihren Grundprinzipien dargestellt.

Wir hoffen, damit sowohl dem älteren klinischen Studenten als auch dem Arzt in Klinik und Praxis eine übersichtliche und zusammenfassende Darstellung gegeben zu haben, die auch das jüngste Literaturgut weitgehend berücksichtigt. Wir waren um eine möglichst vollständige Darstellung bemüht und hoffen, somit auch dem Leser das vielfach zeitraubende Suchen von Einzelarbeiten und Arbeitsmethoden zu ersparen.

Mögen unsere Ausführungen unserem Wunsche und dem Zwecke dienen, die in der modernen Medizin so stark ausgebaute Laboratoriumsarbeit zu erleichtern und deren Früchte dem kranken Menschen sinnvoll zugute kommen zu lassen. Dem Verlag Walter de Gruyter sind wir für die großzügige Gestaltung des Werkes mit dem reichhaltigen Bildmaterial zu besonderem Dank verpflichtet. Alle Abbildungen und bunten Tafeln wurden von Herrn W. Giesecke, Leipzig, gezeichnet, dem wir gleichfalls für die hervorragende Ausführung bestens danken. Frl. Dr. Haase danken wir für ihre sorgfältige Hilfe bei der Korrektur und Frau Krasselt für die mühevollen Anfertigung des Manuskriptes.

Leipzig, im März 1952

GÜNTER HILGETAG · HANS FRANKE

INHALT

I. Allgemeine Labortechnik

| | |
|--|----|
| Allgemeines | 1 |
| A. Chemische Methodik | 1 |
| 1. Die Maßanalyse | 1 |
| a) Die Normallösungen | 1 |
| b) Die Bestimmung des Titers | 2 |
| c) Indikatoren | 3 |
| d) Puffersubstanzen | 3 |
| e) Maßanalytische Methoden | 6 |
| 2. Gravimetrische Methoden | 11 |
| B. Physikalische Methodik | 12 |
| 1. Kolorimetrische Methoden | 12 |
| a) Vergleichskolorimetrie | 12 |
| b) Absolutkolorimetrie | 14 |
| 2. Nephelometrie | 17 |
| 3. Polarisation | 18 |
| 4. Refraktometrie | 18 |
| 5. Spektroskopie | 19 |
| 6. Ultrathermostat | 20 |
| 7. Kalorimetrie | 21 |
| 8. Filtration, Ultrafiltration, Dialyse und Elektrodialyse | 21 |
| 9. Elektrophoreseuntersuchungen | 22 |
| a) Makro- und Mikrogeräte | 22 |
| b) Papierchromatographie | 23 |
| 10. Das Mikroskop | 24 |
| a) Zusammengesetztes Mikroskop | 24 |
| b) Dunkelfeldmikroskopie | 25 |
| c) Polarisationsmikroskopie | 25 |
| d) Ultraviolettmikroskopie | 26 |
| e) Phasenkontrastmikroskopie | 26 |
| f) Fluoreszenzmikroskopie | 27 |
| g) Elektronenmikroskopie | 28 |

II. Untersuchung des Harnes

| | |
|--|----|
| A. Allgemeine Vorbemerkungen | 29 |
| B. Die physikalische und chemische Untersuchung des Harnes | 34 |
| 1. Allgemeine Untersuchungsmethoden | 34 |
| a) Das spezifische Gewicht des Harnes | 34 |
| b) Gefrierpunktsbestimmung | 35 |
| c) Die Reaktion des Harnes | 36 |

| | |
|--|-----|
| d) pH -Bestimmung | 36 |
| e) Alkalibelastungsprobe nach Sellard | 39 |
| f) Die Säure-Alkali-Umschlagsprobe | 39 |
| g) Veränderung des Harnes beim Stehenlassen | 39 |
| C. Die Bestimmung spezieller pathologischer Harnbestandteile | 40 |
| a) Eiweiß | 40 |
| b) Nachweis und Bestimmung der Zuckerarten im Harn | 46 |
| c) Ketonkörper | 57 |
| d) Nachweis von Hämoglobin, seinen Derivaten sowie Harnfarbstoffen | 62 |
| e) Nachweis von Gallenfarbstoffen | 68 |
| f) Nachweis von Gallensäuren im Urin | 74 |
| g) Diazoreaktion | 74 |
| h) Indikannachweis | 75 |
| i) Nachweis von Melanin | 76 |
| j) Alkaptonnachweis | 77 |
| k) Hippursäurenachweis | 77 |
| D. Anorganische Ausscheidungsprodukte im Harn | 78 |
| a) Chloridnachweis | 78 |
| b) Schwefelverbindungen im Harn | 79 |
| c) Nachweis von Phosphat im Harn | 80 |
| d) Nachweis der stickstoffhaltigen Verbindungen im Harn | 82 |
| E. Fermente im Harn | 85 |
| a) Bestimmung der Harndiastase | 85 |
| b) Trypsinbestimmung im Harn | 87 |
| c) Nachweis der Abwehrfermente | 88 |
| F. Vitamine im Harn | 88 |
| a) Vitamin-B ₁ -Bestimmung im Harn | 88 |
| b) Bestimmung von Vitamin C im Harn | 89 |
| G. Hormonausscheidung im Harn | 89 |
| a) Allan-Doisy-Test zum Follikelhormonnachweis | 90 |
| b) Quantitative Pregnanliolbestimmung im Harn | 91 |
| c) Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen | 92 |
| d) 17-Ketosteroid-Reaktion | 96 |
| H. Methoden zur Feststellung einer Niereninsuffizienz | 101 |
| I. Nachweis von Arzneistoffen im Harn | 105 |
| J. Mikroskopische Untersuchung des Harnes | 108 |
| a) Allgemeines über Harnsedimente | 108 |
| b) Organisierte Sedimente | 110 |
| c) Nichtorganisierte Sedimente | 121 |
| d) Chemische Harnsteinanalyse | 126 |
| e) Bakteriologische Untersuchung des Harnes | 127 |

III. Untersuchung des Blutes

| | |
|---|-----|
| 1. Allgemeines | 129 |
| a) Entwicklung des Blutes | 129 |
| b) Bestimmung des Erythrozytendurchmessers und Price-Jones-Kurven | 133 |
| c) Bestimmung des Gesamtzellvolumens im Blut | 135 |

| | |
|---|-----|
| d) Erythrozytendicke | 137 |
| e) Bestimmung der Gesamtblutmenge | 137 |
| f) Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge | 138 |
| 2. Morphologie und Pathologie der Blutzellen | 140 |
| a) Erythrozyten | 140 |
| b) Morphologie der Blutparasiten | 146 |
| c) Morphologie und Pathologie der granulierten Leukozyten | 150 |
| d) Morphologie und Pathologie der nichtgranulierten Leukozyten | 156 |
| e) Morphologie und Pathologie des Knochenmarkes | 161 |
| 3. Hämatologische Terminologie | 173 |
| 4. Spezielle Blutuntersuchungen | 178 |
| a) Blutentnahme | 178 |
| b) Hämoglobinbestimmung | 179 |
| c) Bestimmung des Färbeindex | 180 |
| d) Zählung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten | 182 |
| e) Blutausstrich | 187 |
| f) Herstellung und Färbung des „Dicken Tropfens“ | 189 |
| g) Färbemethoden | 190 |
| h) Differentialdiagnostische Kriterien | 196 |
| i) Blutsenkungsreaktionen | 201 |
| j) Prüfung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten | 204 |
| k) Paul-Bunnell-Reaktion | 206 |
| l) Donath-Landsteinerscher Versuch | 207 |
| m) Weitere Funktionsprüfungen der Blutzellen | 207 |
| n) Blutgruppenbestimmung | 208 |
| o) Blutgerinnung | 217 |
| 5. Spezielle chemische Bestimmungen im Blut | 228 |
| 1. Bestimmung des Wassergehaltes | 228 |
| 2. Bestimmung der Serumfarbe | 228 |
| 3. Gesamteiweiß-Bestimmung | 229 |
| 4. Bestimmung des Amyloids | 232 |
| 5. Refraktometrische Eiweißbestimmung | 234 |
| 6. Unspezifische Serumeiweiß-, Labilitäts- und Fällungsreaktionen | 234 |
| 7. Quantitative Bestimmungen der Bluteiweißkörper | 247 |
| 8. Reststickstoffbestimmung | 250 |
| 9. Harnstoffbestimmung | 252 |
| 10. Xanthoproteinbestimmung | 255 |
| 11. Bestimmung des Kreatinins | 256 |
| 12. Harnsäurebestimmung | 257 |
| 13. Indikanbestimmung | 257 |
| 14. Blutzuckerbestimmung | 258 |
| 15. Azetonkörperbestimmung | 261 |
| 16. Bestimmung der Alkalireserve | 262 |
| 17. Alkoholbestimmung | 264 |
| 18. Bilirubinbestimmung | 265 |
| 19. Gallensäurebestimmung | 267 |
| 20. Cholesterinbestimmung | 268 |
| 21. Bestimmung von Conteben und PAS | 270 |
| 22. Bestimmung des Natriums | 271 |
| 23. Bestimmung des Kaliums | 271 |
| 24. Bestimmung des Kalziums | 272 |
| 25. Bestimmung des Magnesiums | 273 |

| | |
|--|-----|
| 26. Bestimmung des Eisens | 274 |
| 27. Bestimmung des Kupfers | 275 |
| 28. Bestimmung der Chloride | 276 |
| 29. Bestimmung des Jods | 277 |
| 30. Bestimmung des Phosphors | 281 |
| 31. Bestimmung von Blutermenten | 283 |
| 32. Praktische Spektralanalyse der Blut- und Harnfarbstoffe und ihrer Abbauprodukte sowie der Blutgasverbindungen | 291 |

IV. Untersuchung des Liquor cerebrospinalis

| | |
|---|-----|
| 1. Allgemeines | 296 |
| 2. Lumbalpunktion | 297 |
| 3. Subokzipitalpunktion | 298 |
| 4. Bestimmung des Liquordruckes | 299 |
| 5. Farbe und Durchsichtigkeit des Liquors | 301 |
| 6. Liquorzellzählung | 302 |
| 7. Zytologie des normalen Liquors | 303 |
| 8. Bakteriologische Liquoruntersuchung | 306 |
| 9. Qualitative Eiweißreaktionen | 307 |
| 10. Chemische Liquoruntersuchungen | 315 |
| a) Eiweißbestimmungen | 315 |
| b) Bestimmung des Liquorzuckers | 317 |
| c) Chloridbestimmung im Liquor | 318 |

V. Untersuchung der Punktionsflüssigkeiten

| | |
|--|-----|
| 1. Allgemeines | 321 |
| 2. Punktions technik | 321 |
| 3. Transsudate und Exsudate | 323 |
| 4. Weitere Punktionsflüssigkeiten | 324 |
| 5. Chemische Punktatuntersuchungen | 327 |
| 6. Aszitesflüssigkeit | 328 |
| 7. Zytologie der Punktate | 329 |
| 8. Bakteriologische Untersuchungen | 333 |

VI. Untersuchung des Sputums

| | |
|--|-----|
| 1. Allgemeines | 334 |
| 2. Makroskopische Sputumuntersuchung | 334 |
| 3. Mikroskopische Sputumuntersuchung | 338 |

VII. Untersuchung des Speichels und Magensaftes

| | |
|--|-----|
| 1. Speicheluntersuchung | 344 |
| a) Qualitativer Nachweis der Speicheldiastase | 345 |
| b) Quantitative Bestimmung der Speichelamylase | 345 |
| c) Nachweis von Rhodan | 346 |
| d) Inhaltsstoffe und Veränderungen des Speichels | 347 |
| 2. Magensaftuntersuchungen | 347 |
| a) Magensaftgewinnung | 348 |
| b) Qualitative Untersuchung des Magensaftes | 350 |
| c) Magensaft- und Magensäure-Sekretionsstörungen | 350 |
| d) Qualitative Säurebestimmungen | 350 |
| e) Methodik der Sekretionsanalyse des Magens | 351 |

| | |
|---|-----|
| f) Quantitative Bestimmungen der Magenazidität | 352 |
| g) Bestimmung der H-Ionenkonzentration im Magensaft | 355 |
| h) Bestimmung der Milchsäure im Magensaft | 355 |
| i) Qualitativer Blutnachweis im Magensaft | 355 |
| k) Nachweis der Fermente des Magens | 356 |
| l) Bestimmung des Magenschleimes | 357 |
| m) Mikroskopische Untersuchung des Mageninhaltes | 357 |

VIII. Untersuchung des Duodenalsaftes

| | |
|---|-----|
| 1. Allgemeines | 362 |
| 2. Gewinnung und Untersuchung des Duodenalsaftes | 362 |
| 3. Reizmahlzeiten zur Duodenalsaftgewinnung | 363 |
| 4. Fermente im Duodenalsaft | 364 |
| 5. Bestimmung der Bikarbonatkonzentration im Duodenalsaft | 368 |
| 6. Bilirubinbestimmung im Duodenalsaft nach Meulengracht | 369 |
| 7. Gallensäurebestimmung | 369 |
| 8. Duodenalzytologie | 370 |

IX. Untersuchung des Stuhles

| | |
|---|-----|
| 1. Makroskopische Untersuchung der Fäzes | 372 |
| 2. Chemische Untersuchung des Stuhles | 374 |
| a) Nachweis von Bilirubin, Urobilin und Sterkobilin im Stuhl | 374 |
| b) Nachweis des Urobilins und Sterkobilins mit Schlesingers Reagens | 374 |
| c) Nachweis von Urobilinogen und Sterkobilinogen nach Neubauer mit Ehrlichs Reagens | 374 |
| d) Nachweis der Gallensäuren im Stuhl nach Pettenkofer | 375 |
| e) Nachweis von okkultem Blut | 375 |
| f) Nachweis gelöster Eiweiß- und Schleimstoffe | 377 |
| g) Gärungsreaktion im Stuhl | 378 |
| 3. Mikroskopische Untersuchung des Stuhles | 379 |
| 4. Bakteriengehalt des Stuhles | 383 |
| 5. Chemisch-quantitative Stuhluntersuchungen | 384 |

X. Parasitologie des Darmes

| | |
|--|-----|
| 1. Würmer | 388 |
| a) Methoden des Eiernachweises von Würmern | 388 |
| b) Spezieller Oxyuren-Wurmnachweis | 390 |
| c) Nachweis der Trichinose | 392 |
| d) Morphologie der Darmparasiten | 392 |
| 2. Darmprotozoen | 392 |
| 3. Milben und Fliegenlarven | 399 |

XI. Untersuchung des Stoffwechsels

| | |
|--|-----|
| 1. Der Grundumsatz | 400 |
| 2. Apparaturen zur Grundumsatzbestimmung | 401 |
| 3. Berechnung des Grundumsatzes | 403 |
| 4. Klinische Grundumsatzformeln | 405 |
| 5. Spezifisch-dynamische Wirkung | 408 |
| 6. Arbeitsökonomie | 408 |
| 7. Grundumsatz und Leistungssteigerung | 409 |

| | |
|--|-----|
| 8. Biologische und physikalische Verbrennungen | 410 |
| 9. Elektrische Hauttemperaturmessung mittels Thermoelementen | 411 |
| 10. Messung der H-Ionenkonzentration im Blut und anderen Körperflüssigkeiten | 412 |
| 11. Lichtelektrischer Reflexionsmesser an der Haut | 413 |
| 12. Elektrodermatometer | 413 |
| 13. Wasserhaushalt | 413 |
| 14. Kolloidosmotischer Druck im Serum | 413 |
| 15. Messung der Sauerstoffkapazität und der Sauerstoffdissoziation | 415 |
| 16. Untersuchung der Ausatemungsluft | 416 |
| 17. Redoxpotentialbestimmung | 417 |

XII. Physikalische und chemische Funktionsproben

| | |
|--|-----|
| 1. Schilddrüsenfunktionsproben | 418 |
| a) Blutjodbestimmung | 419 |
| b) Jodtoleranztest | 420 |
| 2. Nebenschilddrüsenfunktionsproben | 420 |
| a) Serumkalziumbestimmung | 421 |
| b) A.T.10-Versuch | 422 |
| c) Parathormontest | 423 |
| d) Ellsworth-Howard-Test | 423 |
| 3. Funktionsproben der Nebenniere | 423 |
| a) Bestimmung der Mineralokortikoide | 427 |
| b) Cutler-Test | 427 |
| c) Nebennierenfunktionsprüfung durch Wasserbelastung = Robinson-Test | 428 |
| d) Bestimmung der Glukokortikoide im Harn | 429 |
| e) Kohlehydratstoffwechselstörungen bei Nebenniereninsuffizienz | 430 |
| f) Thorn-Test | 430 |
| g) Tests bei Nebennierenmarkttumor, sogenanntes Phäochromozytom | 431 |
| 4. Leberfunktionsproben | 432 |
| a) Kohlehydratstoffwechsel | 435 |
| b) Fettstoffwechsel | 437 |
| c) Eiweißstoffwechsel | 437 |
| d) Entgiftungsfunktionsproben der Leber | 439 |
| e) Chromodiagnostik | 439 |
| f) Verschiedene Leberfunktionsproben | 441 |
| 5. Funktionsprüfung der Milz | 442 |
| 6. Kohlehydratfunktionsprüfungen | 443 |
| a) Traubenzucker-Standard-Test | 444 |
| b) Intravenöser Glukosetoleranztest | 444 |
| c) Der Glukagon-Effekt nach Bürger | 445 |
| d) Adrenalin-, Fett- und Glukosetoleranztest | 445 |
| e) Nierenschwelle und Zuckerausscheidung | 445 |
| f) Ermittlung der 24-Stunden-Blutzuckerkurven | 446 |
| g) Insulin-Glukose-Toleranztest | 447 |
| h) Staub-Traugottscher Versuch | 448 |
| i) Radoslav-Versuch | 448 |
| k) Insulinleukozytose | 449 |
| 7. Bestimmung der funktionellen Eiweißreserve | 449 |
| 8. Purinbelastung | 450 |
| 9. Fettbelastungsprobe | 450 |
| 10. Funktionsproben bei Störungen der vegetativen Regulation | 451 |
| a) Adrenalin- und Insulintest | 451 |
| b) Hydergin-Glukose-Test | 451 |

| | |
|---|-----|
| 11. Nieren-Clearance-Methoden | 452 |
| a) Spezielle Nieren-Clearance-Teste | 453 |
| b) Praktische Bestimmung des Glomerulusfiltrates | 455 |
| c) Methoden zur Bestimmung des gesamten Nierenplasmastromes und der tubulären Sekretion | 456 |
| d) Bestimmung der tubulären Rückresorption | 458 |
| e) „Total-Clearance“ und „Entrance“ nach Dost | 458 |
| 12. Kreislauffunktionsproben | 460 |
| a) Schlagvolumen | 460 |
| b) Minutenvolumenbestimmungen | 460 |
| c) Herzminutenvolumenschätzung mit der Blutdruckamplitude | 461 |
| d) Blutmengenbestimmung | 461 |
| e) Kreislaufzeiten | 462 |
| f) Messung des Venendruckes | 464 |
| g) Regulationsprüfung des Kreislaufs nach Schellong | 465 |
| h) Preßdruckprobe nach Bürger | 466 |
| i) Kaufmannscher Diureseversuch | 467 |
| j) Der Treppensteigerversuch | 467 |
| k) Bestimmung der Refluxzeit nach Bürger | 468 |
| l) Kälte-Blutdruck-Test | 468 |
| 13. Funktionsprüfung der Lungen | 468 |
| a) Spirometrie | 469 |
| b) Histamintest zur Beurteilung der Lungenfunktion | 470 |
| 14. Spermogramm | 470 |
| a) Morphologische Untersuchung der Samenfäden | 471 |
| b) Differenzierung der Samenfäden | 471 |
| 15. Sperma-Hyaluronidase | 473 |

XIII. Drüsen- und Organpunktionen

| | |
|-------------------------|-----|
| 1. Drüsenpunktion | 475 |
| 2. Milzpunktion | 477 |
| 3. Leberpunktion | 478 |
| 4. Lungenpunktion | 480 |

XIV. Mund-, Nasen-, Rachen-, Genital- und Wundabstriche

| | |
|---|-----|
| 1. Untersuchung des Konjunktivalsekretes | 481 |
| 2. Untersuchung der Mund- und Rachenabstriche | 482 |
| 3. Untersuchung des Nasensekretes | 483 |
| 4. Genitalabstriche | 483 |
| 5. Untersuchung von Eiter und Wundsekret | 485 |
| 6. Übliche Färbemethoden für Mikroorganismen | 485 |
| 7. Wichtigste pathogene Mikroorganismen | 487 |
| 8. Histologische Technik | 490 |

XV. Übersichtstabellen

| | |
|----------------------------|-----|
| Übersichtstabellen | 493 |
| Literaturverzeichnis | 514 |
| Sachregister | 516 |

I. Allgemeine Laboratoriumstechnik

Allgemeines

Es ist eine allgemeine Erfahrungstatsache, daß der junge Mediziner allzuoft wesentliche Grundbegriffe der Chemie und Physik nicht in dem gewünschten Ausmaß beherrscht. Hieraus ergibt sich, daß der heranwachsende Arzt bei der Anwendung von chemischen oder physikalischen Untersuchungsmethoden häufig die theoretischen Grundlagen dieser Methoden nicht übersieht und demzufolge allzuleicht Fehlerquellen oder falschen Bewertungen unterworfen ist. Durch die Erfordernisse der modernen Medizin wird die chemische und physikalische Methodik immer weiter entwickelt, und zwar in einem Umfang, wie sie in dem üblichen chemischen Praktikum für Mediziner nicht berücksichtigt werden kann, zumal es sich hierbei vorzugsweise um qualitative Untersuchungen handelt.

Wir halten es daher für ratsam, vor der Besprechung der einzelnen Kapitel der klinischen Chemie und Mikroskopie wenigstens die Grundbegriffe der wichtigsten chemischen und physikalischen Operationen bei der Durchführung quantitativer und qualitativer Untersuchungsgänge zu besprechen und insbesondere auch die physikalischen Grundlagen der üblichen Laboratoriumsgeräte kurz zu umreißen.

A. Chemische Methodik

Die in den klinischen Laboratorien bevorzugten chemischen Analysemethoden sind *Titrationen-(Maß-)Analysen*; seltener werden *gravimetrische Methoden* angewendet.

1. Die Maßanalyse

Die für die Maßanalyse benötigten Geräte sind eine gute chemische Waage, ein analytischer Gewichtssatz – bei den modernen vollautomatischen Waagen erübrigt sich der Gewichtssatz –, ferner neben den üblichen Labor-Glasgeräten: geeichte Maßkolben, Pipetten und Büretten, die nur in sorgfältig mit Chromschwefelsäure und destilliertem Wasser gereinigtem und vollkommen trockenem Zustand verwendet werden dürfen.

