

Der Warburg-Apparat in der Klinik

Aus der Abteilung Apparatebau der Firma B. Braun

Der Warburg-Apparat in der Klinik

Dipl.-Ing. O. Koelle

1956

Die manometrischen Methoden, die in der Hauptsache von *O. Warburg* entwickelt wurden, kommen für eine große Anzahl von Bestimmungen chemischer oder enzymatischer Natur zur Anwendung. Seit den zwanziger Jahren werden sie für solche Reaktionen eingesetzt, bei denen während des Reaktionsverlaufes Gase entwickelt oder verbraucht werden. Darüber hinaus lassen sich auf diese Weise sämtliche Vorgänge messen, welche durch besondere Versuchsanordnung in Gasreaktionen umgewandelt werden können.

Neben den Vorzügen der Genauigkeit sind sie vor allem sehr empfindlich und sie gestatten außerdem noch die zeitliche Verfolgung der zu bestimmenden Reaktionen. Man bedient sich hierbei der sog. Warburg-Thermostaten, wobei in besonderen Reaktionsgefäßen bei konstanter Temperatur die Reaktionen ablaufen, und die dadurch ausgelösten Gasdruckveränderungen manometrisch gemessen werden. Die Reaktionsgefäße sind mit den Manometern durch Schläffe fest verbunden. Manometer mit Reaktionsgefäß werden auf einer besonderen Schüttelvorrichtung befestigt, so daß während des Versuchsverlaufes ständig eine gute Durchmischung der Untersuchungsflüssigkeiten gewährleistet ist.

Trotz der Vielseitigkeit und ihrer Vorzüge stießen diese Methoden immer wieder auf arbeitstechnische Schwierigkeiten, die allerdings nicht von den Methoden selbst, sondern von den technischen Gegebenheiten herrührten. Auch die langjährige Entwicklung der Warburg-Thermostaten hat dem Vorurteil vieler Unter-

sucher leider keinen Abbruch leisten können. Vor allem aber blieb die Arbeitsweise bisher fast nur Domäne des Theoretikers und ein weiter verbreitetes Interesse in den Kreisen der Klinik sowie Eingang in die klinische Laboratoriumstechnik blieb ihr verschlossen.

Die neueste Entwicklung der technischen Seite dieses Problems hat es ermöglicht, die Methoden so sicher und zuverlässig zu gestalten, daß ohne den großen bisherigen Zeitaufwand das Einarbeiten in die Methode einfach geworden ist und alle Schwierigkeiten in der Arbeitsweise wegfallen. Damit dürfte für die manometrischen Methoden von *O. Warburg* ein neuer Abschnitt begonnen haben, der sie vor allem auch zu einem wertvollen Hilfsmittel für die klinische Arbeit werden läßt.

Die vielgestaltige Anwendungsmöglichkeit läßt den Methoden auch in der Klinik ein weites Gebiet offen. Dem Kliniker wie dem Theoretiker bietet sie den Vorteil, Versuche in großen Serien ohne größeren zeitlichen Aufwand durchzuführen. Dies ist für Routineuntersuchungen ebenso wichtig wie für rein wissenschaftliche Fragestellungen.

Für den Kliniker erhebt sich die Frage, inwieweit neben wissenschaftlichen Problemstellungen eine Methode klinisch von Nutzen und von Bedeutung ist.

Für die manometrische Methode wurde schon eingangs erwähnt, daß alle die Reaktionen gemessen werden können, bei welchen irgendwie Gase in Erscheinung treten oder bei denen man durch geeignete Zusätze den Reaktionsverlauf in Richtung einer Gasreaktion lenken kann. Im einzelnen sollen nur einige klinisch wichtige Bestimmungen genannt werden. Dabei handelt es sich um:

1. Die Bestimmung von Ketokörpern:
 α -Ketosauren durch Oxydation mit Zerium-(IV)-salzen.
 β -Ketosauren durch Dekarboxylation mit Anilin.
2. Die Bestimmung von Aminosäuren durch Ninhydrin.
3. Die Bestimmung von organischen Säuren wie Oxalsäure, Milchsäure, Ameisensäure mit $KMnO_4$.
4. Die Bestimmung des Harnstoffes in Blut und Harn; entweder durch Zerlegen mit Urease oder durch die Anwendung von Hypobromid.
5. Die Ermittlung von Fermentaktivitäten im Serum und anderen Körperflüssigkeiten (Duodenalsaft). Außerdem die Bestimmung von Fermentaktivitäten in bestimmten Geweben. Speziell sollen hier die Cholinesterase sowie die Lipase des Serums und der Verdauungssäfte genannt sein.
6. Die Bestimmung von gebundener Kohlensäure durch Ansäuern (Alkalireserve des Blutes).

Diese bisher genannten Bestimmungen werden über die Ermittlung von Gasdruckänderungen durch CO_2 durchgeführt.

Durch Sauerstoffdetermination kann ermittelt werden:

1. Das Oxyhämoglobin durch Zersetzen mit Ferrizyanid.
2. Die Katalaseaktivität des Blutes.

Klinisch wichtig sind außerdem noch folgende Methoden:

1. Die Bestimmung von Kohlenmonoxyd (Entwicklung oder Absorption durch Hämoglobin oder Häminderivate).
2. Stickstoffentwicklung durch Zersetzen von Aminoverbindungen mit salpetriger Säure (Mikro-Van-Slyke-Methode zur Bestimmung von Amino-stickstoff).
3. Die Bestimmung der Kohlensäureentwicklung durch Atmung und Gärung.
4. Durchführung von pH-Bestimmungen in Bikarbonatlösungen durch Ermittlung der freien und gebundenen Kohlensäure.
5. Gasanalytische Methoden zur Bestimmung von Kohlensäure, Sauerstoff und Wasserstoff.

Neben diesen wenigen genannten Methoden, die vor allem im Interessensbereich der klinischen Chemie liegen, lassen sich eine ganze Reihe von anderen Bestimmungen, ausgesprochen wissenschaftlichen Charakters, durchführen. Die einzelnen Methoden sind ausführlich beschrieben. Es handelt sich in allen Fällen um Mikrobestimmungen, so daß mit kleinsten Mengen Untersuchungsmaterial gearbeitet werden kann. Die jüngste Entwicklung der technischen Erfordernisse gewährleistet ein absolut zuverlässiges Arbeiten mit der Warburg-Methode und es ist sicher, daß sich die Arbeitsweise auch in den klinischen Laboratorien den gebührenden Platz verschaffen wird.

Aus der Forschungsabteilung der Firma B. Braun, Melsungen

Der Plastik-Infusor

Eine Kombination von Infusionsbehälter und Infusionsgerät
aus Kunststoff für sterile Infusionslösungen

Dr. B. Braun

Die Teilnehmer des diesjährigen Chirurgen- und Internisten-Kongresses, die in der Ausstellung den Stand der Firma B. Braun, Melsungen, besuchten, werden sich entsinnen, daß hier zum ersten Mal ein PLASTIK-Beutel für Infusionslösungen gezeigt wurde. Die klinische Erprobung verlief durchaus befriedigend, doch stellte sich sehr bald in der Großfabrikation heraus, daß ein erheblicher Prozentsatz dieser Beutel, teilweise erst nach einer Quarantänezeit von 4—6 Wochen, bei ständiger Belastung undicht wurde. Durch sorgfältige Beobachtungen und Untersuchungen konnte nun festgestellt werden, daß diese Undichtigkeit in der Zone oberhalb der Schweißnaht der 0,1 mm starken Polyäthylenfolie auftrat, und zwar wurde die Folie hier sowohl bei Hochfrequenz als auch Wärmeimpulsverschweißung durch Streckung geschwächt. Wir versuchten deshalb, von der Beutelform mit langen Schweißnähten abzukommen und an ihrer Stelle einen möglichst nahtfreien Kunststoffbehälter zu setzen.