Zur Ausführung der Titration benötigt man Normallösungen und zur Bestimmung des Endpunktes der Titration Indikatoren.

a) Die Normallösungen

Zur Herstellung von Normallösungen benutzt man am bequemsten die handelsüblichen Fixanalsubstanzen. Die in einer Ampulle eingeschmolzene Substanzmenge braucht man nur sorgfältig mit destilliertem Wasser in einen 1-l-Meßkolben überzuspülen, darin zu lösen und den Meßkolben bis zur Marke aufzufüllen, d. h. der untere Meniskus der Flüssigkeitsoberfläche soll sich genau mit der eingeritzten Marke am Kolbenhals decken; dabei ist es wichtig, daß die Temperatur der Lösung von der auf

dem Meßkolben stets angegebenen Eichtemperatur möglichst wenig abweicht. Hat man keine Fixanalysubstanzen zur Verfügung, so ist darauf zu achten, daß die für die Bereitung der Normallösungen verwendeten Substanzen analytisch rein sind und die theoretisch geforderte Zusammensetzung – z. B. den richtigen Kristallwassergehalt – haben. Bei der Berechnung der für eine Normallösung benötigten Substanzmenge muß man sich über den Begriff der „Normallösung“ klar sein. Eine Normallösung enthält im Liter ein Grammäquivalent der betreffenden Substanz in gelöster Form, wobei unter „Grammäquivalent“ das Äquivalentgewicht einer Substanz in Grammen, also die Menge zu verstehen ist, die einem Grammatom Wasserstoff (= 1,008 g) oder dem Atomgewicht eines anderen einwertigen Elementes (z. B. Chlor) äquivalent ist. Das Äquivalentgewicht z. B. einer Säure ist diejenige Menge, die dem Molekulargewicht einer einsäurigen Base äquivalent ist.

$$\text{Äquivalentgewicht} = \frac{\text{Molekulargewicht}}{\text{Wertigkeit}}.$$

So ist z. B. das Äquivalentgewicht von NaOH gleich seinem Molekulargewicht, weil es eine einsäurige Base (Wertigkeit = 1) ist, also gleich 40,00 g. Das Äquivalentgewicht von Schwefelsäure dagegen beträgt nur die Hälfte ihres Molekulargewichts (98,08 : 2 = 49,04 g), weil Schwefelsäure eine 2basische Säure ist.

Nur selten arbeitet man allerdings mit Normallösungen (1 n), meist stellt man sich aus ihnen noch Verdünnungen her, z. B. $\frac{1}{2}$ n-, $\frac{1}{5}$ n-, $\frac{1}{10}$ n- ... $\frac{1}{100}$ n-Lösungen.

b) Bestimmung des Titers

Da es sehr mühsam ist, eine mit 3 Stellen nach dem Komma genau angegebene Substanzmenge abzuwägen, so wiegt man sich bei der Herstellung von Normallösungen meist nur die ungefähre Menge an benötigter Substanz ein, titriert dann die daraus hergestellte Lösung gegen eine Lösung mit genau bekanntem Gehalt und bestimmt dadurch den „Faktor“, d. h. die Zahl, mit der die bei der Titration verbrauchten ccm stets multipliziert werden müssen, um die Kubikzentimeterzahl zu erhalten, die bei Verwendung einer genau normalen Lösung verbraucht worden wäre.

Beispiel: Eine $\frac{1}{10}$ n-NaOH-Lösung soll eingestellt werden. Man nimmt dazu 10 ccm einer genau $\frac{1}{10}$ n- H_2SO_4 -Lösung, die man mit der einzustellenden $\frac{1}{10}$ n-NaOH Lösung (gegen Phenolphthalein oder Mischindikator) titriert. Es werden z. B. als Mittel aus mehreren Titrationen 9,45 ccm NaOH-Lösung verbraucht, die Lösung ist also etwas zu konzentriert, ihr Faktor beträgt

$$\begin{aligned} 9,45 \cdot \text{Faktor} &= 10,00 \text{ ccm} \\ \text{Faktor} &= 10,00 \text{ ccm} : 9,45 \text{ ccm} = 1,06. \end{aligned}$$

Verfährt man beim Einstellen der unbekanntenen Lösung so, daß man von ihr genau 10 ccm vorlegt und mit der bekannten Lösung titriert, dann ist z. B.

$$\begin{aligned} 10 \text{ ccm} \cdot \text{Faktor} &= 10,6 \text{ ccm} \\ \text{Faktor} &= 10,6 \text{ ccm} : 10,0 \text{ ccm} = 1,06, \end{aligned}$$

also die verbrauchten ccm an genau normaler Lösung, geteilt durch 10, ergeben den Faktor der einzustellenden Lösung.

Es ist stets der Faktor einer zu konzentrierten Lösung größer als 1, und der Faktor einer zu verdünnten Lösung kleiner als 1.

Multipliziert man den Faktor mit der Normalität der Lösung, also bei $\frac{1}{10}$ n-Lösung mit $\frac{1}{10}$, so erhält man den Titer der Lösung.

Faktor · Normalität = Titer.

In unserem Zahlenbeispiel ist dann der Titer 0,106.

Nun ist es nicht immer nötig, daß man zum Einstellen einer frisch bereiteten Lösung eine genau normale Lösung zur Verfügung hat, man muß nur ihren Titer genau kennen.

Es ist dann:

$$\begin{aligned} & \text{ccm bekannte Lösung} \times \text{deren bekannter Titer} \\ & = \text{ccm neue Lösung} \times \text{unbekannter Titer} \end{aligned}$$

$$\text{oder} \quad \text{unbekannter Titer} = \frac{\text{ccm bekannte Lösung} \times \text{deren bekannter Titer}}{\text{ccm neue Lösung}}.$$

e) Indikatoren

Die bei Titrationen verwendeten Indikatoren sind meist organische Substanzen, gelegentlich auch anorganische Salze, die in kleinsten Mengen der zu titrierenden Lösung zugesetzt werden und die die Eigenschaft haben, den Endpunkt der Titration durch eine spontane Änderung ihrer Farbe anzuzeigen. Bei der Alkalimetrie und Azidimetrie, bei der schwache organische Säuren oder Basen, meist Farbstoffe, als Indikatoren verwendet werden, wird dieser Farbumschlag durch eine plötzliche p_{H} -Änderung bewirkt. Titriert man z. B. Schwefelsäure mit Natronlauge, so liegt der p_{H} -Wert der Lösung, solange noch die kleinste Menge Schwefelsäure im Überschuß da ist, zwischen p_{H} 1–3. Sobald aber der Endpunkt der Titration erreicht ist, also die Lösung äquivalente Mengen an Schwefelsäure und Natronlauge enthält, ändert sich das p_{H} sprunghaft. Für diese Titration sind deshalb alle Indikatoren verwendbar, deren Farbumschlag im p_{H} -Bereich von etwa 4–10 liegt. Bei Essigsäure hingegen liegt der Äquivalenzpunkt im schwach alkalischen Gebiet, hier wird man z. B. Phenolphthalein als Indikator verwenden, dessen Umschlagsgebiet bei $p_{\text{H}} =$ etwa 8–10 liegt. Für die Titration von Ammoniak wiederum lassen sich nur Indikatoren mit einem Umschlagsgebiet bei $p_{\text{H}} =$ 4–6 verwenden, also z. B. Methylrot oder Methylorange.

Allgemein gilt die Regel, daß der Äquivalenzpunkt bei einer Titration schwacher Basen mit starken Säuren in schwach saurem Gebiet, also bei $p_{\text{H}} < 7$ liegt, bei Titration schwacher Säuren mit starken Basen im schwach alkalischen Gebiet, also bei $p_{\text{H}} > 7$ liegt. An Hand der nachfolgenden Tabelle (S. 8), die die für die Alkalimetrie und Azidimetrie gebräuchlichsten Indikatoren enthält, kann nach diesem Gesichtspunkt der für die vorliegende Titration jeweils geeignete Indikator ausgewählt werden.

d) Puffersubstanzen

In der Biologie ist das Leben der Zelle und insbesondere die optimale Wirksamkeit der Fermente an eine konstante H-Ionenkonzentration gebunden, die durch die mannigfachen Puffersysteme gewährleistet ist. Im Organismus stellen die Eiweißkörper, das Natriumbikarbonat und die verschiedenen Phosphate derartige Puffersysteme dar.

Puffergemische sind z. B. alle Mischungen von schwachen Säuren bzw. schwachen Basen mit ihren Salzen, so z. B. die Systeme Natriumazetat + Essigsäure oder Natriumbikarbonat + Kohlensäure oder Ammonchlorid + Ammoniak.

Der Zusatz von kleinen Mengen Salzsäure zu einem Gemisch aus gleichen molaren Mengen von Essigsäure und Natriumazetat verändert z. B. den von der Konzentration des Puffergemisches weitgehend unabhängigen p_{H} -Wert von 4,73 nur wenig,

z. B. nur auf $p_H = 4,65$, während sich bei Zugabe der gleichen kleinen Menge Salzsäure in Wasser ein p_H -Wert von etwa 2,0 einstellen würde. Ebenso wirkt ein solches Gemisch aus Essigsäure und Natriumazetat puffernd gegenüber Basen. Eine gewisse kleine Menge NaOH verschiebt die Reaktion dieses Puffers z. B. nur auf $p_H = 4,8$ und nicht auf 12,0, wie das in Wasser der Fall sein würde.

Die Belastung, die man einem Puffersystem zumuten kann, also seine Pufferkapazität, hängt von der Konzentration des Puffergemisches ab. Durch eine geeignete Wahl von Puffersubstanzen, von denen die folgenden Tabellen eine Übersicht geben, lassen sich Lösungen mit jedem gewünschten p_H -Wert herstellen, der sich bei ausreichender Pufferkapazität in gewissen Grenzen weder durch Säure noch durch Basenzusatz wesentlich verändern läßt.

Puffermischungen nach Sørensen¹⁾

Verwendete Lösungen: 1. $\frac{1}{10}$ n-HCl. 2. $\frac{1}{10}$ n-NaOH. 3. $\frac{1}{10}$ n-Glykokoll + $\frac{1}{10}$ n-NaCl. 4. $\frac{1}{15}$ mol. primäres Kaliumphosphat (9,078 g KH_2PO_4 in 1 Liter wässriger Lösung). 5. $\frac{1}{15}$ mol. sekundäres Natriumphosphat (11,876 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ in 1 Liter). 6. $\frac{1}{10}$ molare Lösung von sekundärem Natriumzitat: 21,01 g Zitronensäure löst man in 200 ccm n-NaOH und füllt mit Wasser auf 1 Liter auf. 7. $\frac{2}{10}$ mol. Natriumborat (12,40 g Borsäure in 100 ccm n-NaOH gelöst und mit Wasser auf 1 Liter aufgefüllt).

a) Glykokollmischungen

| Glyko- koll- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p_H | Glyko- koll- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p_H | Glyko- koll- ösung ccm | NaOH- Lösung ccm | p_H | Glyko- koll- lösung ccm | NaOH- Lösung ccm | p_H |
|----------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-----------------------|-------|---------------------------------|------------------------|-------|----------------------------------|------------------------|-------|
| 10,00 | + 0,00 | 6,10 | 6,00 | + 4,00 | 2,27 | 10,00 | + 0,00 | 6,10 | 5,10 | + 4,90 | 11,06 |
| 9,90 | + 0,10 | 4,41 | 5,00 | + 5,00 | 1,93 | 9,90 | + 0,10 | 7,80 | 5,00 | + 5,00 | 11,30 |
| 9,75 | + 0,25 | 3,99 | 4,00 | + 6,00 | 1,64 | 9,75 | + 0,25 | 8,23 | 4,90 | + 5,10 | 11,56 |
| 9,50 | + 0,50 | 3,67 | 3,00 | + 7,00 | 1,41 | 9,50 | + 0,50 | 8,57 | 4,50 | + 5,50 | 12,09 |
| 9,00 | + 1,00 | 3,34 | 2,00 | + 8,00 | 1,25 | 9,00 | + 1,00 | 8,92 | 4,00 | + 6,00 | 12,39 |
| 8,00 | + 2,00 | 2,92 | 1,00 | + 9,00 | 1,14 | 8,00 | + 2,00 | 9,36 | 3,00 | + 7,00 | 12,67 |
| 7,00 | + 3,00 | 2,60 | 0,00 | + 10,00 | 1,03 | 7,00 | + 3,00 | 9,71 | 2,00 | + 8,00 | 12,85 |
| | | | | | | 6,00 | + 4,00 | 10,14 | 1,00 | + 9,00 | 12,97 |
| | | | | | | 5,50 | + 4,50 | 10,48 | 0,00 | + 10,00 | 13,06 |

b) Phosphatmischungen

| Sekundäre Phosphat- lösung ccm | Primäre Phosphat- lösung ccm | p_H | Sekundäre Phosphat- lösung ccm | Primäre Phosphat- lösung ccm | p_H | Sekundäre Phosphat- lösung ccm | Primäre Phosphat- lösung ccm | p_H |
|---|---------------------------------------|-------|---|---------------------------------------|-------|---|---------------------------------------|-------|
| 10,00 | + 0,00 | 9,18 | 7,00 | + 3,00 | 7,16 | 1,00 | + 9,00 | 5,90 |
| 9,90 | + 0,10 | 8,67 | 6,00 | + 4,00 | 6,97 | 0,50 | + 9,50 | 5,58 |
| 9,75 | + 0,25 | 8,33 | 5,00 | + 5,00 | 6,81 | 0,25 | + 9,75 | 5,28 |
| 9,50 | + 0,50 | 8,04 | 4,00 | + 6,00 | 6,64 | 0,10 | + 9,90 | 4,94 |
| 9,00 | + 1,00 | 7,73 | 3,00 | + 7,00 | 6,46 | 0,00 | + 10,00 | 4,49 |
| 8,00 | + 2,00 | 7,38 | 2,00 | + 8,00 | 6,23 | | | |

¹⁾ S. P. L. SÖRENSEN: Erg. Physiol. 12, 393 (1912).

c) Zitratmischungen

| Zitrat- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p _H | Zitrat- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p _H | Zitrat- lösung ccm | NaOH- Lösung ccm | p _H | Zitrat- lösung ccm | NaOH- Lösung ccm | p _H |
|--------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| 10,00 | + 0,00 | 4,95 | 4,75 | + 5,25 | 3,52 | 10,00 | + 0,00 | 4,95 | 5,50 | + 4,50 | 6,33 |
| 9,50 | + 0,50 | 4,88 | 4,50 | + 5,50 | 3,36 | 9,50 | + 0,50 | 5,02 | 5,25 | + 4,75 | 6,67 |
| 9,00 | + 1,00 | 4,83 | 4,00 | + 6,00 | 2,97 | 9,00 | + 1,00 | 5,10 | 5,00 | + 5,00 | 9,05 bis |
| 8,00 | + 2,00 | 4,45 | 3,33 | + 6,67 | 2,27 | 8,00 | + 2,00 | 5,31 | | | 10,09 |
| 7,00 | + 3,00 | 4,44 | 3,00 | + 7,00 | 1,92 | 7,00 | + 3,00 | 5,56 | 4,50 | + 5,50 | 12,07 |
| 6,00 | + 4,00 | 4,15 | 2,00 | + 8,00 | 1,41 | 6,00 | + 4,00 | 5,96 | 4,00 | + 6,00 | 12,36 |
| 5,50 | + 4,50 | 3,94 | 1,00 | + 9,00 | 1,17 | | | | | | |
| 5,00 | + 5,00 | 3,69 | 0,00 | + 10,00 | 1,03 | | | | | | |

d) Boratmischungen¹⁾

| Borat- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p _H | Borat- lösung ccm | HCl- Lösung ccm | p _H | Borat- lösung ccm | NaOH- Lösung ccm | p _H |
|-------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|------------------------|----------------|
| 10,00 | + 0,00 | 9,24 | 6,50 | + 3,50 | 8,50 | 10,00 | + 0,00 | 9,24 |
| 9,50 | + 0,50 | 9,16 | 6,00 | + 4,00 | 8,29 | 9,00 | + 1,00 | 9,36 |
| 9,00 | + 1,00 | 9,08 | 5,75 | + 4,25 | 8,13 | 8,00 | + 2,00 | 9,50 |
| 8,50 | + 1,50 | 9,00 | 5,50 | + 4,50 | 7,93 | 7,00 | + 3,00 | 9,67 |
| 8,00 | + 2,00 | 8,90 | 5,25 | + 4,75 | 7,26 | 6,00 | + 4,00 | 9,97 |
| 7,50 | + 2,50 | 8,79 | 5,00 | + 5,00 | 6,54 | 5,00 | + 5,00 | 11,07 |
| 7,00 | + 3,00 | 8,67 | 4,75 | + 5,25 | 2,37 | 4,00 | + 6,00 | 12,37 |

Puffermischungen nach Michaelis²⁾

| Zusammen- setzung | Ammonchlorid ^{*)} Ammoniak | Essigsäure Na-Azetat | Milchsäure Na-Laktat | Weinsäure Na-Tartrat | Zusammen- setzung | Ammonchlorid ^{*)} Ammoniak | Essigsäure Na-Azetat | Milchsäure Na-Laktat | Weinsäure Na-Tartrat |
|----------------------|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | p _H | p _H | p _H | p _H | | p _H | p _H | p _H | p _H |
| 1/32 | 11 | 6,22 | 5,3 | 4,5 | 2/1 | 9,19 | 4,4 | 3,5 | 2,7 |
| 1/16 | 10,7 | 5,9 | 5,0 | 4,2 | 4/1 | 8,89 | 4,1 | 3,2 | 2,4 |
| 1/8 | 10,4 | 5,6 | 4,7 | 3,8 | 8/1 | 8,58 | 3,8 | 2,9 | 2,0 |
| 1/4 | 10,1 | 5,3 | 4,45 | 3,6 | 16/1 | 8,3 | 3,3 | 2,61 | 1,7 |
| 1/2 | 9,8 | 5,0 | 4,17 | 3,3 | 32/1 | 8,0 | 3,19 | 2,3 | 1,4 |
| 1/1 | 9,5 | 4,7 | 3,8 | 3,0 | | | | | |

*) Die Temperaturabhängigkeit dieses Puffers ist besonders stark; bei 30° erniedrigen sich die für 20° angegebenen Werte um je 0,3. Im allgemeinen betragen die Differenzen, die bei höherer Temperatur in einer Abnahme des p_H bestehen und besonders bei stärker alkalischen Lösungen deutlich werden, für je 10° maximal 0,1, bei niedrigem p_H erheblich weniger.

¹⁾ Bei Verwendung von Boratmischung ist zu beachten, daß die Borsäure leicht mit organischen Substanzen, welche OH-Gruppen enthalten, komplexe Verbindungen eingeht.

²⁾ CLARK u. LUBS: Journ. of bacteriol. 2, 1, 109, 191 (1917).

Phosphat-Zitronensäure-Mischungen nach Mc Ilvaine¹⁾

Verwendete Lösungen: $\frac{2}{10}$ mol. sekundäre Natriumphosphatlösung und $\frac{1}{10}$ mol. Zitronensäurelösung.

| p_H | Phosphat-lösung ccm | Zitronen-säure-lösung ccm |
|-------|------------------------|------------------------------|-------|------------------------|------------------------------|-------|------------------------|------------------------------|-------|------------------------|------------------------------|
| 2,2 | 0,40 | 19,60 | 3,8 | 7,10 | 12,90 | 5,4 | 11,15 | 8,85 | 7,0 | 16,47 | 3,53 |
| 2,4 | 1,24 | 18,76 | 4,0 | 7,70 | 12,29 | 5,6 | 11,60 | 8,40 | 7,2 | 17,39 | 2,61 |
| 2,6 | 2,18 | 17,82 | 4,2 | 8,28 | 11,72 | 5,8 | 12,09 | 7,91 | 7,4 | 18,17 | 1,83 |
| 2,8 | 3,17 | 16,83 | 4,4 | 8,82 | 11,18 | 6,0 | 12,63 | 7,37 | 7,6 | 18,73 | 1,27 |
| 3,0 | 4,14 | 15,89 | 4,6 | 9,38 | 10,65 | 6,2 | 13,22 | 6,78 | 7,8 | 19,15 | 0,85 |
| 3,2 | 4,94 | 15,06 | 4,8 | 9,86 | 10,14 | 6,4 | 13,85 | 6,15 | 8,0 | 19,45 | 0,55 |
| 3,4 | 5,70 | 14,30 | 5,0 | 10,30 | 9,70 | 6,6 | 14,55 | 5,45 | | | |
| 3,6 | 6,44 | 13,56 | 5,2 | 10,72 | 9,28 | 6,8 | 15,45 | 4,55 | | | |

Veronalpuffer nach L. Michaelis²⁾

Wenn zu n ccm $\frac{1}{10}$ mol. Veronalnatrium 10 ccm $\frac{1}{10}$ mol. HCl gegeben werden, werden folgende p_H -Werte erhalten:

| n | p_H | n | p_H | n | p_H | n | p_H | n | p_H | n | p_H |
|--------|--------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|--------|--------|
| (5,10) | (6,40) | 5,36 | 7,00 | 6,15 | 7,60 | 7,69 | 8,20 | 9,08 | 8,80 | 9,74 | 9,40 |
| (5,14) | (6,60) | 5,54 | 7,20 | 6,62 | 7,80 | 8,23 | 8,40 | 9,36 | 9,00 | 9,85 | 9,60 |
| 5,22 | 6,80 | 5,81 | 7,40 | 7,16 | 8,00 | 8,71 | 8,60 | 9,52 | 9,20 | (9,93) | (9,80) |

Nach K. G. STERN³⁾ ist Veronalpuffer geeignet zu Enzymstudien.

Azetat-Veronalpuffer nach Michaelis⁴⁾

Die Stammlösung ist sowohl in bezug auf Natriumazetat als auch auf Veronalnatrium 1/7 m: 9,714 g Natriumazetat · 3H₂O und 14,714 g Veronalnatrium werden in kohlenstoff-freiem Wasser zu einem Volumen von 500 cm³ gelöst. Von dieser Stammlösung werden 5 cm³ mit a ccm $\frac{1}{10}$ n-HCl und (18 - a) ccm H₂O versetzt.

Die folgende Tabelle gibt die Beziehung von a und p_H .

| a | p_H | a | p_H | a | p_H | a | p_H |
|------|--------|-----|-------|----|-------|----|-------|
| (0) | (9,64) | 3,0 | 7,90 | 7 | 6,12 | 12 | 4,13 |
| 0,25 | 9,16 | 4,0 | 7,66 | 8 | 5,32 | 13 | 3,88 |
| 0,5 | 8,90 | 5,0 | 7,42 | 9 | 4,93 | 14 | 3,62 |
| 0,75 | 8,68 | 5,5 | 7,25 | 10 | 4,66 | 15 | 3,20 |
| 1,0 | 8,55 | 6,0 | 6,99 | 11 | 4,33 | 16 | 2,62 |
| 2,0 | 8,18 | 6,5 | 6,75 | | | | |

e) Maßanalytische Methoden**α) Alkalimetrie**

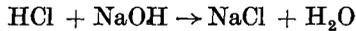
Die Titration von Säuren erfolgt mit Laugen, der zugrunde liegende chemische Vorgang ist eine Neutralisation. Die Titration von z. B. Salzsäure mit Natronlauge geht nach folgender Reaktionsgleichung vor sich:

¹⁾ McILVAINE: Journ. Biol. Chem. 49, 183 (1921).

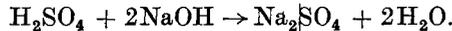
²⁾ L. MICHAELIS: Journ. Biol. Chem. 87, 33 (1930).

³⁾ K. G. STERN: Biochem. Zeitschr. 234, 116 (1931).

⁴⁾ L. MICHAELIS: Biochem. Zeitschr. 234, 139 (1931).



oder

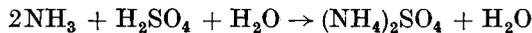


Aus der Säure entsteht mit Lauge ein neutrales Salz und Wasser. Der Endpunkt der Titration wird durch den Farbumschlag des Indikators angezeigt. Steht für die Herstellung einer 1 n-Natronlauge keine Fixanallösung zur Verfügung, so benutzt man als sog. „Urtiter-Substanz“ Oxalsäure $(\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, von der man zur Herstellung einer 1 n-Lösung ganz genau $63,034 \text{ g} = 1 \text{ Äquivalent} = \frac{1}{2} \text{ Mol}$ abwägt und in 1000 ccm Aqua dest. löst. Um ganz sicher zu sein, daß die Zusammensetzung der verwendeten Oxalsäure, die z. B. durch Verwittern Kristallwasser verloren haben könnte, auch stimmt, kristallisiert man sie vorher aus heißem Wasser um und läßt sie an der Luft trocknen.

β) Azidimetrie

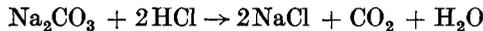
Nach demselben Prinzip, nach dem in der Alkalimetrie Säuren mit Laugen titriert werden, werden bei der Azidimetrie Laugen mit Säuren titriert.

Bei der Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL destilliert man den entstehenden Ammoniak in eine Vorlage ab, die eine genau abgemessene überschüssige Menge einer Säure von bekanntem Gehalt enthält, und titriert nach beendetem Übertreiben die durch die Reaktion

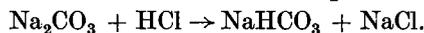
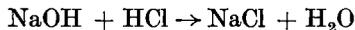


nicht verbrauchte Säure zurück.

Alkalikarbonate lassen sich mit 2 Äquivalenten Säure nach der Gleichung



mit Methylorange als Indikator titrieren. Will man Natronlauge und Natriumkarbonat nebeneinander bestimmen, so titriert man zunächst mit z. B. Salzsäure gegen Phenolphthalein. Dabei wird das Alkali neutralisiert, das Karbonat mit einem Äquivalent Säure aber nur bis zum Bikarbonat umgesetzt.



Titriert man nun mit Methylorange als Indikator weiter, so zerlegt ein weiteres Äquivalent Säure das gebildete Bikarbonat in $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ und Kochsalz



Verdoppelt man die im zweiten Teil der Titration verbrauchte Menge Säure, so kann man aus ihr das Karbonat errechnen. Aus der Differenz der im 1. und 2. Teil verbrauchten Säuremenge läßt sich die Natronlauge berechnen.

Ausrechnung: Nach der Definition der Normallösungen sind gleiche Volumina Säure gleichen Volumina Alkali äquivalent. Verbraucht z. B. eine zur Analyse verwendete Menge einer Salzsäure mit unbekanntem Gehalt $15,5 \text{ ccm } \frac{1}{10} \text{ n-NaOH}$, so sind in dieser Menge so viele Gramm HCl enthalten wie in $15,5 \text{ ccm}$ einer $\frac{1}{10} \text{ n-HCl}$. Da $1000 \text{ ccm } \frac{1}{10} \text{ n-HCl}$ gemäß Definition $\frac{1}{10} \text{ g Äquivalent HCl} = 3,65 \text{ g HCl}$ enthalten, errechnen sich für das obige Beispiel: $\frac{15,5 \cdot 3,65}{1000} = 0,0566 \text{ g HCl}$. Diese Menge HCl ist also in der zur Analyse verwendeten Menge (z. B. 10 ccm) Salzsäure unbekannter Konzentration enthalten.

Allgemein gilt demnach für die Ausrechnung:

$$\frac{\text{verbr. ccm} \times \text{Titer} \times \text{Äquivalentgew. des gesuchten Stoffes}}{1000} \\ = \text{Gramm der gesuchten Substanz.}$$

Indikatoren für Alkalimetrie und Azidimetrie

| Handelsbezeichnung | Chemische Bezeichnung | Farbumschlag sauer-alkal. | pH-Meßbereich bei 18°C | gebrauchsfertige Lösung |
|-------------------------------|---|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| Thymolblau | Thymolsulfo-phthalein | rot-gelb | 1,2–2,8 | 0,1% ¹⁾ |
| Tropäolin 00 | Diphenylamino-azo-p-benzol-sulfonsaures Natrium | rot-gelb | 1,2–3,2 | 0,1% in Wasser |
| β -Dinitrophenol | 1-Oxy-2,6-dinitrobenzol | farblos-gelb | 2,2–4,0 | 0,1% in Alkohol |
| α -Dinitrophenol | 1-Oxy-2,4-dinitrobenzol | farblos-gelb | 2,8–4,4 | 0,1% in Alkohol |
| Methylorange | Dimethylamino-azobenzolsulfonsaures Natrium | rot-orangegelb | 3,0–4,4 | 0,1% in Wasser |
| Bromphenolblau | Tetrabromphenolsulfo-phthalein | gelb-blau | 3,0–4,6 | 0,1% ¹⁾ |
| γ -Dinitrophenol | 1-Oxy-2,5-dinitrobenzol | farblos-gelb | 4,0–5,4 | 0,1% in Wasser |
| Methylrot | o-Karboxybenzol-azo-dimethylanilin | rot-gelb | 4,4–6,2 | 0,2% in 60%-igem Alkohol |
| Alizarin-sulfonsaures Natrium | Alizarin-sulfonsaures Natrium | gelb-violett | 5,0–6,6 | 0,1% in Wasser |
| p-Nitrophenol | p-Nitrophenol | farblos-gelb | 5,0–7,0 | 0,4% in Wasser |
| Bromkresolpurpur | Dibrom-o-phenol-sulfo-phthalein | gelb-purpur | 5,2–6,8 | 0,1% ¹⁾ |
| Bromthymolblau | Dibromthymol-sulfo-phthalein | gelb-blau | 6,0–7,6 | 0,1% ¹⁾ |
| Neutralrot | as.-Dimethyl-diaminophenazinchlorid | rot-gelb | 6,8–8,0 | 0,1% in 60%-igem Alkohol |
| Phenolrot | Phenolsulfo-phthalein | gelb-rot | 6,8–8,0 | 0,1% ¹⁾ |
| m-Nitrophenol | m-Nitrophenol | farblos-gelb | 6,8–8,4 | 0,3% in Wasser |
| Kresolrot | o-Kresolsulfo-phthalein | gelb-purpurrot | 7,3–8,8 | 0,1% ¹⁾ |
| Thymolblau | Thymolsulfo-phthalein | gelb-blau | 8,0–9,5 | 0,1% |
| Phenolphthalein | 3-Oxo-1,1-bis-(4-Oxy-phenyl)-phthalein | farblos-rot | 8,3–10,2 | 0,5% in Alkohol |
| Thymolphthalein | Thymolphthalein | farblos-blau | 9,3–10,0 | 0,1% in 60%-igem Alkohol |
| Alizaringelb R | p-Nitrobenzol-azosalizylsaures Natrium | gelb-bräunlich-gelb | 10,1–12,0 | 0,1% in Wasser |

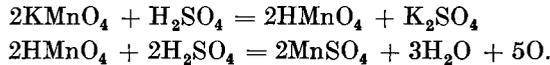
 γ) Oxydimetrische Methoden

Die wichtigsten oxydimetrischen Methoden der Maßanalytik sind die Man-ganometrie und die Jodometrie.

¹⁾ 0,1 g in 20 ccm warmem Alkohol lösen, mit Wasser auf 100 ccm ausfüllen.

γ_1) *Manganometrie*

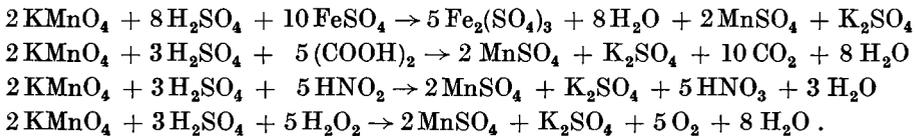
Die manganometrischen Methoden werden mit Hilfe von Permanganatlösung durchgeführt. Dabei wird meist in schwefelsaurer Lösung gearbeitet. 2 Mol KMnO_4 machen dann 5 Atome Sauerstoff frei nach folgenden Gleichungen:



Nach der Definition der Normallösung ist das Grammäquivalent des Permanganats diejenige Menge, die in schwefelsaurer Lösung 1 Grammäquivalent Sauerstoff = $\frac{1}{2}$ O liefern kann.

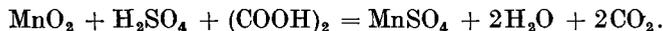
2 KMnO_4 liefern 5 O = $\frac{10}{2}$ O, folglich muß eine 1 n-Kaliumpermanganatlösung $\frac{2}{10}$ Mol KMnO_4 = 31,61 g KMnO_4 enthalten. Meist arbeitet man mit $\frac{1}{10}$ n-Lösungen.

Oxydimetrisch lassen sich bestimmen: Ferrosalze bzw. Ferrisalze nach ihrer Reduktion zu Ferrosalzen, Oxalsäure, salpetrige Säure und Nitrite, Wasserstoff-superoxyd, Persulfate und Perkarbonate nach folgenden Gleichungen:



Neben diesen auf direktem Wege mit Kaliumpermanganat durchführbaren Titrationen lassen sich z. B. Kalzium, Mangandioxyd, Bleidioxyd u. a. auf indirektem Wege ebenfalls oxydimetrisch bestimmen. Bei der Bestimmung von Ca^{++} z. B. fällt man dieses zunächst mit überschüssiger Oxalsäure aus, filtriert das schwerlösliche Kalziumoxalat ab, wäscht es gut aus und zersetzt den Niederschlag mit warmer Schwefelsäure. Die dadurch freigemachte Oxalsäure wird mit Kaliumpermanganat titriert.

Der Bestimmung von MnO_2 bzw. PbO_2 liegt folgende Reaktionsgleichung zugrunde:



Man wendet auch hier eine genau gemessene überschüssige Menge Oxalsäure an und titriert die nicht zersetzte Menge Oxalsäure mit Kaliumpermanganatlösung zurück.

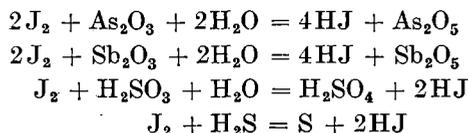
Die Ausrechnung erfolgt in allen Fällen wieder nach der allgemeinen Regel:

$$\frac{\text{ccm verbr. Lösung} \times \text{Titer} \times \text{Äquivalentgew.}}{1000} = \text{g gesuchte Substanz.}$$

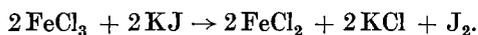
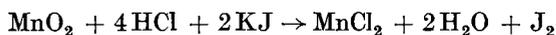
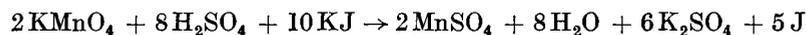
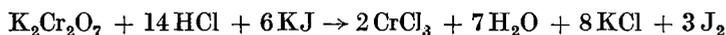
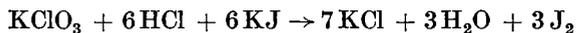
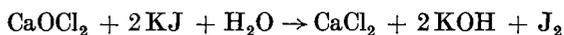
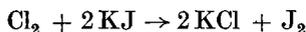
Dabei ist das Äquivalentgewicht, wie aus obigen Gleichungen hervorgeht, für FeSO_4 gleich dem Molekulargewicht, für Oxalsäure, Ca^{++} , Nitrite und H_2O_2 aber nur $\frac{1}{2}$ Molekulargewicht.

 γ_2) *Jodometrie*

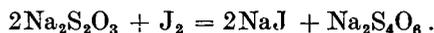
Jod oxydiert in Gegenwart von Wasser eine Reihe von Substanzen, wobei es selber zum Jod-Ion reduziert wird. So werden z. B. durch Jod Arsenrioxyd und Antimonrioxyd zum Pentooxyd oxydiert, schweflige Säure und ihre Salze zu Schwefelsäure und Sulfaten, Schwefelwasserstoff zu Schwefel nach den folgenden Gleichungen:



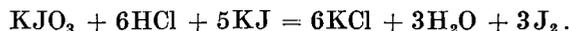
Neben diesen direkt mit Jodlösungen bestimmbar Substanzen gibt es noch eine Gruppe von Substanzen, die sich dadurch jodometrisch bestimmen lassen, daß sie aus Jodiden äquivalente Mengen Jod freimachen, das Jodid also zum Jod oxydieren, wobei sie selber reduziert werden. In diese Gruppe gehören Chlor, Brom, Hypochlorit, Bromat, Jodat, Chromat, Permanganat, Mangandioxyd, Wasserstoff-superoxyd, Arsensäure, Ferrisalze u. a.



Die für die Titration der ersten Gruppe von Substanzen benötigte Jodlösung – man arbeitet meist mit $\frac{1}{10}$ n-Lösungen – wird durch Auflösen von etwa 13 g Jod und 20 g Kaliumjodid in 1000 ccm Wasser hergestellt und mit einer $\frac{1}{10}$ n-Thio-sulfatlösung eingestellt.



Als Indikator benutzt man Stärkelösung, die sich intensiv blau färbt, sobald die Titrationsflüssigkeit nur geringste Mengen Jod enthält. Zur Herstellung von $\frac{1}{10}$ n-Natriumthiosulfatlösung löst man $\frac{1}{10}$ Mol $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, also 24,819 g in 1000 ccm Wasser. Da man selten ganz reines Thiosulfat hat und die Lösung auch nicht sehr haltbar ist – sie trübt sich durch ausgeschiedenen Schwefel –, stellt man sie gegen eine eingewogene Menge von analysenreinem Kaliumjodat ein, aus dem man durch Umsetzung mit einer überschüssigen Menge Kaliumjodid eine äquivalente Menge Jod freigemacht hat.



Ähnlich wie für die Titerstellung einer Natriumthiosulfatlösung verfährt man in praxi bei der Analyse derjenigen Gruppe von Substanzen, die aus Jodiden äquivalente Mengen Jod freimachen. Man gibt bei allen diesen Bestimmungen eine überschüssige Menge festes Kaliumjodid in die saure Analysenlösung und läßt im verschlossenen Kolben einige Zeit stehen. Die durch das sich langsam ausscheidende Jod gelb bis tiefbraun gefärbte Lösung wird dann mit Natriumthiosulfat titriert, bis die gelbe Jodfarbe bzw., falls man gegen Ende der Titration etwas Stärkelösung zufügt, bis die Blaufärbung verschwunden ist.

Eine Reihe von Substanzen vermögen auch Jod zu addieren (z. B. Antipyrin, s. auch Jodzähl). In diesem Falle gibt man Jodlösung in Überschuß zu und titriert das nicht verbrauchte Jod mit Natriumthiosulfatlösung zurück.

Die Ausrechnung für alle Formen von jodometrischen Titrationsanalysen erfolgt nach der Grundformel:

$$\frac{\text{verbr. ccm} \times \text{Titer} \times \text{Äquivalentgew. der gesucht. Subst.}}{1000} = \text{g gesuchte Substanz.}$$

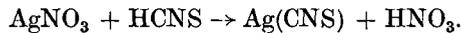
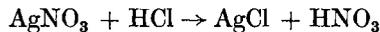
Die in die Formel einzusetzenden Äquivalentgewichte sind aus den Gleichungen ohne weiteres zu ersehen. Es ist z. B. bei der Titration von

| | As ₂ O ₃ | als Äquivalentgewicht | 1/4 | Molekulargewicht einzusetzen | |
|-----|---|-----------------------|-----|------------------------------|--------|
| bei | H ₂ SO ₃ | „ | „ | 1/2 | „ |
| „ | H ₂ S | „ | „ | 1/2 | „ |
| „ | Na ₂ S ₂ O ₃ | „ | „ | 1 | „ |
| „ | Cl ₂ | „ | „ | 1/2 | „ |
| „ | CaOCl ₂ | „ | „ | 1/2 | „ |
| „ | KClO ₃ | „ | „ | 1/6 | „ |
| „ | KMnO ₄ | „ | „ | 1/5 | „ usw. |

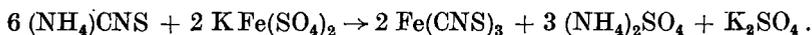
δ) Argentometrie

(Bestimmung nach VOLHARD)

Bei den Titrationen mit Silbernitrat nutzt man die Tatsache aus, daß Silberionen mit Chloriden, Jodiden, Bromiden und Rhodaniden in saurer Lösung schwerlösliche Silbersalze geben:



Für die Titration braucht man eine 1/10 n-Silbernitratlösung, die 16,989 g AgNO₃ im Liter enthält, und eine 1/10 n-Rhodanidlösung, die 7,618 g (NH₄)CNS im Liter enthält. Bei der Bestimmung von z. B. Kochsalz fügt man der salpetersauren Lösung eine genaue abgemessene überschüssige Menge 1/10 n-Silbernitratlösung zu, wodurch ein dichter weißer Niederschlag entsteht, der sich rasch zusammenballt. Die überschüssige Menge an Silbernitrat wird nun mit 1/10 n-Rhodanidlösung zurücktitriert, wobei Eisenalaun als Indikator dient. Solange die Lösung bei dieser Titration noch Ag⁺ enthält, bildet die zutropfende Rhodanidlösung festes Ag(CNS), der erste überschüssige Tropfen Rhodanid jedoch reagiert mit dem Indikator Eisenalaun unter Bildung des blutroten Eisenrhodanids nach folgender Gleichung:



Für die Ausrechnung zieht man die verbrauchten ccm 1/10 n-Rhodanidlösung von der vorgelegten Menge 1/10 n-Silbernitratlösung ab und erhält so die Menge der vom Kochsalz verbrauchten ccm 1/10 n-Silbernitratlösung.

Ausrechnung:

$$\frac{\text{ccm verbr. } 1/10 \text{ n-Silbernitratlösg.} \times \text{Titer} \times \text{Äquiv.-Gew.}}{1000} = \text{g gesuchte Substanz.}$$

Das Äquivalentgewicht für Chloride, Bromide, Jodide und Rhodanide ist gleich ihrem Molekulargewicht.

2. Gravimetrische Methoden

Gravimetrische Methoden werden in den klinischen Laboratorien äußerst selten verwendet, weil sie meist langwierig und umständlich sind. Deshalb sei hier nur kurz das Prinzip dieser Methoden angedeutet: Sie beruhen darauf, daß die gesuchte Substanz meist in wässriger Lösung mit einem Reagens versetzt wird, mit dem sie eine schwerlösliche Verbindung eingeht, also aus der Lösung ausfällt. Dieser Niederschlag kann nun entweder durch ein aschefreies Papierfilter abfiltriert werden, das dann in einem Porzellan- oder Platintiegel verascht wird, oder, wenn die Substanz im

Trockenschrank bei bestimmter Temperatur getrocknet werden soll, durch eine Glasfilterfritte. Muß die Substanz bei hohen Temperaturen gegläht werden, so filtrierte man sie durch einen Porzellan- oder Quarzfiltertiegel ab. Aus der Gewichts-differenz des vor der Filtration und nach dem Trocknen bzw. Glühen gewogenen Tiegels läßt sich die Menge der ausgefallten Verbindung bestimmen. Gravimetrische Bestimmungen gelingen nur, wenn man die in einer umfangreichen Literatur für jede einzelne Substanz genau ausgearbeiteten Vorschriften sorgfältig einhält.

Wir verweisen auf die sehr guten Vorschriften in TREADWELL, Tabellen und Vorschriften zur quantitativen Analyse, sowie auf AUTENRIETH-KELLER, Quantitative chemische Analyse, und H. BILTZ und W. BILTZ, Ausführung quantitativer Analysen.

B. Physikalische Methodik

I. Kolorimetrische Methoden

a) Vergleichskolorimetrie

Den kolorimetrischen Methoden liegt das folgende Prinzip zugrunde: Zwei Flüssigkeiten, die beide die gleiche Menge an einem gefärbten Stoff enthalten, haben bei gleicher Schichtdicke dieselbe Farbtiefe. Ist die Konzentration in der einen Flüssigkeit kleiner, so muß hier die Schichtdicke größer gewählt werden, um bei der Durchsicht auf gleiche Farbtiefe (Helligkeit) zu kommen. Zwischen der Konzentration und der Schichthöhe bei gleicher Farbtiefe besteht eine gesetzmäßige Beziehung, die durch das Beersche Gesetz ausgedrückt wird: *Die Schichtdicke ist umgekehrt proportional der Konzentration*. Nennen wir c_1 und c_2 die Konzentrationen einer gefärbten Substanz in zwei Lösungen und bezeichnen wir die Schichtdicken bei gleicher Farbtiefe mit s_1 und s_2 , so ergibt sich nach dem Beerschen Gesetz die Gleichung:

$$c_1 : c_2 = s_2 : s_1$$

$$c_1 = \frac{s_2 \cdot c_2}{s_1}$$

Nach diesem Prinzip kann man also die Konzentration c_1 einer Versuchslösung mit unbekanntem Gehalt bestimmen, wenn man die Konzentration einer Vergleichslösung kennt und in einer geeigneten Apparatur diejenigen Schichtdicken beider Lösungen messen kann, bei denen Farbgleichheit besteht. Für eine solche Kolorimetrie mit Vergleichslösungen stehen eine ganze Reihe von geeigneten Apparaturen zur Verfügung.

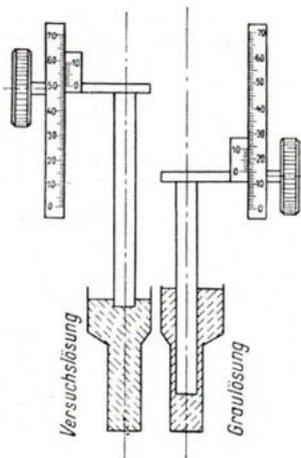


Abb. 1. Dubosq-Kolorimeter (schematisch)

Das Dubosq-Kolorimeter (s. Abb. 1) besitzt zur Aufnahme der Versuchs- und Vergleichslösung je einen Eintauchbecher und zwei massive Glasstäbe, die beide in je einem der Glasröhrchen auf und ab bewegt werden können. Die Stellung der Glasstäbe ist an einer Skala mit Hilfe eines Nonius bis auf $\frac{1}{10}$ mm ablesbar. Gemessen wird der Abstand zwischen der unteren Fläche des Glasstabes und dem Boden des Bechers, also die Schichtdicke der Flüssigkeit. Zur Durchführung der Messung läßt man Licht gleichmäßig durch die beiden Glasröhrchen fallen. Durch ein Prisma werden die beiden Lichtstrahlen so dem Okular zugeführt, daß das Gesichtsfeld aus zwei

gleich großen, halbkreisförmigen Teilen besteht. Sind die beiden Glasstäbe bis auf den Boden der Becher getaucht oder ist in den Bechern eine farblose Flüssigkeit, so erscheinen die beiden halbkreisförmigen Hälften des Gesichtsfeldes bei gleichmäßiger Beleuchtung gleich hell. Bei der Bestimmung der Konzentration einer gefärbten Substanz in einer Versuchslösung mit unbekanntem Gehalt verfährt man nun so, daß in den einen Becher die Vergleichslösung mit bekannter Konzentration und in den anderen die Untersuchungsflüssigkeit gefüllt wird. Man stellt dann den Glasstab in der Vergleichslösung auf eine bestimmte Schichthöhe, z. B. 25 mm, ein und bewegt nun den Glasstab in der Versuchslösung in vertikaler Richtung mit Hilfe der dazugehörigen Antriebsschraube, bis in beiden Gesichtshälften gleiche Helligkeit eingetreten ist. Man liest anschließend die Schichtdicke der Versuchslösung an der Skaleneinteilung ab und berechnet, unter Zugrundelegung des aus einer ganzen Reihe von Ablesungen gefundenen Mittelwertes, nach dem Beerschen Gesetz die gesuchte Konzentration. Die Genauigkeit solcher einfachen kolorimetrischen Methoden kann durch Zwischenschaltung von monochromatischen Filtern in den Strahlengang der Apparatur meistens recht gut gesteigert werden, denn es wird damit erreicht, daß beide Gesichtshälften im Okular den gleichen Farbton bekommen. Die Verwendung von Farbfiltren ist vor allem dann zu empfehlen, wenn schlecht kolorimetrierbare Farbtöne miteinander verglichen werden sollen. Die Wahl des Filters wird so vorgenommen — das gilt auch für alle später beschriebenen Instrumente —, daß man bei gleicher Konzentration der Farblösung und gleicher Schichthöhe alle dem Instrument beigegebenen Filter probiert und für die Messungen schließlich das Filter wählt, bei welchem die Absorption am größten war, d. h., bei welchem bei der Einstellung auf gleiche Lichtstärke der beiden Gesichtshälften im Okular der größte Trommelwert abgelesen wurde.

Diese einfachen kolorimetrischen Bestimmungsmethoden sind nur anwendbar, wenn es sich um die Konzentrationsbestimmung einer gefärbten Substanz in einem farblosen Lösungsmittel handelt. Sobald aber das Lösungsmittel selbst gefärbt ist oder ein gefärbtes Reagens im Überschuß zugesetzt werden muß, bilden sich bei verschiedener Schichthöhe Mischfarben aus, die nicht mehr direkt miteinander vergleichbar sind, weil ihr Farbton verschieden ist. In solchen Fällen sind Kompensationseinrichtungen erforderlich. Die dafür eingerichteten Apparaturen haben zwei übereinandergestellte Bechersysteme. Die zur Veränderung der Schichthöhen notwendigen Glasstäbe sind hierbei so angeordnet, daß je 2 Glasstäbe immer gleichmäßig bewegt werden, so daß also die Schichthöhe sowohl in dem oberen Becherpaar wie in dem unteren Becherpaar stets gleich ist. Praktisch wird so verfahren, daß in die Becher 1a und 2b der nebenstehenden Zeichnung das reine Lösungsmittel gefüllt wird, daß der Becher 1b mit der in seiner Konzentration bekannten Vergleichslösung und der Becher 2a mit der Versuchslösung beschickt wird. Die beiden miteinander gekoppelten Glasstäbe im oberen Becherpaar werden nun auf eine passende Schichthöhe eingestellt und die beiden Glasstäbe im unteren Becherpaar bis zur

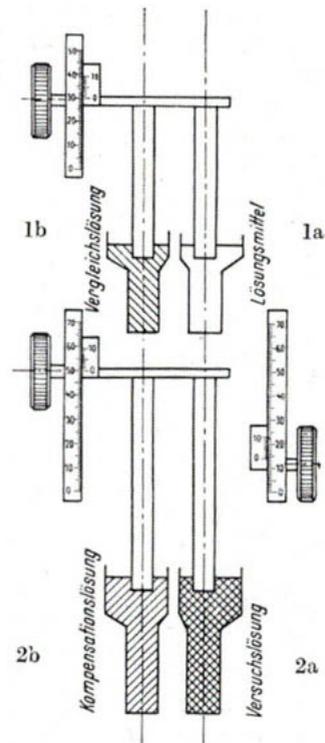


Abb. 2. Kompensationskolorimeter (LEITZ) (schematisch)

optimalen Farbgleichheit verändert. Aus der sich dabei ergebenden Schichthöhe läßt sich wiederum leicht die gesuchte Konzentration der Versuchslösung errechnen.

Das *Kolorimeter* nach AUTENRIETH-KÖNIGSBERGER unterscheidet sich von dem Dubosq-Kolorimeter dadurch, daß die Versuchslösung in einen Trog mit konstanter Schichtdicke gefüllt und mit einer Vergleichslösung, die sich in einem Glaskeil befindet, verglichen wird. Durch vertikales Heben oder Senken des Glaskeiles mittels einer geeigneten Vorrichtung läßt sich beim Durchblick durch die Optik des Apparates die Schichtdicke der im Keil befindlichen Vergleichslösung beliebig variieren. Auf diese Weise kann leicht die Vergleichslösung des Keiles auf Farbgleichheit mit der im Trog befindlichen Versuchslösung eingestellt werden. Die Stellung des Keiles wird an einer Skaleneinteilung abgelesen. Dieses Kolorimeterprinzip hat den Vorteil, daß man mit relativ geringen Mengen Untersuchungsmaterial auskommt. Es kann auch mit Kompensationseinrichtung, mit Doppelkeil und Kompensationströgen verwendet werden, deren Anordnung im Prinzip der Kompensationseinrichtung beim Dubosq-Kolorimeter entspricht.

b) Absolutkolorimetrie

Die Vorteile der Absolutkolorimetrie liegen darin, daß man unabhängig von Standardlösungen und Vergleichslösungen, die oft nicht gut haltbar sind, arbeiten kann. Für absolut-kolorimetrische Messungen sind das *Pulfrich-Stufenphotometer* und das *Polarisationsphotometer* („*Polaphot*“) der Firma Zeiß, sowie das „*Leifo*“ der Firma Leitz entwickelt worden. Das in seiner Handhabung einfachste und exakteste Instrument aber ist das *lichtelektrische Kolorimeter* nach Dr. LANGE sowie dessen Variationen.

Das *Pulfrich-Photometer* arbeitet nach dem aus der nebenstehenden Zeichnung (Abb. 3 und 4) leicht erkennbaren Prinzip: Das Licht einer Lichtquelle (Nitalampe) wird durch 2 Spiegel in 2 gleich starke Strahlengänge geteilt und gelangt durch 2 Kondensorlinsen, 2 Glasküvetten, die zur Aufnahme der Versuchsflüssigkeit bzw. des Lösungsmittels dienen, durch 2 quadratische Blenden, die zur Ablesung des Grades der Ablendung mit 2 Meßtrommeln verbunden sind, schließlich über 2 Prismen und ein Farbfilter zum Okular, wo jeder der beiden Strahlengänge als halbkreisförmige Gesichtshälfte abgebildet wird. Sind beide Blenden voll bzw. gleich weit geöffnet und die Küvetten leer bzw. mit der gleichen Flüssigkeit gefüllt, so erscheinen bei richtiger Justierung der Beleuchtung beide Gesichtshälften des Bildes gleich hell. Ist nun die eine Küvette mit der zu messenden, farbigen Lösung gefüllt, die andere mit dem Lösungsmittel, so beobachtet man bei voller Öffnung beider Blenden, daß – verursacht durch Absorption des Lichtes beim Durchgang durch die gefärbte Lösung – die eine Gesichtshälfte im Okular dunkler ist. Man verengt nun mit Hilfe der Meßtrommel die Blende auf der Seite, wo die Küvette mit dem Lösungsmittel steht, so lange, bis die beiden Gesichtshälften im Okular gleich hell erscheinen. An der Meßtrommel, die 2 Skaleneinteilungen enthält, können entweder die Durchlaßwerte ($D^0/0$) oder die Extinktionen (E) abgelesen werden. Nach dem Beerschen Gesetz verhalten sich die Extinktionskoeffizienten zweier Lösungen derselben Substanz wie ihre Konzentrationen oder als Formel ausgedrückt:

$$c = \frac{c_1}{k_1} \cdot k, \quad \text{wobei } k = \frac{E}{d} \text{ ist.}$$

- c = gesuchte Konzentration der unbekanntem Lösung
 c_1 = bekannte Konzentration einer Vergleichslösung
 k_1 = Extinktionskoeffizient der bekannten Vergleichslösung
 k = Extinktionskoeffizient der unbekanntem Lösung
 d = Schichtdicke in cm.

Man muß also, ehe man die Lösung von unbekannter Konzentration mißt, zunächst eine Lösung bekannter Konzentration messen und daraus den Faktor $\frac{c_1}{k_1}$ ermitteln, der bei gleichen Versuchsverhältnissen und gleichem Filter konstant bleibt.

Es ist praktisch, mit der bekannten Lösung mehrere Messungen bei verschiedenen Verdünnungen zu machen und aus den Werten eine Eichkurve herzustellen, die in einem gewissen Konzentrationsgebiet eine Gerade ist. Es empfiehlt sich, bei Messungen von Lösungen unbekannter Konzentration diese so zu verdünnen, daß die Meßwerte auf dem linearen Teil der Kurve liegen. Zeiß-Opton stellt neuerdings ein Pulfrich-photometer mit elektrischer Meßeinrichtung als Wechsellichtphotometer und ein spezielles elektrisches Photometer „Elko II“ her.

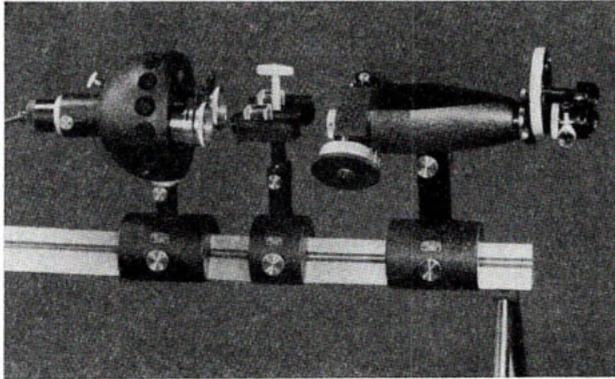


Abb. 3. Zeiß-Pulfrich-Photometer

Das *Polarisationsphotometer* hat den Vorteil noch größerer Genauigkeit in der Ablesung der Meßwerte. Hier ist die quadratische Blende des Pulfrich-Photometers durch ein Nikolsches Prisma ersetzt; die Ablesung der Drehung des Nikols geschieht durch ein Mikroskop auf einer beleuchteten gravierten Glasscheibe. Es werden Winkel bis auf $\frac{1}{100}^\circ$ genau abgelesen. Einer Tabelle entnimmt man die dem Winkel zugeordneten Durchlässigkeitswerte ($D\%$) bzw. Extinktionen.

Beim *Leifo* wird ebenfalls die Messung der Lichtschwächung durch Kreuzung von Nicolschen Prismen verwendet. Es arbeitet nur mit einem Meßbecher mit verstellbarem Eintauchstab, so daß verschiedene Schichtdicken eingestellt werden können. Das Instrument ist verhältnismäßig lichtschwach.

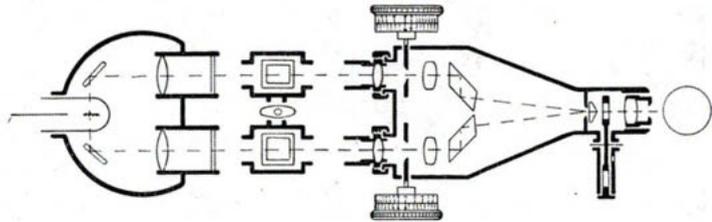


Abb. 4. Schematischer Querschnitt durch das Zeiß-Pulfrich-Photometer

Die *lichtelektrischen Kolorimeter* nach LANGE, HAVEMANN, LEITZ u. a. haben den großen Vorteil, absolut unabhängig von allen subjektiven Beobachtungsfehlern durch das Auge zu sein. Im lichtelektrischen Kolorimeter nach Dr. B. LANGE fällt das Licht einer Glühlampe oder eine Metaldampf Lampe durch 2 Kondensorlinsen

auf 2 Selensperrschichtphotozellen, die über einen Widerstand gegeneinander geschaltet sind, so daß sich die durch die Belichtung der Zellen erzeugten Spannungen



Abb. 5. Lichtelektrisches Kolorimeter nach Dr. LANGE (Modell IV) (Neuerdings auch mit fester Eichung)

bei gleich starker Belichtung aufheben. Im Strahlengang befinden sich vor den Photozellen die Küvetten mit dem Lösungsmittel bzw. der zu untersuchenden Substanz. Da letztere das auf die eine Zelle fallende Licht schwächt, so überwiegt die Spannung der anderen Zelle, und durch den Widerstand fließt ein Strom, der mit Hilfe eines Galvanometers gemessen wird. Zur Steigerung der Empfindlichkeit lassen sich in den Strahlengang Filtergläser bringen. Am Galvanometer ist eine logarithmische Skala angebracht, die es gestattet, die Extinktion direkt abzulesen. Diese ist wieder proportional der Konzentration der Lösung.

Es wäre durchaus zu begrüßen, wenn diese in der Handhabung so einfachen und so exakt arbeitenden, dabei nicht teuren Instrumente sich allmählich auch in den klinischen Betrieben mehr einbürgerten. Zu achten ist nur auf die Spannungskonstanz des Lichtnetzes (Fixvolter). Leitz-Wetzlar liefert ein *Kompensations-Photometer*.

Das *Modell IV des lichtelektrischen Kolorimeters* nach Dr. LANGE hat noch ein verbessertes Zeigerinstrument mit Doppelskala, eingebautem Spannungsgleichhalter, neuem Interferenzfilter u. a., was eine sofortige und völlig objektive Ablesung aller Lichtabsorptions- und Extinktionswerte ermöglicht (s. Abb. 5).



Abb. 6. Mediko-Kolorimeter nach Dr. LANGE

Das lichtelektrische *Becherglas- und Reagenzglas-Kolorimeter* nach Dr. LANGE ist außerordentlich einfach konstruiert, sehr preiswert und liefert präzise, objektive Meßergebnisse. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß sich durch Zusatz einer Spaltblende Trübungsmessungen und in einer Spezialausführung noch Tyndall- und Fluoreszenzmessungen mühelos durchführen lassen. Durch Einbau eines Spannungsgleichhalters wird die Meßgenauigkeit noch weiter erhöht (s. Abb. 7).

Das *Mediko-Kolorimeter* nach Dr. LANGE (Berlin) ist ebenfalls ein billiges Universalgerät für alle kolorimetrischen Untersuchungen und zugleich auch Trübungsmessungen. Im klinischen Laboratorium

ist dieses Gerät vielseitig verwendbar, so z. B. für Hämoglobinbestimmungen, kolorimetrische p_H -Messungen, Trübungstest nach MACLAGAN, Sulfonamid-, Xanthoprotein- usw. Bestimmungen. Wegen der einfachen Bedienungsweise bei völlig objektiver Erfassung des Meßwertes empfiehlt es sich außerordentlich im klinischen Tagesgebrauch, auch im kleinsten Betriebe (s. Abb. 6).

Das sog. „*Flammenphotometer*“ (Modell III von Zeiß) stellt ein lichtelektrisches Meßgerät dar, das ebenfalls eine hohe Nachweisempfindlichkeit bei geringstem Substanzverbrauch besitzt. Praktisch kommt es vor allem für die Kalium-, Natrium- und Kalziumbestimmung in Frage.

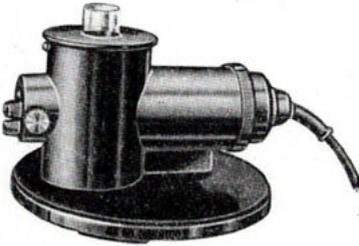


Abb. 7. Lichtelektrisches Becherglaskolorimeter nach Dr. LANGE

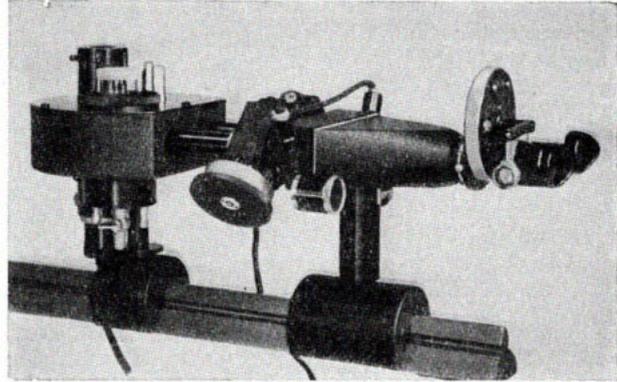


Abb. 8. Zeiß-Pulfrich-Trübungsmesser

2. Nephelometrie

Zur Nephelometrie oder Trübungsmessung werden Instrumente benutzt, die dem Leifo und Stufo prinzipiell ganz ähnlich sind. Während bei der Kolorimetrie das Licht gemessen wird, das durch die gefärbte Lösung geht, wird bei der Trübungsmessung jenes Licht gemessen, das – bei seitlicher Beleuchtung der trüben Lösung – abgelenkt wird (Tyndall-Effekt). In der Zeichnung sehen wir eine mit Wasser gefüllte runde Kammer, in der vor dem einen Okular das Becherglas mit der trüben Lösung steht, vor dem anderen Okular ist eine auswechselbare Grauscheibe angebracht. Die seitliche Lichtquelle beleuchtet die trübe Lösung und die Grauscheibe. Je mehr

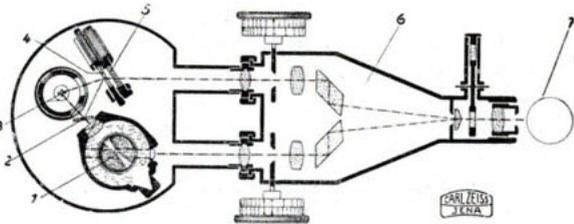


Abb. 9. Schematischer Querschnitt durch den Zeiß-Pulfrich-Trübungsmesser

kolloidale Teilchen die Lösung im Becherglas enthält, um so mehr Licht wird an ihnen gebeugt und gelangt durch das Okular, Blende, Prisma, Filter schließlich in das Gesichtsfeld. Die Grauscheibe wählt man so, daß bei voller Blendenöffnung ihre Gesichtshälfte heller erscheint. Durch Verengung der Blende wird auf gleiche Helligkeit eingestellt. Aus dem Grad der Ablenkung läßt sich genau wie bei der Kolori-

metrie die Konzentration der Versuchslösung bestimmen. Wird das Becherglas durch einen geeichten trüben Glaskeil ersetzt, so ist man in der Lage, die Trübungswerte in absoluten Einheiten zu bestimmen. Die Fehlermöglichkeiten bei diesen Messungen sind relativ groß, da die Messung, wie schon oben erwähnt, von der Zahl der Teilchen in der Lösung abhängt, diese aber wieder von der Salzkonzentration, dem p_H , der Temperatur usw. bei ihrer Herstellung stark beeinflußt wird.

3. Polarisation

In der klinischen Laboratoriumspraxis bedient man sich des Polarimeters hauptsächlich zur Bestimmung von Zucker und Eiweiß im Harn. Man nutzt dabei die Tatsache aus, daß diese Substanzen ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen und deshalb die Schwingungsebene des polarisierten Lichtes aus ihrer Richtung zu drehen vermögen. Bekanntlich schwingt gewöhnliches Licht in allen möglichen Schwingungsebenen senkrecht zur Fortpflanzungsrichtung. Läßt man nun gewöhnliches Licht durch ein Nicolsches Prisma fallen, das aus zwei mit Kanadabalsam verkitteten, genau auf den Winkel von 68° abgeschliffenen Kalkspatkeilen besteht, so wird das Licht in zwei Strahlen zerlegt, von denen der „ordentliche“ Strahl an der Kanadabalsamschicht total reflektiert und damit eliminiert wird und der „außerordentliche“ Strahl das Prisma (Polarisator) als linear polarisiertes Licht, also nur noch in einer Richtung schwingend, verläßt. Fällt dieses Licht jetzt auf ein zweites Nicolsches Prisma (Analysator); so geht es ungehindert hindurch, wenn dessen optische Ebene der des Polarisators gleichgerichtet ist. Ist der Analysator aber um 90° gedreht, so geht kein Licht durch, und das Gesichtsfeld erscheint völlig dunkel. Als Lichtquelle benutzt man entweder eine Natriumlampe oder weißes Licht mit einem Gelbfilter. Die Abbildung des Polarisationsapparates nach Zeiß zeigt, daß das Licht zunächst durch eine Kondensorlinse geht, dann durch den Polarisator und nun linear polarisiert in das langgestreckte Röhrchen eintritt, das die zu messende Lösung enthält. Beim Durchgang durch die Lösung wird die Achse des polarisierten Lichtes proportional der Konzentration des das asymmetrische Kohlenstoff enthaltenden Stoffes gedreht. Das Licht geht weiter durch den Analysator, der mittels zweier Schrauben zur Grob- und Feineinstellung gedreht werden kann. Der Drehwinkel wird an einer Skala mit Nonius mittels einer Lupe abgelesen. Vor dem Einlegen des Meßröhrchens stellt man den Analysator so ein, daß maximale Helligkeit im Gesichtsfeld besteht (Nullstellung). Nach Einlegen des Meßröhrchens erscheint das Gesichtsfeld verdunkelt, und nun dreht man den Analysator so weit, bis wieder maximale Helligkeit herrscht. Je nachdem, ob man den Analysator dabei nach rechts oder links drehen muß, spricht man von einer Plus- oder Minusdrehung.

Für sehr genaue Ablesungen hat man Halbschattenapparate konstruiert, bei denen das Gesichtsfeld des Okulars in zwei Teile zerfällt und die eine Hälfte als Vergleich bei der Einstellung der maximalen Helligkeit dient.

Bezüglich der praktischen Ausführung s. Polarisation des Harnes (S. 55).

4. Refraktometrie

Das im Jahre 1874 von ABBÉ konstruierte und in der Folgezeit zu großer Vollkommenheit weiter entwickelte Refraktometer ist für das klinische Laboratorium ebenso unentbehrlich geworden wie für die Industrie, insbesondere für die Lebensmittelindustrie. Im klinischen Laboratorium werden vorzugsweise Eiweißbestimmungen im Blut refraktometrisch vorgenommen. Das Refraktometer ist ein Winkel-

messer, und zwar wird der Brechungsindex der Flüssigkeit gemessen, der wiederum von der Konzentration des gelösten Stoffes in der Flüssigkeit abhängig ist. Den Aufbau des sehr einfachen Instrumentes sehen wir in der untenstehenden Zeichnung. Ein auswechselbares Prisma wird in die Meßlösung getaucht, bzw. ein Tropfen Blut wird zwischen Prisma und ein aufschraubbares Hilfsprisma gebracht. Das Licht (Tageslicht, Lampenlicht, in schwierigen Fällen auch Natriumlicht) gelangt durch einen Spiegel streifend auf die Berührungsflächen der beiden Prismen und durch Brechung in das Refraktometer. Hier geht es durch das Objektiv (*Ob*), den Kompensator (*A*) und wird auf dem Okular abgebildet, das eine Skala mit Gradeinteilung trägt. Im Okular *I* beobachtet man zunächst meist einen farbig gesäumten Schatten; man dreht nun am Kompensator so lange, bis dieser Schatten von einer scharfen Linie begrenzt erscheint, die die Grenzlinie der totalen Reflexion ist. Durch Drehen der Mikrometerschraube bringt man die den hellen und abgeschatteten Teil des Gesichtsfeldes trennende scharfe Linie zur Deckung mit dem nächst niedrigen ganzen Teilstrich der Skala und kann dann an der Skala und Mikrometerschraube den Winkel auf $\frac{1}{100}^\circ$ genau ablesen. Einer Tabelle entnimmt man die dem Winkel entsprechenden Eiweißprocente. Da der Brechungsindex einer Lösung temperaturabhängig ist, muß eine bestimmte Temperatur, z. B. 20° , bei der Messung eingehalten werden. Zu diesem Zweck hat die Technik außerordentlich genau arbeitende Thermostaten entwickelt. So hält der Ultrathermostat nach HÖPPLER die Temperatur auf wenige Hundertstel Grad genau. Vor Gebrauch ist das Refraktometer zu justieren, d. h. beim Eintauchen in destilliertes Wasser von $17,5^\circ$ muß die Grenzlinie der totalen Reflexion genau beim Skalenteil 15 liegen. Dem Refraktometer ist eine Serie Prismen beigegeben, die jeweils einem ganz bestimmten Meßbereich zugeordnet sind.

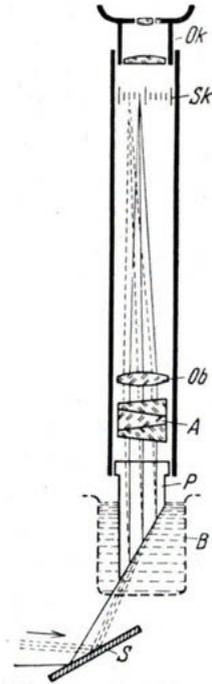


Abb. 10. Zeiß-Eintauchrefraktometer. *Ok* = Okular, *Sk* = Skala, *Ob* = Objektiv, *A* = Kompensator, *P* = Prisma, *B* = Becherglas, *S* = Spiegel

5. Spektroskopie

Der Mediziner bedient sich der Spektroskopie zum Nachweis von Blut im Harn, in seröser Flüssigkeit, im Magensaft und Fäzes, ferner zum Nachweis von Blut- und Gallenfarbstoff und deren Oxydations-, Reduktions- und Abbauprodukten. Es sind eine Reihe sehr schöner, exakt arbeitender und mit vielen Schikanen ausgestattete Spektroskope und Spektrographen gebaut worden. Dem Mediziner genügt aber meist schon das kleine, kaum handgroße Handspektroskop, an dessen schematischem Schnitt das Prinzip des Spektroskopes erläutert werden soll. Das Licht tritt durch einen schmalen Spalt ein, geht durch eine Sammellinse, wo es in ein Bündel paralleler Strahlen verwandelt wird, und gelangt durch ein Aggregat von Prismen in das Auge. Das Prisma hat bekanntlich die Eigenschaft, das Licht aus seiner Richtung abzulenken, und zwar je nach seiner Wellenlänge mehr oder weniger stark. Die bekannte Erscheinung, daß weißes Licht, das durch ein Prisma geht, in ein farbiges Band, das Spektrum, zerlegt wird, rührt daher, daß weißes Licht im sichtbaren Gebiet Wellenlängen von $400\text{--}800\ \mu$ hat. Das kurzwellige (violette) Licht wird am stärksten abgelenkt, das langwellige (rote) Licht am wenigsten, wodurch das von Violett über Blau, Grün, Gelb zum Rot spielende Spektrum ent-

steht. Das im ganzen aus seiner Eintrittsrichtung in das Prisma abgelenkte Spektrum wird durch weitere Prismen wieder gerade gerichtet. Die zur Messung der Wellenlängen benötigte Wellenlängenteilung ist in einem kleinen, seitlich angesetzten Röhrchen angebracht, und das Bild der Wellenlängenteilung wird mittels eines schwenkbaren Prismas in das Bild des Spektrums hineinprojiziert. Zur Justierung der Wellenlängenteilung hat diese einen besonders hervorgehobenen Strich an der Stelle, die der gelben Natriumlinie zugeordnet ist. Man hält nun das Spektroskop vor eine Natriumflamme und stellt die Skala so ein, daß der hervorgehobene Strich bei $489\text{ m}\mu$ genau über die gelbe Natriumlinie im Spektrum zu liegen kommt. Richtet man nun das am besten in ein Stativ eingespannte Handspektroskop gegen eine Lichtquelle und schiebt zwischen

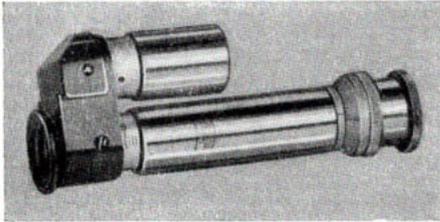


Abb. 11. Handspektroskop nach ZEISS

beide noch eine Kuvette mit verdünntem Blut, so beobachtet man an ganz bestimmten Stellen des Spektrums mehr oder weniger breite, scharfe oder verwaschene dunkle Banden. So zeigt z. B. Oxyhämoglobin zwei Absorptionstreifen: bei $587\text{--}568\text{ m}\mu$ mit Maximum bei $578\text{ m}\mu$ und bei $552\text{--}527\text{ m}\mu$ mit Maximum bei $542\text{ m}\mu$.

Oxyhämoglobin, Met-Hb, CO-Hb, Hämatin, Hämochromogen, Porphyrin, Bilirubin, Urobilin, *Pentdyopent* — alle besitzen ein ganz spezifisches Absorptionsspektrum.

Sehr praktisch für die Beurteilung von Absorptionsspektren ist es, wenn das Spektroskop zwei übereinanderliegende Spalte hat und damit zwei eng übereinanderliegende Spektren entstehen. Man kann dann statt einer Kuvette zwei Kuvetten oder Reagenzgläser vor das Spektroskop stellen, die z. B. die zu untersuchende Lösung und eine Vergleichslösung enthalten; ein Prisma projiziert das durch beide Lösungen durchgegangene Licht je auf einen der beiden Spalte, und man kann nun die Absorptionsspektren beider Lösungen unmittelbar vergleichen.

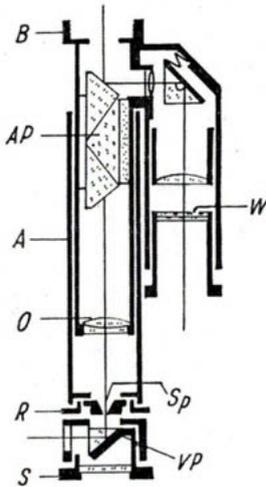


Abb. 12. Schnitt durch ein Handspektroskop nach BROWNING mit Wellenlängenteilung, mit symmetrisch verstellbarem Spalt *Sp*, achromatischer Lupe *O*, Amiciprisma *AP* und dem seitlich angeordneten Wellenlängenrohr *W*, dessen Spiegelprisma für die Justierung der Wellenlängenteilung zum Spektrum neigbar gemacht worden ist

6. Ultrathermostat

(nach HÖPPLER)

Im klinischen und chemischen Laboratorium ergeben sich eine ganze Reihe von Untersuchungen, die nur bei absoluter Temperaturkonstanz durchgeführt werden können. Hier seien z. B. viskosimetrische Untersuchungen am Blutserum mit der Kugelfallmethode, refraktrometrische Serumuntersuchungen, bakterielle und kulturelle Untersuchungen vor allem auch Blutgerinnungsstudien genannt. Alle diese Untersuchungen können zweckmäßig mit dem *Ultrathermostat* nach HÖPPLER (s. Abb. 13) durchgeführt werden, wobei die zu temperierenden Apparate oder Gegenstände direkt in den Thermostaten eingebracht werden oder mittels Gummischläuchen die Verbindung mit den auf Temperaturkonstanz zu haltenden Apparaten hergestellt wird.

Dieses Gerät hat eine Temperaturkonstanz von $\pm 0,005^\circ$ für alle angeschlossenen Apparate und eingestellten Gegenstände. Es leuchtet ein, daß die Exaktheit zahlreicher Untersuchungsmethoden durch die Benutzung eines derartigen Ultrathermostaten wesentlich erhöht wird, ein Gerät, das sich auch bisher auf breiter Basis außerordentlich bewährt hat. Die möglichen Arbeitstemperaturen bewegen sich im Bereich von -60° bis $+250^\circ$ Celsius maximal, bei lediglich verschiedenen Modellkonstruktionen. Für klinische Zwecke ist die Ausführung NB wohl die geeignetste, einfach zu handhaben und außerordentlich vielseitig anwendbar.

7. Kalorimetrie

Von den zahlreichen kalorimetrischen Untersuchungsmethoden interessieren im klinischen Laboratorium vor allem die „kalorimetrische Bombe“, in der hauptsächlich der in Kalorien auszudrückende Brennwert (= Nährwert) von Nahrungstoffen gemessen wird.

In der kalorimetrischen Bombe, die in der Regel aus einem starkwandigen V 2 A-Metallzylinder besteht, erfolgt die Verbrennung der zur Untersuchung kommenden Substanz unter erhöhtem Sauerstoffdruck. Eine heute sehr gebräuchliche Form, die sog. Langbeinsche Bombe, zeigt die Abb. 14. In dem Tiegel befindet sich die zu einer Tablette komprimierte Untersuchungssubstanz, deren Zündung auf elektrischem Wege durch Erhitzen eines dünnen, durch die Untersuchungstablette hindurchgeleiteten Drahtes erfolgt.

Zur Messung der bei der Verbrennung in der Bombe freiwerdenden Verbrennungswärme wird meist ein großes, mit Wasser gefülltes und von einem Wassermantel umgebenes Kalorimeter verwendet.

8. Filtration, Ultrafiltration, Dialyse und Elektrodialyse

Die *Filtration* gehört zu den häufigsten Methoden der Phasentrennung bis herab zu einer Teilchengröße von etwa 1μ . Als Filtermaterial werden meist Papierfilter, Asbest- oder Porzellanfilter benutzt. Das Ziel der *Ultrafiltration* ist es, kolloid gelöste Stoffe vom Dispersionsmittel zu trennen, das evtl. molekular gelöste enthält. Als Filtermaterial kommen Pergament- oder Kollodiummembranen und vor allem die Cellophanfilter (Membranfilter, Cellafilter und Ultrafeinfilter) mit ge-

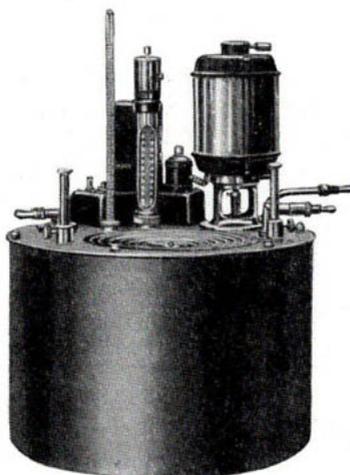


Abb. 13. Ultrathermostat nach HÖPPLER

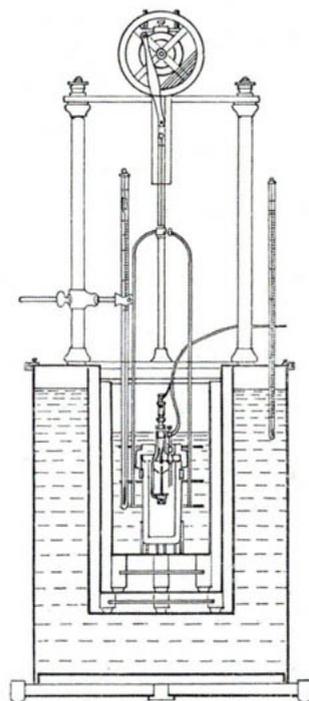


Abb. 14. Kalorimeter mit Langbeinscher Verbrennungsbombe

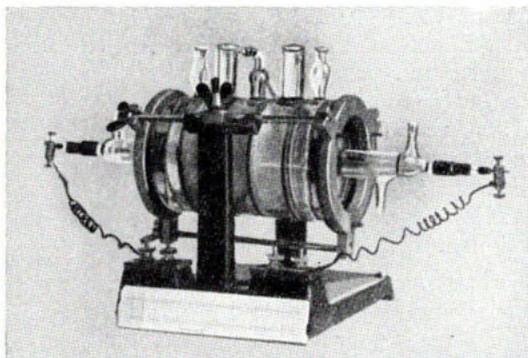


Abb. 15. Uni-Dialysator nach MANEGOLD

eichter Porengröße in Frage. Zur praktischen Durchführung dienen zahlreiche einfache Geräte z. B. nach OSTWALD, GIEMSA, ZSIGMONDY u. a.

Die sog. *Dialyse* ist ein Verfahren zur gruppenweisen Trennung gelöster Stoffe von verschiedenen Dispersitätsgrad. Meist werden sog. Dialysatoren mit künstlichen Dialysiermembranen benutzt. Die Teilchengröße der dispersen Phase, die Dialysetemperatur sowie das Konzentrationsgefälle zwischen Innen- und Außenflüssigkeit bestimmen neben der Porengröße der Membran und

dem evtl. angewandten Druck die Geschwindigkeit des Dialysierprozesses. Bei der sog. *Elektrodialyse* wird der Stofftransport membrandurchgängiger Elektrolyte durch Anlegung eines elektrischen Potentialgefälles beschleunigt. Je nach der Wahl der Membran kann es zu Anionen- oder Kationenstauungen in der Innenkammer mit meist leichter Säuerung oder Alkalisierung kommen. Zahlreiche Modelle sind im Umlauf z. B. von PAULI, BECHOLD u. a. Am geeignetsten erscheint uns die sog. Uni-Apparatur nach MANEGOLD (s. Abb. 15) durch ihren vielseitigen Verwendungszweck für Osmose, Diffusion, Dialyse und Elektrodialyse. Durch die Auswahl von geeigneten Membranen von definierter Porengröße gewinnt die Elektrodialyse an Exaktheit. Der Dialysierprozeß in der Innenkammer wird durch p_H - und Leitfähigkeitsmessungen kontrolliert.

9. Elektrophoreseuntersuchungen

a) Makro- und Mikrogeräte

Die elektrophoretischen Untersuchungsmethoden haben in den letzten Jahren eine erhebliche Bedeutung erlangt und wesentlich dazu beigetragen, unsere Kenntnisse über die Eiweißstoffe, besonders im Blutplasma, zu vertiefen. Das methodische Prinzip ist, die Eiweißkörper durch ihre Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld zu charakterisieren und zu differenzieren und diese Wanderungsgeschwindigkeit durch Änderung des Brechungsindex mit einem geistvollen optischen Verfahren zu registrieren. Wir müssen uns aber darüber im klaren sein, daß auch damit noch nicht der Stein der Weisen in der Eiweißchemie gefunden worden ist, sondern nur eine andere Bestimmungsmethode, die fraglos unsere Erkenntnis sehr förderte. Ferner muß man sich im klaren sein, daß die elektrophoretisch definierten Eiweißanteile chemisch in keiner Weise reine Produkte sind, sondern oft sehr heterogene Zusammensetzung haben und vielleicht in gewisser Weise nur in ihrer biologischen Funktion definiert sind. Man muß in jedem Falle streng zwischen einer chemischen Bausteinanalyse und einer physikalischen Strukturanalyse der Eiweißkörper unterscheiden.

Rein technisch haben sich bisher im wesentlichen drei Verfahren durchgesetzt; diese sind auch weitgehend entwickelt. Einmal ist es die Makroelektrophorese, ferner die Mikroelektrophorese und die Papierchromatographie.

Bei der *Makroelektrophorese* wird meist der Konzentrationsgradient durch das Schlierenverfahren ermittelt und daraus die einzelnen Fraktionen errechnet.

Bei der *Mikroelektrophorese* wird die Konzentration direkt durch ein interferometrisches Verfahren mit weißem Licht erfaßt, eine Methode, die etwa zwanzigmal

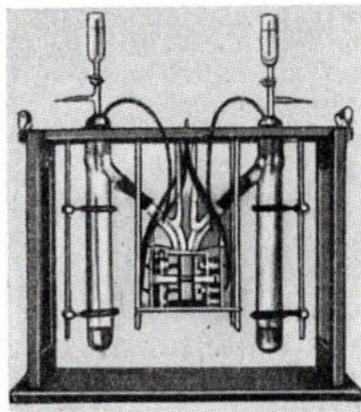


Abb. 16. Makroelektrophoresegerät nach TISELIUS (im Grundprinzip ohne die optischen Registriervorrichtungen)

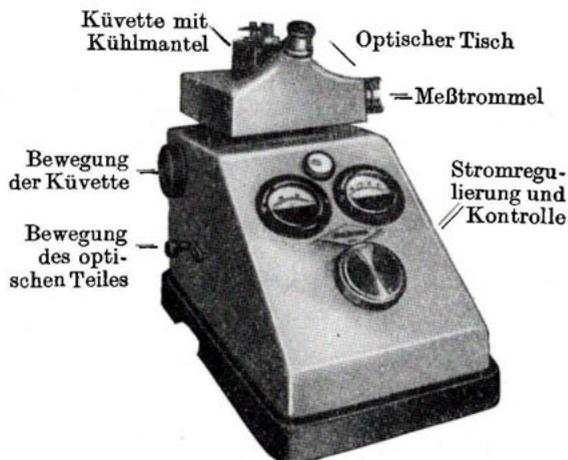


Abb. 17. Mikroelektrophoresegerät nach ANTWEILER

empfindlicher sein soll, so daß man sich bei den mikroelektrophoretischen Bestimmungen mit Mengen von 0,05 bis 0,1 ccm Serum bzw. Plasma begnügen kann. Ein Beobachter kann mit dem *Mikroelektrophoresegerät* nach ANTWEILER etwa sieben Analysen je Tag durchführen. Die praktische Arbeit selbst ist relativ schnell zu erlernen und einfach. Ein weiteres gutes *Mikroelektrophoresegerät* liefert Kern & Co. A.-G., Aarau (Schweiz).

b) Papierchromatographie

Prinzip: Der mit Pufferlösung befeuchtete Filtrierpapierstreifen (in der Apparatur nach CREMER und TISELIUS, Biochem. Z. 320, 241, 1950. Lieferant: Firma Dr. Leiß KG., Freiburg [Breisgau], Schubertstraße 4), auf den etwa nur 0,03 bis 0,04 ccm Eiweißlösung, d. h. also 2–3 mg Protein gegeben wurden, wird zwischen zwei dünne Glasplatten gelegt und in eine mit Chlorbenzol gefüllte Glaswanne gegeben. Die beiden Enden des Streifens stehen mit der die Kohleelektroden umgebenden Pufferlösung in Verbindung. Hierauf erfolgt zwölf Stunden Elektrophorese bei Zimmertemperatur. Das Ei-

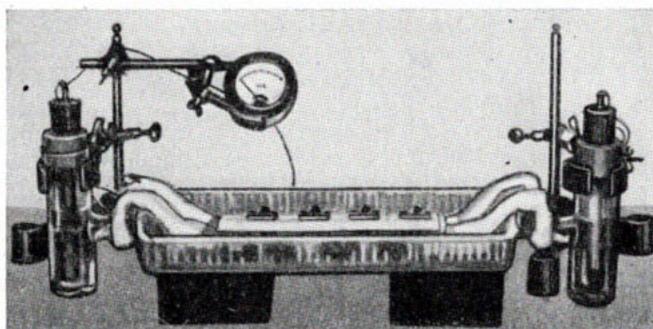


Abb. 18. Apparatur zur Papierelektrophorese nach CREMER und TISELIUS

weiß wird im Filtrierpapier gespült und mit Bromphenolblau gefärbt. Auf diese Weise erhält man ein mehr qualitatives Ergebnis, das jedoch bereits über die Anzahl der Fraktionen des untersuchten Proteingemisches und ihr ungefähres Mengenverhältnis gewisse Schlüsse erlaubt. Zur genauen quantitativen Bestimmung wird das Papier senkrecht zur Stromrichtung in Streifen von 5 mm Breite geschnitten. Der Farbstoff Bromphenolblau kann extrahiert und seine Menge kolorimetrisch bestimmt werden. Wenn man auf der Ordinate die Extinktionswerte und auf der Abszisse die zurückgelegte Strecke in mm aufträgt, erhält man eine Kurve, die weitgehend dem bekannten Elektrophoresediagramm entspricht. Aus dieser Kurve kann die Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine im Filtrierpapier berechnet werden, da die während des Versuches konstant bleibende Feldstärke meßbar ist. Das ganze Verfahren ist relativ einfach und gestattet auch im kleineren Laboratorium ohne großen Kostenaufwand eine Differentialanalyse von Eiweißkörpern. Empfehlenswert ist auch das *Elektrophor*-Gerät von HEUMANN, Düsseldorf-Lohhausen, sowie *Elphor H* (Dr. BENDER und Dr. HOBEIN, München).

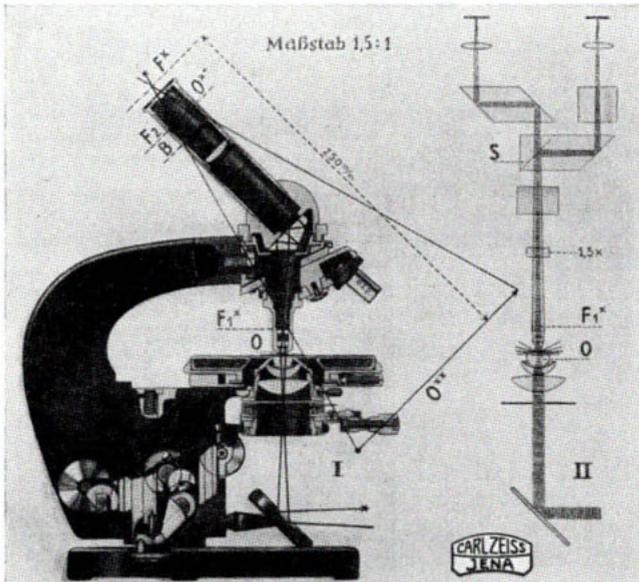


Abb. 19. Das Mikroskop

10. Das Mikroskop

Das Mikroskop ist aus einem modernen Laboratorium nicht mehr hinwegzudenken. Die einfachste Form der Vergrößerung kleiner Gegenstände ist bekanntlich die Lupe. Das

a) zusammengesetzte Mikroskop

besitzt demgegenüber zwei besonders aufeinander abgestellte Linsensysteme.

Ganz allgemein besitzt das Mikroskop einen optischen Teil, der die Aufgabe der Vergrößerung hat, und 2. einen mechanischen Teil, der

möglichst optimal eine richtige Einstellung und volle Ausnutzung des optischen Teiles bewirken soll.

Zu dem *mechanischen Teil* gehört das Stativ mit Fuß, Säule, Tubus, Objektisch, Beleuchtungseinrichtung mit Scheiben, Zylinder und Irisblende. Es ist einleuchtend, daß gerade die mechanischen Teile auch mit äußerster Präzision angefertigt sein müssen, um alle optischen Einrichtungen voll nutzbar zu machen. Die Betrachtung kann je nach dem Objekt im durchfallenden oder auffallenden Licht oder im sog. Dunkelfeld durchgeführt werden.

Zu dem *optischen Teil* gehören vor allem die *Objektive* und die *Okulare*. Die wichtigste Eigenschaft eines Objektivs ist nicht die Vergrößerung, sondern das strukturelle Auflösungs- und Zeichnungsvermögen, so daß ein scharfes und saumfreies Bild entsteht. Hierzu werden entweder Trockensysteme oder Immersionssysteme benutzt.

Bei den Trockensystemen kennen wir die sog. Achromate, durch deren Korrektur zwei Spektralfarben auf die gleiche Brennweite gebracht werden, zweitens die Fluoritsysteme besonders bei Dunkelfeldbetrachtung und drittens die Apochromate, die drei Farben des Spektrums in einem Punkt vereinigen. Gegenüber den Trockensystemen werden die Immersionsysteme besonders in der Hämatologie laufend benutzt unter Anwendung von Zedernöl oder Immersöl. Hierbei haben das Deckglas, die Immersionsflüssigkeit und die Frontlinse den gleichen Brechungs-

exponenten. Von den Okularen werden am meisten die HUYGHENS-Okulare benutzt, die aus zwei Linsen bestehen. Die obere Linse, d. h. die Augenlinse, wirkt hier als Lupe und die untere als Kollektiv, d. h. sie konvergiert die vom Objekt kommenden Strahlen. Beim RAMSDEN-Okular wirken beide Linsen als Lupen. Daneben gibt es noch Kompensationsokulare, sowie periplanatische (besonders für Mikrophotographie), aplanatische, orthoskopische, periskopische u. a. Modelle. Der Strahlengang und der schematische Aufbau eines modernen Mikroskopes ist in Abb. 19 dargestellt.

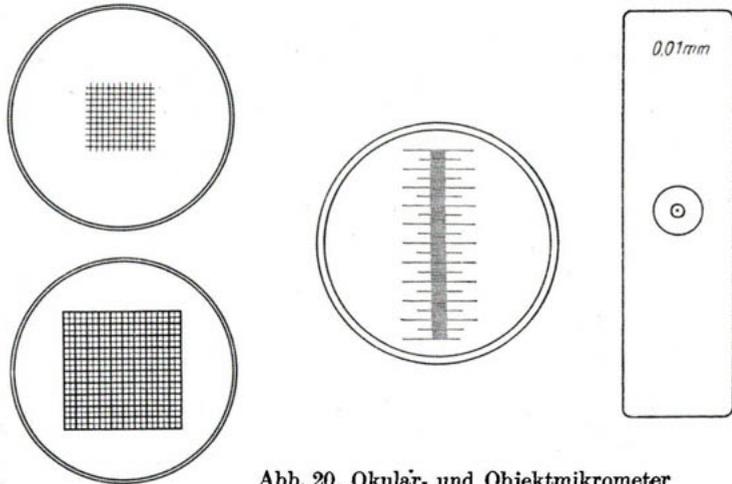


Abb. 20. Okular- und Objektmikrometer

Okularnetzmikrometer zur Zellzählung in einem Trockenpräparat

Objektmikrometer (1 mm in 100 Teile geteilt) zur genauen mikroskopischen Messung der Objektgröße

exponenten. Von den Okularen werden am meisten die HUYGHENS-Okulare benutzt, die aus zwei Linsen bestehen. Die obere Linse, d. h. die Augenlinse, wirkt hier als Lupe und die untere als Kollektiv, d. h. sie konvergiert die vom Objekt kommenden Strahlen. Beim RAMSDEN-Okular wirken beide Linsen als Lupen. Daneben gibt es noch Kompensationsokulare, sowie periplanatische (besonders für Mikrophotographie), aplanatische, orthoskopische, periskopische u. a. Modelle. Der Strahlengang und der schematische Aufbau eines modernen Mikroskopes ist in Abb. 19 dargestellt.

b) Dunkelfeldmikroskopie

Bei der Dunkelfeldbeleuchtung tritt an Stelle des Abbéschen Beleuchtungsapparates der sog. Dunkelfeldkondensator mit seiner hohen numerischen Apertur z. B. in Form des Kardioitkondensators von Zeiß. Bei der Dunkelfeldbetrachtung werden bekanntlich alle zentralen Strahlen des Gesichtsfeldes ausgeschaltet und nur die Randstrahlen zur Beleuchtung des Präparates benutzt.

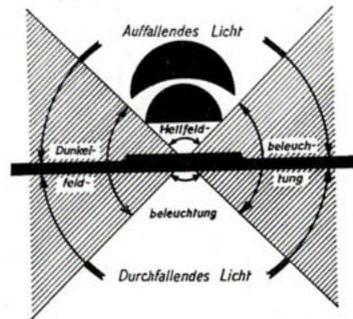


Abb. 21. Schematische Darstellung der verschiedenen Beleuchtungsarten beim Mikroskop nach MICHEL

c) Polarisationsmikroskopie

In klinischen Laboratorien ist die Untersuchung auf doppelbrechende Eigenschaften, wie z. B. bei den Lipoidzylindern und bei Nephrosen, von wesentlicher Bedeutung. Hierzu wird polarisiertes Licht dadurch erzeugt, daß man am Okular einen sog. Analysator einlegt und unter dem Objektisch in den Blendenträger des Kon-

densors einen Polarisator einhängt. Auf diese Weise gelingt es leicht, durch Drehung des Okulars während der Beobachtung doppelbrechende Substanzen zu erkennen.

d) Ultraviolettmikroskopie

Das Prinzip der Ultraviolettmikroskopie liegt darin, daß man das kurzwellige Ultraviolettlicht benutzt, um ein besseres Auflösungsvermögen zu erhalten. Da aber das Auge diese Strahlen nicht mehr in vollem Umfange erkennen kann, müssen die entsprechenden Strukturen auf dem Umwege einer Mikrophotographie dargestellt werden. Diese Untersuchungsmethode hat gleichfalls erhebliche Forschungsergebnisse gezeitigt, besonders in Form der sog. Ultraviolettabsorptionsspektrographie. Diese Methode gestattet z. B., den Nukleinsäuregehalt oder Hämoglobingehalt der einzelnen Blutzelle genau zu messen.

e) Phasenkontrastmikroskopie

Das Phasenkontrastverfahren ist von ZERNICKE entwickelt worden und beruht auf folgenden Tatsachen:

Es ist bekannt, daß in der normalen Mikroskopie Objekte teils von großer

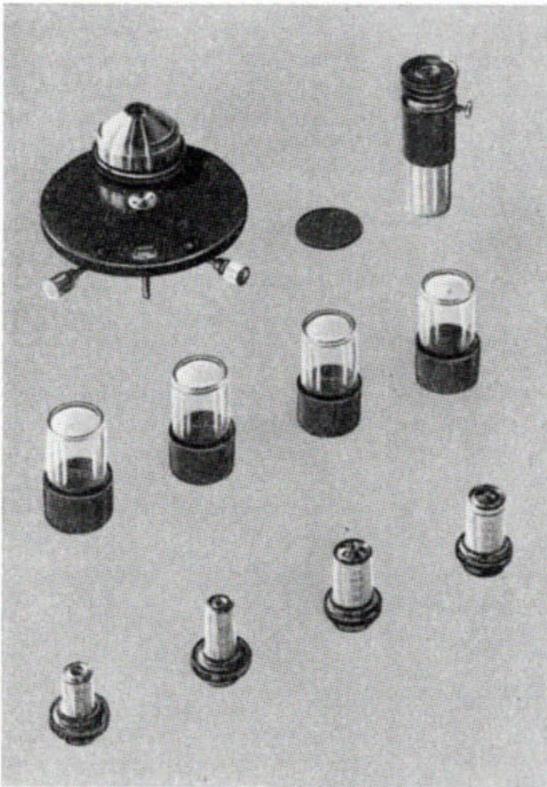


Abb. 22. Phasenkontrasteinrichtung zur Verwendung an einem normalen Mikroskop, bestehend aus dem Phasenkontrast-Kondensator, 4-Phasen-Spezialobjektiven, einem Gelb-Grün-Filter und einem Hilfsmikroskop zur exakten Einstellung

Lichtdurchlässigkeit und teils von sehr geringer Lichtdurchlässigkeit und damit starker Lichtabsorption miteinander abwechseln und auf diese Weise kontrastreich abgebildet werden. Andererseits gibt es Präparate, die trotz verschiedener Dicke und verschiedener optischer Dichte eine praktisch überall gleichmäßige Lichtdurchlässigkeit besitzen, so daß deren Abbild ausgesprochen kontrastarm ist. Physikalisch gesehen besteht der Unterschied darin, daß bei kontrastreichen Objekten die Amplitude, nicht aber die Phase der einfallenden Lichtwellen verändert wird, während bei kontrastarmen Präparaten nur die Phase, nicht aber die Amplitude verändert wird. Phasenveränderungen sind nicht sichtbar, während Amplitudenänderungen die Lichtintensität ändern. Es wird daher zwischen Amplitudenpräparaten und Phasenpräparaten unterschieden, die bei der praktischen Mikroskopie naturgemäß immer kombiniert mehr oder weniger nebeneinander auftreten.

Entsprechend den Abbéschen Vorstellungen vom Abbildungs-

vorgang wirkt das Objekt als Beugungsgitter und führt durch die begrenzte Lichtquelle zu einem Beugungsspektrum. Die Abbildung eines Objektes ist also letzten Endes eine Interferenzerscheinung. Bei der Abbildung eines Amplitudengitters wird die Amplitude des Lichtes an bestimmten Stellen des Präparates verändert, und zwar meist verkleinert. Dies führt dazu, daß auch bei der Interferenz in der Bildebene verkleinerte Amplituden zusammentreffen, naturgemäß beim Zusammenwirken kleinere Amplituden ergeben und damit auch geringere Lichtintensität in der Abbildung.

Bei der Abbildung eines Phasengitters erfahren demgegenüber die Amplituden keine Änderungen, dafür treten aber Phasenänderungen auf, wobei die Phase des durch die Beugungsabbildung gehenden Lichtes gegen die Phase des durch direkte Abbildung gehenden Lichtstrahles verschoben erscheint. Der Kunstgriff, der dem Phasenkontrastverfahren zugrunde liegt, besteht nun darin, diese Phasenverschiebung wieder rückgängig zu machen und so ein Beugungsspektrum zu erzeugen, das hinsichtlich Phase und Amplitude mit dem Beugungsspektrum eines Amplitudenpräparates übereinstimmt. Auf diese Weise wird die entsprechende Abbildung in der Bildebene erzeugt, die eine kontrastreiche Darstellung der Struktur des Phasengitters bzw. des Phasenobjektes ergibt.

Für die praktische Durchführung wird am Ort des Beugungsspektrums im Objekt ein sog. Phasenplättchen angebracht, welches das Licht des direkten Abbilds der Lichtquelle gegen das durch die Beugungsbilder gehende Licht um $90^\circ = \frac{1}{4}$ Wellenlänge in der Phase verschiebt. Erforderlich ist aber, daß die entstehende Abbildung der als Lichtquelle wirkenden Kondensorblende genau mit dem Phasenplättchen übereinstimmt. Die Firma Zeiß hat hierzu den sog. Phasenkondensator entwickelt, wobei auf einer Ringscheibe die entsprechenden Kondensorblenden angebracht sind, die zu den jeweils benutzten Objektiven passen (s. Abb. 22). Neuerdings liefert Leitz-Wetzlar einen ausgezeichneten dynamischen Phasenkondensator.

Praktisch-klinisch hat sich die Phasenkontrastuntersuchung, die durch eine einfache Zusatzeinrichtung mit jedem Mikroskop durchführbar ist, vor allem in der Hämatologie und bei Organpunktaten bewährt, denn man braucht hierbei die Blutzellen nicht mehr als tote, gefärbte Elemente zu betrachten, sondern kann sie lebendig und ungefärbt beurteilen und so bestimmte Kern- und Plasmastrukturen wesentlich besser erkennen. Sehr deutlich werden vor allem die Nukleolen und Granula dargestellt. Ohne Zweifel besitzt diese Untersuchungsmethode noch eine große Zukunft für die gesamte Zytologie.

f) Fluoreszenzmikroskopie

Allgemeines: In der medizinisch-biologischen Forschung und Praxis hat die Fluoreszenzmikroskopie in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Bedeutung erlangt.

Prinzip: Wenn ein Körper von Lichtstrahlen getroffen zum Eigenstrahler wird, so bezeichnet man dies als Photolumineszenz. Wenn die erregte Strahlung nur so lange anhält wie das Erregerlicht einwirkt, so bezeichnet man dieses Phänomen der Eigenstrahlung als Fluoreszenz. Sollte die Eigenstrahlung darüber hinaus länger anhalten, so sprechen wir von Phosphoreszenz. Bekanntlich bestehen zwischen der Wellenlänge des Erregerlichtes und der Wellenlänge der ausgestrahlten Fluoreszenz nach der Stokesschen Regel insofern gesetzmäßige Beziehungen, als das Erregerlicht im allgemeinen immer kurzwelliger ist als das Fluoreszenzlicht.

Wenn man im Fluoreszenzmikroskop ein nicht fluoreszierendes Präparat beobachtet, so erscheint das Gesichtsfeld völlig dunkel. Sind jedoch fluoreszenzfähige Körper vorhanden, so werden sie durch die Bestrahlung mit dem möglichst kurz-

welligen Erregerlicht fluoreszierend, d. h. leuchten mit entsprechender Farbe auf. Es ist nur zu beachten, daß ein physikalisch zweckmäßiges Erregerlicht erzeugt wird, um eine möglichst starke Fluoreszenz zu erzielen. Hierzu benutzt man als sog. Absorptions- oder Sperrfilter für das Erregerlicht am zweckmäßigsten z. B. 1 mm dicke Orangeglasscheiben (für Blaulichtfluoreszenz-Mikroskopie) oder eine Küvette mit Kupfersulfat.

Das Prinzip des Aufbaus eines derartigen Fluoreszenzmikroskopes zeigt schematisch Abb. 23.

Praktisch klinische Bedeutung hat die Fluoreszenzmikroskopie in erster Linie zum Nachweis der Tuberkelbazillen erlangt, die durch bestimmte Farbstoffe fluorochromiert werden. Ferner gelingt vielfach der Nachweis von Bakteriensporen, Trypanosomen und evtl. Viruskörperchen wesentlich leichter.

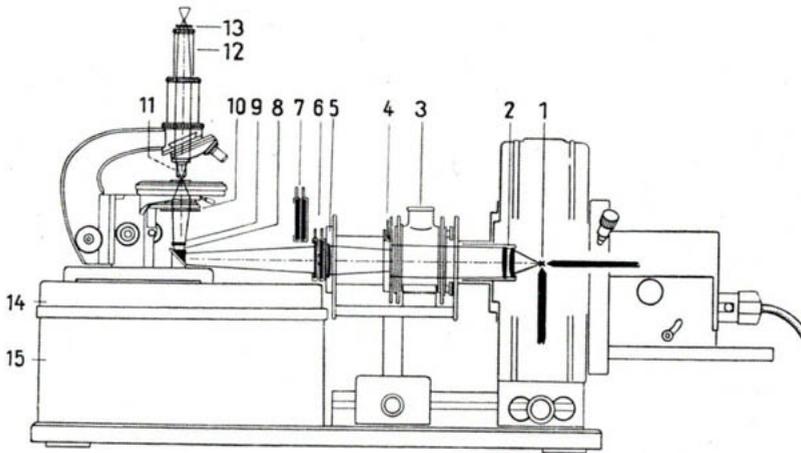


Abb. 23. Fluoreszenzmikroskop (schemat. nach Zeiß).

Einzelteile: 1 Bogenlampe, 2 zweilinsiges Hinterglied des Quarzkollektors, 3 Kupfersulfatküvette, 4 Irisblende, 5 Vorderglied des Quarzkollektors, 6, 7 zwei Uvet-Filter zur Absorption des sichtbaren Lichtes für Ultraviolett-Fluoreszenzmikroskopie, zwei Blaulichtfilter für Blaulicht-Fluoreszenzmikroskopie, 8 Quarzprisma an Stelle des Spiegels, 9 Uranglas zum Zentrieren des Strahlenganges, 10 Quarzkondensator, 11 Objektiv, 12 Okular, 13 Okularsperrfilter, 14 Fußplatte, 15 Holzkasten

g) Elektronenmikroskopie

Mit Lichtmikroskopen kann man auch im günstigsten Falle nur Objekte abbilden, bei denen der Abstand zwischen zwei Punkten mindestens eine halbe Lichtwellenlänge beträgt, d. h. also etwa 0,0002 mm. Bei der Elektronenmikroskopie werden daher an Stelle der Lichtwellen schnellfliegende Elektronen verwandt, die in optischen Strahlengängen durch sog. Elektronenlinsen laufen. Es gelingt auf diese Weise, Teilchen von wenigen Millionstel Millimeter Größe abzubilden. Wegen der Absorption von Elektronenstrahlen durch Luft muß bei der Elektronenmikroskopie ein gutes Vakuum durch Vakuumpumpen geschaffen werden. Hinzu kommt, daß Gleichspannungen von etwa 50000 Volt benötigt werden, so daß die Apparatur auch heute noch einen erheblichen Aufwand bedeutet und daher nur wenigen Forschungsinstituten vorbehalten bleibt (Einzelheiten siehe bei von Borries: Die Übermikroskopie, Saenger, Berlin, 1949).

II. Untersuchung des Harnes

A. Allgemeine Vorbemerkungen

a) **Menge:** *Unter normalen Bedingungen* werden in 24 Stunden im Durchschnitt etwa 1500 ccm Harn von den Nieren ausgeschieden, bei Männern etwas mehr als bei Frauen, wobei die physiologischen Grenzwerte je nach Außentemperatur, Arbeitsleistung, Schweißproduktion, Nahrungsart, Trinkmenge u. a. zwischen 500–3000 ccm schwanken können.

Unter pathologischen Bedingungen kann es u. U. zu völligem Fehlen der Harnsekretion = **Anurie** kommen, z. B. bei schwerer Nephritis, Nierensteinkoliken, Quecksilber- und Oxalsäurevergiftungen sowie bei postoperativen Zuständen.

Als **Oligurie** bezeichnet man eine Verminderung der Harnmenge, z. B. bei akuten fieberhaften Infekten, profusen Schweißen, Durchfällen, Nierenerkrankungen, Entwicklung von Ergüssen, Transsudaten und Ödemen, besonders bei Herzinsuffizienz sowie bei Prostataerkrankungen.

Demgegenüber sprechen wir bei einer pathologischen Vermehrung der Harnsekretion von einer **Polyurie**, die vor allem beim Diabetes mellitus und beim Diabetes insipidus vorkommt und mit einer entsprechenden Polydipsie gepaart ist. Auch beobachtet man eine Polyurie bei chronischen Schrumpfnieren und Nierenbecken-erkrankungen, bei Ausschwemmung von Ödemen und Ergüssen sowie nach dem Fieberabfall als sog. *postinfektiöse Polyurie*. Nach epileptischen, asthmatischen und Migräneanfällen finden wir oft eine *Urina spastica*, d. h. eine anfallsweise auftretende Polyurie mit klarem Harn bei niedrigem spezifischem Gewicht. Bei einer *intermittierenden Polyurie* denke man stets auch an eine evtl. Hydronephrose.

Unter **Pollakisurie** verstehen wir eine gehäufte Harnausscheidung in kurzen Intervallen, wobei nicht unbedingt die Menge der Gesamtausscheidung erhöht zu sein braucht. Bei Pyelitis, Zystitis und Prostatahypertrophie sowie funktionellen Reizzuständen wird oft Pollakisurie beobachtet, während das Urinlassen mit langen Pausen, z. B. bei Tabes, Myelitis und multipler Sklerose, als **Oligakisurie** bezeichnet wird.

Unter **Dysurie** verstehen wir ein erschwertes Harnlassen, das meist mechanische Ursachen hat (z. B. Steine, Fremdkörper, Prostatahypertrophie, Tumoren, Strikturen und Phimosen), gelegentlich aber auch nur auf rein funktionell-nervösem Boden entstehen kann.

Schließlich verstehen wir unter **Nykturie** ein Ausscheiden der Hauptharnmenge während der Nacht. Diese Nykturie wird zugleich als ein wichtiges Frühsymptom bei einer beginnenden Kreislaufdekompensation beobachtet, während das Nachtharnen nach großen abendlichen Flüssigkeitsaufnahmen in den physiologischen Bereich gehört.

b) **Farbe:** Der *normale Harn* ist blaßgelb bis rotbraun gefärbt, je nach dem Gehalt an dem gelben Urochrom oder dem rötlichen Uroerythrin sowie dem Urobilin bzw. Urobilinogen mit geringer grünlicher bis bläulicher Fluoreszenz. Durch Oxydation der Chromogene dunkelt der Harn bei längerem Stehen nach. Im allgemeinen bezeichnet man die dunkel gefärbten, konzentrierten Harne als „hochgestellt“ im Gegensatz zu den hellen, wenig konzentrierten Harnen.

Unter pathologischen Bedingungen kann der Harn sehr hell, blaß oder „strohgelb“ sein, offenbar infolge mangelnder Chromogenoxydation, was besonders bei chronischer Schrumpfnierne beobachtet wird. Ferner findet sich ein blasser Harn bei spastischen Zuständen, manchmal in der Rekonvaleszenz und bei herabgesetztem Eiweißumsatz. Ferner ist der Harn bei gewissen Anämien, bei Diabetes insipidus (niedriges spezifisches Gewicht!) und bei Diabetes mellitus (hohes spezifisches Gewicht!) oft sehr blaß. Auffällige Verfärbungen des Harnes kommen dadurch zustande, daß unter krankhaften Bedingungen im Körper selbst entsprechende Farbstoffe entstehen oder aus Nahrungsmitteln oder Medikamenten körperfremde Farbstoffe in den Urin gelangen.

Gelbe bis braune bis burgunderrote Farbtöne finden wir bei den hochgestellten Harnen — z. B. bei Kreislaufschwäche, fieberhaften Erkrankungen, besonders bei Pneumonie sowie bei Gallensteinkoliken — durch einen stärkeren Urobilin- und Uroerythringehalt (Urina flammea der alten Ärzte) sowie mehr rötliche Töne mit Oligurie bei der Porphyrinurie.

Blutrote bis fleischwasserfarbene (hellrosarote) Harnen, die im reflektierten Licht grünlich schimmern, finden sich bei der *Hämaturie* und *Hämoglobinurie*, d. h. bei ausgetretenem Blutfarbstoff. Bei der reinen Hämaturie bestehen meist Trübungen durch suspendierte Blutkörperchen, die sich aber schnell abzentrifugieren lassen. Die *Kälte- und Marschhämoglobinurie*, die nächtliche Hämoglobinurie bei der chronischen hämolytischen Anämie vom Typ Marchiafava (s. a. Hämosiderinurie) sowie die *Myoglobinurie*, z. B. bei der Haffkrankheit, sind die wichtigsten Erscheinungsformen. Alle auftretenden Farbstoffe lassen sich entweder chemisch, photometrisch oder spektroskopisch differenzieren und identifizieren.

Besonders nach dem Gebrauch von bestimmten Arzneien oder Nahrungsmitteln treten mannigfache Harnfärbungen auf, die gelegentlich bei Unkenntnis leicht irreführen können.

Gelbrot bis dunkelrot sind vielfach die Harnen nach einer großen Zahl von Medikamenten, z. B. nach Prontosil rubrum, Antipyrin, Pyramidon, Neotropin u. a., aber gelegentlich auch nach dem Genuß von roten Rüben.

Goldgelb bis gelbrot sind die Harnen nach Einnahme von Anthrachinondrogen wie Rheum, Senna, Frangula, Cascara sagrada und Phenolphthaleinlaxantien, wo besonders nach Alkalizugabe ein deutlicher Umschlag in einen roten Farbton erfolgt. Ähnlich verhält sich auch der Harn nach Santonin-Einnahme.

Gelbgrün bis gelbbraun bis bierbraun sind die Harnen, wenn sie Gallenfarbstoffe bei einem Ikterus enthalten. Hierbei ist der Schaum nach Schüttelung ebenfalls gelb gefärbt! Derartige Farbtöne finden sich auch bei der *Hämoglobinurie* (früher Methämoglobinurie genannt) und bei der seltenen Zystinurie.

Bläuliche oder grünblaue Farben zeigen sich bei Pyocyaneusinfektionen, nach Einnahme von Filix mas oder Methylenblau sowie bei der Indikanurie.

Auffälliges Nachdunkeln des Harnes bei Gegenwart von Luftsauerstoff finden wir bei melaninhaltigem Harn sowie bei der *Alkaptonurie*. Phenole, Salizylderivate, Salol, Kresole, Brenzkatechin, Arbutin u. a. bewirken nach innerlicher und äußerlicher Anwendung ebenfalls ein starkes Nachdunkeln von braungelb bis braunschwarz.

c) **Harnentnahme:** Zur chemischen Untersuchung werden neben qualitativen Einzelproben meist Durchschnittsproben der 24-Stunden-Harnmenge benutzt, um Unterschiede zwischen Morgen- und Abendharn (z. B. beim Diabetiker) auszugleichen. Der zur Untersuchung bestimmte Harn muß in reinen Gefäßen kühl aufbewahrt werden, um fermentative Aufspaltungen und bakterielle Zersetzungen auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Zugabe von 50–60 Tropfen Toluol oder einem Körnchen Thymol wirken

als geeignetes Konservens, jedoch besteht die Gefahr der Täuschung bei den Eiweiß-nachweismethoden (z. B. bei der Hellerschen Probe). Auch das früher zur Konservierung verwandte Chloroform kann fehlerhafterweise Fehlingsche Lösung reduzieren. Durch das Einführen von beiderseitigen Ureterkathetern wird eine getrennte Untersuchung des Harnes von der rechten und der linken Niere ermöglicht.

Eine besondere Form der Harnentnahme, besonders für die Untersuchung des Prostata- und Samenblasenexprimates stellt die sog. „Drei-Gläser-Probe“ dar, wobei der Patient ohne Unterbrechung den Harn in Glas 1 und 2 fließen läßt. Nach Stoppen des Urinstrahles erfolgt jetzt schnell eine Prostata- und Samenblasenmassage, wonach der restliche Harn in ein drittes Glas für die mikroskopische Untersuchung entleert wird. Auf diese Weise finden wir im Glas 1 vor allem die Bestandteile der vorderen Harnröhre und im Glas 3 die Produkte des Prostata- und Samenblasenexprimates. Auf diese Weise gelingen differentialdiagnostische Klärungen von Harnröhren- und Blasenleiden, die am besten mit Morgenharn durchgeführt werden. Bei Frauen empfiehlt es sich zur exakten Untersuchung nur Katheterurin zu verwenden, um Vermischungen mit Scheidensekreten zu vermeiden.

d) **Durchsichtigkeit:** *Normalerweise* ist der frisch gelassene und leicht saure Harn klar. Bei langem Stehen in der Kälte scheidet sich alsbald ein wolkiges Gebilde ab, die sog. *Nubekula*, die eine Ausflockung des Harnschleimes in der Kälte darstellt und mehr oder weniger zu Boden sinkt, nachdem sich auch noch Salzkristallisationen und Epithelien adsorptiv angelagert haben. Der primär klare Harn kann sich also bei Abkühlung aber auch durch Ausfällung von Salzen (Sedimenturie) trüben.

Unter pathologischen Bedingungen kommen Harntrübungen bei neutralem oder alkalischem Harn bei der Phosphaturie und bei der Kalkariurie vor (z. B. bei Neuropathen oder nach Trinken von alkalischen Mineralwässern), sie lösen sich aber nach Essigsäurezugabe sofort. Bei vorhandenen Karbonaten entwickelt sich nach Zugabe von Essigsäure Kohlensäure, bei Zugabe der stärkeren Salzsäure geht auch der oxalsaure Kalk in Lösung. Bei stark sauren Harnen kristallisieren die rötlichen Urate = *Sedimentum lateritium* = Ziegelmehl sediment aus, wobei die rötlichen Harnfarbstoffe mitgerissen werden. In der Wärme und nach Alkalizugabe gehen die Urate wieder in Lösung. Die Trübungen, die durch harnsaure Salze hervorgerufen sind und in der Wärme verschwinden, erscheinen nach dem Abkühlen wieder. Nach M. WEISS verschwindet eine von Harnsäure herrührende Trübung in saurem Harn durch tropfenweise Zugabe von 1%iger Kaliumpermanganatlösung. Bemerk sei, daß die Oxalurie, als eine Form der Sedimenturie, keine Trübung hervorruft.

Zellige Trübungen werden durch suspendierte Erythrozyten, Leukozyten (in saurem Harn mehr weißliches Sediment, im alkalischen Harn mehr schleimige, fadenziehende Brocken) und Epithelien der Harnwege bedingt.

Unter *Hämaturie* verstehen wir eine Beimengung von Erythrozyten, wobei zweckmäßigerweise zwischen einer Makrohämaturie und einer Mikrohämaturie unterschieden wird und der Arzt verpflichtet ist, gewissenhaft der Quelle der Blutung nachzugehen.

Harnfilamente, d. h. kleine Flocken oder Fädchen, führen fast nie zu bemerkenswerten Trübungen und können mikroskopisch identifiziert werden.

Bakterielle Trübungen (Bakteriurie) zeigen schlierige und z. T. wellenartig schimmernde Wolkenbildung und werden weder durch Wärme noch durch chemische Agentien aufgehellt.

Unter *Pyurie* verstehen wir eine Leukozyten- bzw. Eiterbeimengung bei einem meist sauren Harn, die eine schnell sedimentierende, teils flimmerige, teils flockige Trübung bewirkt, ohne sich durch Säurezugabe zu klären. Durch die bereits er-

währte 2- oder 3-Gläser-Probe kann der Krankheitsherd einigermaßen lokalisiert werden. Für die wichtige Diagnostik tuberkulöser Nierenerkrankungen ist die *tuberkulöse Bazillurie* mit der sehr konstanten begleitenden Mikrohämaturie erwähnenswert. Selten ist die sog. *Spermaturie* mit langsamer Sedimentierung. Die Diagnose läßt sich hier leicht mikroskopisch stellen.

Fetttrübungen bei der seltenen *Chylurie* oder *Lipurie* zeigen ein milchig trübes Aussehen und lassen sich durch Alkohol-Äther-Ausschüttelung beweisen.

Trübungen durch Arzneimittel z. B. schwerlösliche Azetylsulfonamide, die besonders im sauren Harn ausfallen, lassen sich ebenfalls leicht mikroskopisch nachweisen.

Zur schnelleren Entscheidung, welche Art von Harntrübung vorliegt, hat sich folgender Prüfungsgang sehr bewährt:

Eine kleine Portion des trüben Harnes wird erhitzt.

Ergebnis:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| I. Beim Erwärmen leicht löslich | = Urate (außer Ammoniumurat) |
| II. Beim Erwärmen unlöslich, dagegen | |
| 1. in Essigsäure löslich | = Phosphate, Karbonate (CO ₂), Ammoniumurat (Harnsäure- niederschlag) |
| 2. in Essigsäure unlöslich, dagegen | |
| a) in Salzsäure löslich | = Kalziumoxalat |
| b) in Salzsäure unlöslich | = Harnsäure |
| 3. in Kalilauge löslich | = Harnsäure |
| 4. in Kalilauge unlöslich | = Eiter oder Blutfarbstoff, wenn roter Niederschlag. |

Wenn durch Erwärmen, Zugabe von Essigsäure oder Lauge keine Klärung eintritt, so wird eine Ätherausschüttelung angeschlossen. Bei Anwesenheit von Fetten (Chylurie) tritt alsbald eine Klärung ein. Andernfalls müssen schließlich noch bestehende bakterielle Trübungen durch mikroskopische Untersuchungen erkannt werden.

e) **Geruch:** Der Geruch hängt weitgehend von der Art der genossenen Nahrung ab. Der normale Harn riecht etwas aromatisch. Nach verschiedenen Nahrungsmitteln zeigen sich verschiedene Nuancen, so findet sich z. B. nach dem Genuß von Spargel im Harn das charakteristisch riechende Methylmerkaptan, nach Einnahme von ätherischen Ölen, Laucharten usw. finden sich entsprechende Geruchskomponenten.

Unter pathologischen Bedingungen besteht bei ammoniakalischer Zersetzung ein ammoniakalischer urinöser Geruch. Faulig-jauchiger Geruch findet sich bei schweren Eiterungen, fäkulenter Geruch bei rektovesikalen Fisteln, Schwefelwasserstoff-Geruch bei gewissen Zystitiden, besonders bei bestimmten Coliformen. Bekannt ist vor allem der Obstgeruch bei der diabetischen Azetonurie.

f) **Reaktion:** Die Reaktion des Harnes ist immer leichten Schwankungen unterworfen, je nach den Bedingungen der Ernährung, des Stoffwechsels und des Säurebasenhaushaltes, besonders bei starker Magensäureproduktion. Nach Fleischkost resultiert ein saurer, nach Gemüse- und Kartoffelkost ein alkalischer Harn. Gewöhnlich ist der Harn bei gemischter Kost schwach sauer und hat im allgemeinen ein p_H von 4,8–7,5. Neutrale Harne zeigen mit blauem und rotem Lackmuspapier gleiche Reaktion.

Abweichend von der Norm findet man stark saure Harnen im Fieber und bei anderen Eiweißzerfallskrankheiten, wie z. B. Magenkarzinomen, ferner im Hunger, nach körperlicher Arbeit und bei Herzinsuffizienz. Andererseits entstehen alkalische Harnen durch Bildung von Ammoniumkarbonat infolge bakterieller Harnstoffzersetzung durch den *Micrococcus ureae*, *Bacterium ureae* und *Proteus vulgaris*.

Durch bakterielle und fermentative Zersetzungen kann der Harn bei langem Stehen erhebliche Aziditätsschwankungen erleiden.

g) **Spezifisches Gewicht:** *Normalerweise* schwankt das spezifische Gewicht des Harnes zwischen 1,003 bis 1,040 in Einzelportion und zwischen 1,012 und 1,028 bei dem 24-Stunden-Sammelharn. Durch Polydipsie wird das spezifische Gewicht herabgesetzt, durch zu geringe Flüssigkeitszufuhr oder z. B. durch Schwitzprozeduren wird das spezifische Gewicht erhöht. Das spezifische Gewicht ist also weitgehend abhängig von der Harnkonzentration und Harnmenge. Ein ziemlich paralleles Verhalten zeigt sich zwischen der Harnfarbe und dem spezifischen Gewicht, mit Ausnahmedes Harnes beim Diabetes mellitus.

Ein pathologisch erhöhtes spezifisches Gewicht findet sich, wie gesagt, beim Diabetes mellitus, bei den hochgestellten Harnen im Fieber und bei Herzkrankheiten, sowie bei Durchfallserkrankungen.

Isothenurie bedeutet ein gleichbleibendes spezifisches Gewicht bei der Niereninsuffizienz, *Hypothenurie* ein erniedrigtes spezifisches Gewicht besonders bei der Schrumpfnieren, Pyelitis und Diabetes insipidus.

h) **Gefrierpunktbestimmung:** Die molare Konzentration des Harnes, d. h. die Zahl der im Harn enthaltenen Moleküle und Ionen, ermittelt man mit einer Gefrierpunktbestimmung (Kryoskopie). Äquimolekulare Lösungen haben stets die gleiche Gefrierpunktserniedrigung. Diese ist dem osmotischen Druck proportional. Die Kryoskopie ist vor allem für beidseitig getrennte Urinbestimmungen wichtig, da die molekulare Diurese im Verhältnis der Schwere der Parenchymerkrankung der Niere sinkt.

Die *Messung der elektrischen Leitfähigkeit* sowie die Bestimmung der *Viskosität* oder der *Oberflächenspannung* haben bisher nur eine geringe praktisch-klinische Bedeutung erlangt.

Übersicht über die normalen anorganischen und organischen Bestandteile des Harnes

Im Laufe von 24 Stunden werden bei normaler Ernährung etwa 60 g feste Stoffe im Harn ausgeschieden, von denen etwa 20–25 g anorganische Salze sind und 35–45 g organische Verbindungen. Die wichtigsten sind folgende:

| Anorganische Stoffe: etwa 20–25 g | | Organische Stoffe: etwa 35–45 g | |
|--|-------------------------------------|--|-----------|
| Na 5,8 g | Cl 8,9 g | Harnstoff | 25–35 g |
| K 2,7 g | SO ₄ 2,4 g | Kreatinin | 1,5 g |
| Ca 0,5 g | P ₂ O ₅ 2,5 g | Harnsäure | 0,7 g |
| Mg 0,4 g | Br 5 mg | Hippursäure | 0,7 g |
| Fe 0,4 g | J 7–30 γ | gepaarte Glukuronsäuren | 1,5 g |
| Cu 0,7 mg | F Spuren | gepaarte Schwefelsäuren | 0,2 g |
| NH ₃ 0,7 g | | Phenolderivate | 0,17 g |
| | | Zitronensäure | 0,2–0,6 g |
| | | Indikan | 1–35 mg |
| | | Oxalsäure u. a. | |
| | | Fermente, Hormone, Vitamine | |
| CO ₂ 4,2 Vol.-% | | | |

Die wichtigsten pathologischen Bestandteile des Harnes sind:

1. *Eiweiß* sowie die einzelnen Aminosäuren Leuzin, Tyrosin und Zystin, der „Essigsäurekörper“, die Homogentisinsäure sowie von den Paraproteinen der Bence-Jonesche Eiweißkörper.

2. *Kohlehydrate*: Glukose, Lävulose, Milchzucker, Pentosen.

3. *Fette*: Flüchtige Fettsäuren sowie die Produkte des krankhaften Fettstoffwechsels wie Azeton, Azetessigsäure und β -Oxybuttersäure.

4. *Blutfarbstoff* und *seine Derivate*: Porphyrine, Gallenfarbstoff, vermehrtes Urobilin und Urobilinogen, Pentdyopent.

5. *Gallensäuren, Melanin, Indikan* u. a.

B. Die physikalische und chemische Untersuchung des Harnes

I. Allgemeine Untersuchungsmethoden

a) Das spezifische Gewicht des Harnes

Das spezifische Gewicht oder die Dichte einer Lösung ist abhängig vom Gewicht und der Zahl der gelösten Moleküle.

Urometer: Die zur Bestimmung des spez. Gewichtes des Harnes benutzten Urometer sind Aräometer mit einem Meßbereich der Dichten von 1,000–1,040. Größere Genauigkeit erreicht man bei Verwendung eines ganzen Urometersatzes mit Urometern von verschiedenem Meßbereich, z. B. 1,000–1,020 und 1,020–1,040 sowie 1,040–1,060 (s. Abb. 24).

Ausführung der Messung: Der Harn wird in einen Meßzylinder gegeben und das Urometer so in die Flüssigkeit gebracht, daß es allseitig frei darin schwebt. Das spez. Gewicht wird dann an der Skaleneinteilung des Urometers in Höhe des unteren Meniskusrandes abgelesen. Da die Urometer für eine bestimmte Temperatur geeicht sind, muß auch die Temperatur des Harnes berücksichtigt werden. Für je 3 Grad über der Eichtemperatur muß man zur abgelesenen Dichte 0,001 zuzählen, für je 3 Grad unter der Eichtemperatur 0,001 abziehen.

Auswertung der Messung: Aus der gemessenen Dichte läßt sich die im Harn befindliche Gesamtmenge an fester Substanz ungefähr ausrechnen, wenn man die beiden letzten Zahlen der auf 3 Dezimalstellen abgelesenen Dichte mit 0,233 multipliziert.

Zahlenbeispiel: Abgelesen wurde am Urometer: Dichte = 1,025; $25 \cdot 0,233 = 5,83$, d. h. der Harn enthält 5,83% feste Substanz.

Pyknometer: Noch genauer läßt sich die Dichte mit dem Pyknometer messen. Das Pyknometer ist ein Fläschchen mit einem Glasstopfen, der eine kapillare Durchbohrung enthält. Das Volumen des Fläschchens bis zu einer Marke an der Kapillare ist genau bekannt. Man füllt nun das Fläschchen mit Harn so, daß die Flüssigkeit in der Kapillare genau bis zur Marke steigt, und wiegt das gefüllte Fläschchen – das man vorher auch leer gewogen hat.

Ausrechnung: Aus der Differenz der beiden Wägungen errechnet sich das Gewicht der Flüssigkeit, und durch Teilung dieses Wertes durch das bekannte Volumen des Fläschchens erhält man die Dichte.

Klinische Bewertung: Die gesunde Niere kann je nach den speziellen Bedürfnissen aus dem Blutserum einen Harn absondern, dessen spez. Gewicht starke Abweichungen von dem des enteiweißten Serums

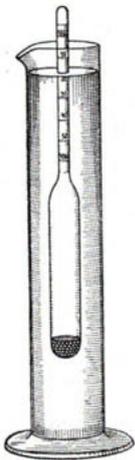


Abb. 24.
Urometer

(um 1,010) zeigen kann, was eine osmotische Arbeit darstellt. Beträchtliche Tagesschwankungen des spez. Gewichtes des Harnes sprechen also gegen eine Niereninsuffizienz. Beständige spez. Gewichte um 1,010 bezeichnen wir als Isosthenurie, geringe Schwankungen bei niedrigerem spez. Gewicht als Hyposthenurie; beide deuten auf eine Niereninsuffizienz hin.

Das spez. Gewicht ist im allgemeinen erhöht nach körperlicher Arbeit, nach Fieber, nach Entwicklung von Transsudaten und Exsudaten, nach starkem Schwitzen, bei Diabetes mellitus sowie nach großen Magen-Darm-Blutungen infolge der Hyperazoturie.

Das spez. Gewicht des Harns ist im allgemeinen erniedrigt bei starker Verdünnung des Harnes, bei den verschiedenen Formen der Polyurie, z. B. beim Diabetes insipidus (nicht bei Diabetes mellitus!).

b) Gefrierpunktsbestimmung

Prinzip: Während die Dichte von der Masse der im Harn enthaltenen festen Substanz abhängt, ist die Gefrierpunktsbestimmung oder Kryoskopie abhängig von der Zahl der in der Flüssigkeit vorhandenen Moleküle. Der Messung liegt das physikalische Gesetz zugrunde, daß Lösungen, die die gleiche Zahl an Molekülen enthalten (äquimolekulare Lösungen) den gleichen Gefrierpunkt haben.

Ausführung: Zur Messung des Gefrierpunktes benutzt man das Kryoskop nach BECKMANN (siehe Abb. 25). Es besteht aus einem äußeren Glasgefäß A zur Aufnahme einer aus Eis, Salz und Wasser bereiteten Kältemischung von minus 5–6 Grad, mit einem Rührer und einem Thermometer (T_1). In der Kältemischung hängt das Glas B, das den Luftmantel bildet für das eigentliche Meßgefäß C. Dieses Meßgefäß, in das der Harn eingefüllt wird, enthält ein in hundertstel Grade eingeteiltes Thermometer (T_2) und einen kleinen Rührer. Den Moment des Erstarrens der Flüssigkeit erkennt man daran, daß das Thermometer aufhört zu sinken, rasch etwas ansteigt und dann längere Zeit auf ein und derselben Temperatur bleibt. Das ist die Temperatur des Gefrierpunktes. Das Ansteigen des Thermometers kommt dadurch zustande, daß die Flüssigkeit vor dem Erstarren etwas unterkühlt war und nun durch den Übergang aus dem flüssigen in den festen Aggregatzustand Wärme frei wird (sog. Kristallisationswärme), wodurch die Temperatur zunächst wieder bis zum Gefrierpunkt ansteigt. Gelegentlich beobachtet man, daß die unterkühlte Flüssigkeit nicht zum Erstarren kommt; dann muß man sie mit einem kleinen Eiskristall animpfen, den man mit einem Impfstift durch eine seitliche Öffnung des Meßgefäßes einführt.

Klinische Bewertung: Bei einer bestehenden Niereninsuffizienz werden durch die Gefrierpunktsbestimmung des Harnes folgende Charakteristika gewonnen:

1. Die molekulare Konzentration des Harnes ist bei kranken Nieren gleichmäßiger als bei gesunden.
2. Die Maximal- und Minimalwerte der möglichen Harnkonzentration reichen weitgehend an die des Blutes heran.
3. Der Stoffwechsel bei kranken Nieren hat nur geringen Einfluß auf die Nierentätigkeit.

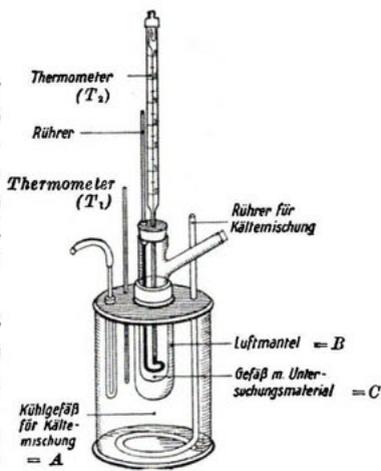


Abb. 25. Kryoskop nach BECKMANN

c) Die Reaktion des Harnes

Der Harn kann sauer, neutral oder alkalisch reagieren. Die saure Reaktion beruht zum größten Teil auf dem Vorhandensein von sauren Salzen z. B. NaH_2PO_4 ; sind gleich viel saure wie basische Salze im Harn, so reagiert der Harn neutral. Überwiegen die basischen Salze, so ist der Harn alkalisch. Auch wenn durch bakterielle Zersetzung des Harnstoffes im Harn (z. B. durch den *Micrococcus ureae* und das *Bacterium ureae*) Ammoniak freigemacht wird – das kann bereits im Organismus geschehen oder unter sterilen Bedingungen erst bei längerem Stehen des Harnes *in vitro* –, reagiert der Harn alkalisch. Die ammoniak-alkalische Reaktion weist man dadurch nach, daß Salmiaknebel entstehen, wenn man einen Tropfen konz. Salzsäure an einem Glasstab an die Harnoberfläche bringt.

Prüfung mit Lackmuspapier: Eine ganz grobe Reaktionsprüfung kann mit Lackmuspapier durchgeführt werden: saurer Harn rötet blaues Lackmuspapier, alkalischer Harn bläut rotes Lackmuspapier; neutraler Harn färbt rotes wie blaues Lackmuspapier auf den gleichen blauroten Farbton.

Titration: Die Prüfung mit Lackmuspapier wird zweckmäßigerweise erst durchgeführt, ehe man den Harn titriert, um zu entscheiden, ob mit Säure oder Lauge titriert werden muß.

Ausführung der Titration: 10 ccm Harn werden in einem Erlenmeyerkolben mit einem Tropfen 1%iger alkoholischer Phenolphthaleinlösung versetzt und bei saurem Harn mit $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge bis zu einer schwachen Rosafärbung titriert, bei alkalischem Harn mit $\frac{1}{10}$ n-Salzsäure bis zur Entfärbung. Die sog. „Azidität“ des Harnes ist die ccm-Zahl $\frac{1}{10}$ n-NaOH, die zur Titration von 100 ccm Harn gebraucht würde; sie liegt bei normalem Harn bei 25–40.

d) p_{H} -Bestimmung

Während bei der Titration des Harnes alle Wasserstoffionen gemessen werden, gleichgültig, ob sie in dissoziierter oder undissoziierter Form vorliegen, werden bei den verschiedenen Methoden der p_{H} -Bestimmung nur die abdissoziierten H-Ionen erfaßt und damit erst die „wahre Azidität“ bestimmt.

Die verschiedenen p_{H} -Bestimmungsmethoden lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

1. Indikatormethode,
2. elektrometrische Methoden.

Die **Indikatormethoden** beruhen auf der Tatsache, daß es eine größere Anzahl von Farbstoffen gibt, die innerhalb eines gewissen p_{H} -Bereiches ihre Farbe wechseln. Der Übergang der einen in die andere Farbe findet bei den einzelnen Farbstoffen bei verschiedenem p_{H} statt. So schlägt z. B.

- m-Nitrophenol im p_{H} -Bereich 6,8–8,4
- p-Nitrophenol im p_{H} -Bereich 5,4–7,0
- p-Dinitrophenol im p_{H} -Bereich 4,0–5,4
- Bromphenolblau im p_{H} -Bereich 3,0–4,6 um, usw.

Es ist z. B. Bromphenolblau bei $p_{\text{H}} = 3$ gelb und bei $p_{\text{H}} = 4,6$ blau. Innerhalb dieses Intervalls entsteht für jedes p_{H} eine bestimmte Mischfarbe zwischen gelb und blau, und die eigentliche Messung des p_{H} nach der Indikatormethode beruht auf dem Vergleich dieser Mischfarbe mit einer Farbtabelle oder einer Serie von Vergleichslösungen von bekanntem p_{H} .

Der **Universalindikator** von MERCK besteht aus einer Mischung von Indikatoren, die den Meßbereich von p_{H} 4,0–9,0 umfaßt. Zu etwa 8 ccm Harn gibt man 2 Tropfen

des Indikators. Die entstehende Farbe wird mit einer Farbskala verglichen, aus der die zu jeder Farbe gehörenden p_H -Werte abgelesen werden können.

Universalindikatorpapier Merck. Nach dem gleichen Prinzip arbeitet das Universalindikatorpapier MERCK. Das Papier ist mit einer Indikatormischung über den p_H -Bereich von 1–10 getränkt. Man taucht den Streifen in die zu messende Lösung ein und vergleicht die entstandene Farbe wieder mit einer Farbtabelle.

Lyphanpapier: Eine wesentlich genauere p_H -Messung gestatten die Lyphanpapiere der Firma Dr. Klotz, Leipzig. Die Firma bringt eine ganze Serie von Lyphanpapieren heraus, von denen jedes einen p_H -Bereich von 2–3 p_H -Einheiten umfaßt. Die Lyphanpapiere enthalten in der Mitte einen Indikatorstreifen, oberhalb und unterhalb des Indikators aber Farbstreifen in den Farbtönen, die der Indikator in seinem Meßbereich annehmen kann. Man taucht den ganzen Streifen in die Meß-

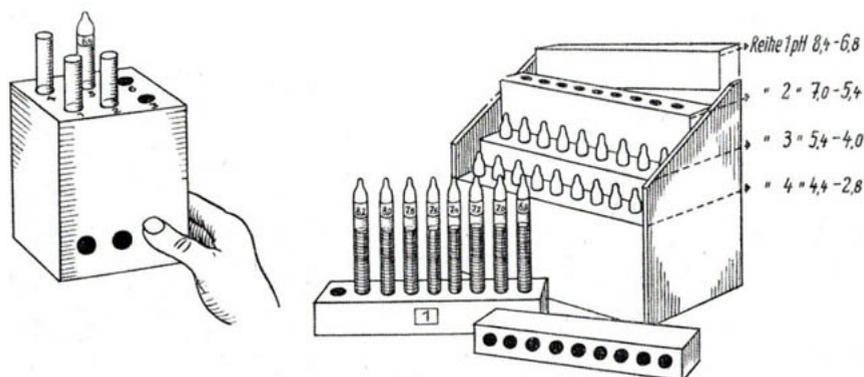


Abb. 26. Komparator nach MICHAELIS

flüssigkeit ein, wobei sich der Indikatorteil des Papieres verfärbt. Die entstandene Farbe wird nun mit den oberhalb und unterhalb des Indikatorteils befindlichen Farben verglichen. Die zu jedem Farbton gehörenden p_H -Werte werden von einem Bildstreifen abgelesen. Das Lyphanpapier gestattet eine auf 1–2 Zehntel genaue p_H -Bestimmung.

Der Komparator nach Michaelis: Dieses einfache Gerät (s. Abb. 26) gestattet eine Bestimmung mit einer Genauigkeit von etwa 2 Zehntel p_H -Einheiten. Es werden meist 4 verschiedene Indikatoren in dem Meßbereich von p_H 2,8–8,4 benutzt. Für jeden der 4 Indikatoren ist eine Serie von je 8 Vergleichslösungen vorhanden, deren p_H -Werte sich um je 2 Zehntel p_H -Einheiten unterscheiden. Für die Ausführung der Messung braucht man einen Komparator, in den 4 Reagenzgläser hineingestellt werden können derart, daß immer 2 hintereinander stehen und man mit 2 in der Vorderwand angebrachten Sehschlitzen durch je 2 hintereinander stehende Reagenzgläser durchsehen kann. Für die Bestimmung verwendet man Harn, der mit 2 Teilen Wasser verdünnt wird, falls er eine starke Eigenfarbe besitzt. Man füllt je 6 ccm Harn in die beiden vorderen Reagenzgläser, gibt in das linke 1 ccm von einem der 4 Indikatoren, nachdem man sich vorher orientiert hat, in welchem p_H -Bereich etwa gemessen werden soll, und in das rechte Glas 1 ccm Wasser. Hinter das linke Glas stellt man ein Reagenzglas mit H_2O , und hinter das rechte kommen nacheinander die Vergleichsröhrchen, die zu dem verwendeten Indikator gehören. Man probiert nun aus, bei welchem Vergleichsröhrchen beim Durchblicken durch die Sehschlitze

Farbgleichheit erreicht ist, und liest dann nur den auf dem Vergleichsröhrchen angegebenen p_{H} -Wert ab. An Stelle der Vergleichsröhrchen werden gelegentlich auch bunte Farbgläser verwendet.

Photometer: Während der Komparator nach MICHAELIS den Bedürfnissen eines klinischen Laboratoriums im allgemeinen genügt, kann man für sehr genaue, wissenschaftliche Untersuchungen das Photometer zur p_{H} -Bestimmung verwenden. Auch hier erzeugt man mit einem Indikator eine Farbe, deren Intensität entweder optisch im Pulfrich-Photometer oder elektrisch im lichtelektrischen Kolorimeter nach Dr. LANGE gemessen wird.

Die elektrometrischen Methoden: Das Ionometer nach LAUTENSCHLÄGER: Die genauesten p_{H} -Messungen kann man mit der elektrometrischen Methode ausführen. Man benötigt zu dieser Messung 2 Elektroden, eine sog. Bezugs elektrode mit unveränderlichem Potential (meistens eine Kalomelelektrode) und eine Meßelektrode. Will man den ganzen p_{H} -Bereich von p_{H} 0–14 messen, so muß man als Meßelektrode die Platin-Wasserstoff-Elektrode verwenden, braucht man nur bei p_{H} 0–7 zu messen, so ist auch die Chinhydronelektrode verwendbar. Bei oxydierenden Meßflüssigkeiten empfiehlt sich eine Glaselektrode. Bringt man die Meßelektrode in die zu messende Flüssigkeit, so nimmt die Elektrode je nach dem p_{H} der Lösung, also nach der Zahl der in ihr vorhandenen Wasserstoffionen, ein verschieden hohes Potential an. Vereinigt man nun die beiden Elektroden, so kann man an den Enden dieser Elektrodenkette eine Potentialdifferenz (Spannung) messen. Dies geschieht im Prinzip so, daß man sie mit einer Gegenspannung vergleicht. Zur Herstellung der Gegenspannung benutzt man eine gewöhnliche Taschenlampenbatterie, die mit Hilfe eines Widerstandes gegen ein Normalelement eingestellt wird. Die eigentliche Messung geschieht dadurch, daß man die Gegenspannung mit Hilfe eines weiteren Widerstandes so weit verringert, bis sie der Spannung der Elektrodenkette entspricht. Ein Nullinstrument zeigt an, wann dieser Zustand erreicht ist. Der Widerstand besitzt eine Skala, auf der die p_{H} -Werte direkt angegeben sind. Da die Potentiale der Elektrode temperaturabhängig sind, muß bei der Ablesung des p_{H} -Wertes eine Temperaturkorrektur vorgenommen werden, die man einer dem Ionenmeter beigegebenen Kurve entnehmen kann.

Pehawi: Nach dem gleichen Prinzip arbeitet das wesentlich kleinere und handlichere Pehawi-Tascheninstrument von HARTMANN und BRAUN.

Klinische Bewertung: Eine wesentliche Aufgabe der Nieren besteht in der Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes, wobei ein Überschuß an Säuren oder Basen den Körper alsbald im Urin verläßt.

Wie bereits betont, ist die Reaktion des Harnes auch weitgehend von der Art der genossenen Nahrung abhängig. Besonders nach Fleischnahrung, womöglich noch mit einer gewissen Flüssigkeitsbeschränkung, finden wir einen sauren Harn. Unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme ist der Harn nur schwach sauer, da die Salzsäure stark für die Nahrungsverarbeitung selbst verbraucht wird. Im Fieber, bei Eiweißzerfall, nach starker körperlicher Arbeit, bei diabetischer oder urämischer Azidose finden wir einen stark sauren Harn. Hierbei kann die Zunahme der aktuellen Reaktion und der Titrationsazidität entsprechend dem klinischen Verlauf verfolgt werden.

Alkalische Urinreaktion finden wir vor allem nach pflanzlicher Nahrung mit reichlich Kartoffeln und Gemüse, nach organischen Säuren, die bekanntlich im Organismus verbrennen, sowie nach kohlen sauren Salzen.

e) Alkalibelastungsprobe nach Sellard

Die gesunde Niere scheidet überschüssiges Alkali sofort aus, was an der entsprechenden Harnreaktion kenntlich ist, während eine kranke oder insuffiziente Niere diese Regulationsfähigkeit nicht oder nur sehr eingeschränkt besitzt.

So tritt nach Gabe von zweistündlich je 5 g Natrium bicarbonicum beim Gesunden bereits nach der ersten oder zweiten Gabe eine alkalische Urinreaktion auf, während bei Nierenfunktionsstörungen manchmal 50 g und mehr zur Urinalkaleszenz erforderlich sein können.

Diese einfache Probe empfiehlt sich daher zur Untersuchung einer evtl. Niereninsuffizienz am besten in Kombination mit dem Volhardschen Wasserversuch.

f) Die Säure-Alkali-Umschlagsprobe (SUA-Probe) nach E. Rehn

Die *Säure-Alkali-Umschlagsprobe (SUA-Probe)* beruht auf der Cushnyschen Filtrationstheorie, nach der alle Harnbestandteile durch den Glomerulus ausgeschieden werden und im tubulären Anteil wieder eine elektive Rückresorption stattfindet. In dieser Form scheidet der Organismus Säuren alkaligepuffert aus, wobei ein Teil dieser Alkalien in den Tubuli wieder zurückresorbiert wird. Die SUA-Probe zeigt also die Fähigkeit der Niere, Säuren und Alkalien auszuschleiden und dabei zugleich die Fähigkeit der tubulären Alkalirückresorption.

Ausführung: Morgens nüchtern erfolgt eine Säurebelastung (obwohl meist der Nüchternharn bereits sauer reagiert) durch Eingabe von 25 Tropfen verdünnter Salzsäure per os und Trinken von Wasser oder Kaffee zur Diureseanregung. Hierauf erfolgt die Alkalibelastung durch intravenöse Gabe von 50 ccm 4%igem Natriumbikarbonat (diese wenig haltbare Lösung erfordert vor allem eine fachmännische Sterilisation, um Zersetzungen des Natriumbikarbonats zu vermeiden).

Da nun beide Nieren zum gleichen Zeitpunkt stets einen Harn der gleichen Reaktion liefern, liegt der Wert der SUA-Probe nicht in der Ermittlung des absoluten p_{H} -Wertes des Harnes, sondern allein in einem Vergleich des mittels Ureterenkatheter getrennt aufgefangenen Urines von beiden Nieren. Hierbei sind bereits geringe Unterschiede des Urin- p_{H} krankhaft und diagnostisch verwertbar (nach H. SCHNEIDER; s. Abb. 27).

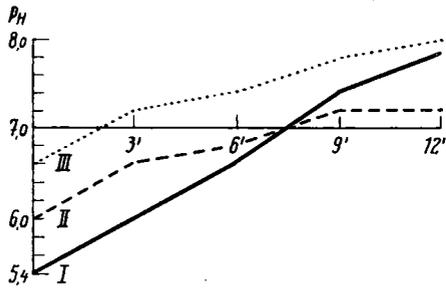
Klinische Bewertung: *Glomeruläre Schädigungen* werden entweder in der völligen „Säurestarre“ bzw. in einer relativen „Säurestarre“ der kranken Niere erkannt. Da bei glomerulären Schädigungen die reine Glomerulusarbeit eingeschränkt ist, werden Säure und Alkali nur in sehr geringer Menge ausgeschieden, wobei das wenige Alkali in den Tubuli noch rückresorbiert wird. Daher bleibt der Urin im Endeffekt sauer.

Tubuläre Schädigungen: Bei Schädigungen der Tubuli werden durch intakte Glomeruli Säure und Alkali normal ausgeschieden, doch wird in den erkrankten Tubuli kein Alkali zurückresorbiert. Daher liegt der Ausgangswert der tubulär erkrankten Niere nahe am Neutralpunkt oder schon im alkalischen Bereich, und es werden nach Alkalibelastung noch stärker alkalische Werte erreicht.

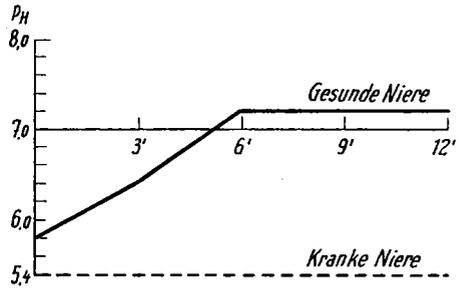
Aus diesen Verhältnissen ergibt sich, daß *kombinierte glomeruläre und tubuläre Schädigungen* stets einen Urin produzieren, dessen p_{H} am Neutralpunkt oder im alkalischen Bereich liegt (siehe Beispiele Abb. 27, S. 40).

g) Veränderungen des Harnes beim Stehenlassen

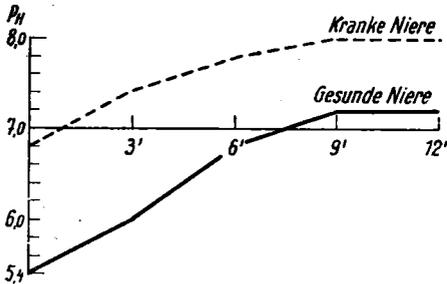
Nachdem der Harn den Körper verlassen hat, treten je nach der Art der Aufbewahrung, der Temperatur, der Reinheit der Gefäße u. a. eine Reihe von Umsetzun-



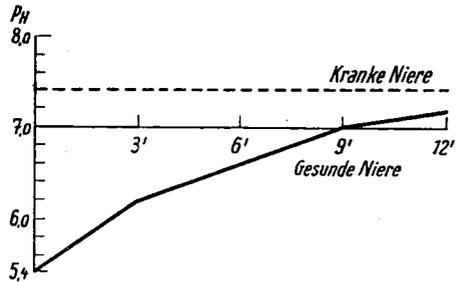
Normales Verhalten der SUA-Probe. I, II, III beziehen sich jeweils auf beide Nieren, bei verschiedenen Ausgangswerten und verschiedenen Funktionsbreiten



Glomeruläre Schädigung. Völlige Säurestarre der kranken Niere



Tubuläre Schädigung. Stärkere Alkaleszenz der kranken Niere



Kombinierte glomeruläre und tubuläre Schädigung. Harnreaktion der kranken Niere in der Nähe des Neutralpunktes oder im alkalischen Harn

Abb. 27. Typische Säure-Alkali-Umschlagsproben (SUA-Proben n. E. REHN)

gen, Zersetzungen und Gärungserscheinungen auf, weshalb auch zahlreiche Untersuchungen nur bei frischgelassenem Harn angestellt werden dürfen. Auch in dem bakteriell nicht infizierten Harn kommt es durch weitgehende fermentative Tätigkeit, z. B. durch Aufspaltungen gepaarter Glukuronsäuren, zu Änderungen des Reduktionsvermögens. Ferner kann es zu Aziditätsänderungen kommen. So kann z. B. durch die Harnstoffumwandlung in Ammoniumkarbonat der Harn (z. B. bei Fieberkranken) schnell alkalisch werden. Eine zunehmende Säuerung kann durch Milchsäuregärung aus Kohlehydraten hervorgerufen werden.

Alle diese Veränderungen sind bisher wenig beachtet und für klinisch-diagnostische Rückschlüsse leider noch sehr wenig erforscht.

C. Die Bestimmung spezieller pathologischer Harnbestandteile

a) Eiweiß

Allgemeine Vorbemerkungen

Das Vorkommen von Eiweiß im Urin, die sog. *Albuminurie*, ist durch einfache chemische Untersuchungen relativ leicht festzustellen.

Schwieriger ist jedoch die klinische Bewertung und die Differenzierung des aus-

geschiedenen Eiweißkörpers sowie die Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge mit dem klinischen Befund. Bei der echten Albuminurie stammt in jedem Falle das Eiweiß aus dem Blutserum, zumal das Harneiwweiß auch mehr Albumin (etwa 60 bis 80%) als Globulin enthält. Dieser sog. Eiweißquotient zeigt also im Harn etwa den gleichen Wert wie im Blutserum. Nur bei der Amyloidnephritis und bei der akuten Nephritis findet man ein geringes Globulinüberwiegen.

Das Serumalbumin reagiert neutral, ist in Wasser löslich, schwefelreich, glykokollfrei und durch Ganzsättigung mit Ammoniumsulfat ausfällbar.

Das Serumglobulin reagiert schwach sauer, ist in Wasser unlöslich und wird bereits durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat gefällt.

Der Begriff des „*Essigsäurekörpers*“ ist heute noch relativ wenig definiert. Es dürfte sich hierbei um ein chondroitinschwefelsaures Eiweiß handeln, bei Ikterus z. T. um gallensaures und daneben auch nukleinsaures Eiweiß. Der Begriff des Nuklealbumins ist obsolet und darf nicht mit Nukleoproteinen, d. h. den basischen Histonen, im eigentlichen Sinne verwechselt werden.

Man fand, daß die Niere Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht über 70 000 (wie z. B. das Serumalbumin vom Molekulargewicht 103 000) normalerweise nicht hindurchläßt, während andererseits Eiweißkörperbruchstücke oder niedermolekulare Körper, wie etwa der Bence-Jonessche Körper mit einem Molekulargewicht von 35 000, ohne weiteres die Niere passieren. Dasselbe gilt für andere, heute z. T. noch unbekannt, niedermolekulare Körper von Paraproteincharakter, wie sie besonders bei Infekten auftreten. Artfremde Eiweißkörper, vor allem solche mit niedrigem Molekulargewicht, wie z. B. Eieralbumin (Molekulargewicht 34 000), scheidet die Niere schnell aus und erfährt dadurch selbst eine Schädigung durch Proteinkoazervate nach der Tubulusrückresorption.

Unter *Zylindrurie* verstehen wir schließlich Ausgüsse von koagulierten Eiweißkörpern und Schleimsstoffen aus den Harnkanälchen.

Unter welchen Bedingungen kann es nun zu einem Ausscheiden von Eiweißkörpern im Urin kommen? Klinisch lassen sich folgende Formen von Albuminurie unterscheiden:

1. *Transitorische, passagere oder physiologische Albuminurie*: Z. B. nach Muskelarbeit (Sportalbuminurie), nach Langstreckenschwimmen und starkem Kältereiz, nach starken nervösen Anstrengungen, nach eiweißreichen Mahlzeiten, nach Alkohol- oder Teegenuß, nach Reizungen des Zentralnervensystems bes. im Hypophysenzwischenhirngebiet, nach epileptischen Anfällen oder Narkosen, während der Gravidität, bei der Geburt, während der Menses, bei Neugeborenen sowie schließlich die sog. renopalpatorische Albuminurie nach entsprechenden Untersuchungen.

2. *Echte Albuminurie*. a) *Renale Ursache* (anatomischer Defekt mit hämatogenem oder mykotischem Glomerulusschaden). Hervorstechende Symptome: Blutdrucksteigerung, Ödeme, Niereninsuffizienz und Hämaturie. Je nach dem entsprechenden Krankheitsstadium ergeben sich starke mengenmäßige Unterschiede.

b) *Extrarenale Ursache* (toxisch-degenerative Nierenschäden besonders durch Paraproteine).

3. *Albuminurie durch Zirkulationsstörungen*. a) *Kardial bedingte Stauungsniere* mit herabgesetzter Kochsalz- und Wasserausscheidung aus extrarenaler Ursache.

b) *Durch periphere Stauung bedingt* (meist venöse Abflußbehinderung in Form der sog. *orthostatischen* oder *lordotischen Albuminurie*, oft auch als sog. Pubertätsalbuminurie). Charakteristisch ist besonders das Ausscheiden des Essigsäurekörpers.

4. *Febrile Albuminurie*, meist im Sinne einer toxischen Nephrose, teils auch toxi-