In Zusammenarbeit mit den führenden deutschen Firmen auf dem Kunststoffgebiet ist es uns nun gelungen, einen nahtlosen Ampullenkörper, ähnlich der früheren Braun'schen Dauerampulle, zu entwickeln. Als Rohstoff wurde wieder Polyäthylen verwandt, das sich von allen Kunststoffen, die in der Medizin Anwendung finden, wegen seiner völligen Ungiftigkeit am besten bewährt hat. Es hat außerdem den Vorteil, frei von Stabilisatoren und Homogenisatoren, wasserunlöslich, geschmack- und geruchlos zu sein. Die Wandstärke des neuen Ampullenkörpers wurde wesentlich erhöht, um die Gefahr der Verletzbarkeit und auch der Wasserdampfdurchlässigkeit auf ein Minimum herabzusetzen. So hält der neue Behälter eine Belastung von über 100 kg aus. Weiterhin hat er die Eigenschaft, nach einem besonderen zum Patent angemeldeten Verfahren im gefüllten Zustand im Autoklaven sterilisierbar zu sein, während dies bei den Beuteln nicht möglich war, denn verschlossene Beutel konnten nicht hitzesterilisiert werden, sie mußten deshalb unter sterilen Kautelen hergestellt, mit steril gefilterter Infusionslösung gefüllt und zugeschweißt werden. Wie schwierig eine derartige Großfabrikation ist, kann man sich leicht vorstellen. Als Infusionsgerät für unseren neuen nahtlosen Ampullenkörper wurde das sich bestens bewährte Infusionsgerät INTRAFIX verwandt. An Stelle einer Kanüle wurde das Gerät mit einem Konus versehen, der leicht in den Ausflußstutzen der Ampulle einzuführen ist und eine zuverlässig feste Verbindung der Ampulle mit dem Infusionsgerät herstellt (Bild 1).

Von einer Graduierung der Ampulle ist Abstand genommen worden, da infolge der Plastizität die Ampullenform sich beim Auslaufen permanent ändert

und eine zuverlässige Mengenbestimmung durch Graduierung nicht möglich ist. Neben der primären Forderung einer einwandfreien Sterilität und völligen Pyrogenfreiheit besitzt der Plastik-Infusor kurz zusammengefaßt folgende Vorteile:

1. Er ist unzerbrechlich und hat nur $\frac{1}{20}$ des Gewichts einer Glasflasche, dadurch werden der Transport ganz wesentlich vereinfacht und die Kosten herabgesetzt.
2. Die Plastik-Ampulle mit der sterilen Lösung ist mit dem sterilen Infusionsgerät Intrafix in einem Doppelbeutel verpackt. Durch einen einzigen Scherenschnitt ist sie sofort gebrauchsfertig zu machen. Ein Vorteil der



Herstellung der Verbindung zwischen Ampulle und Infusionsgerät

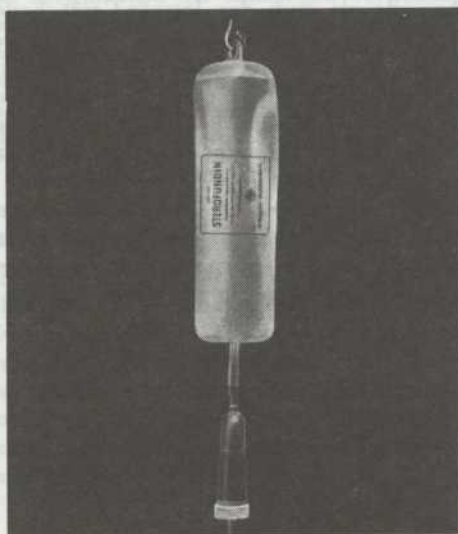
nicht nur in der klinischen, sondern auch in der ambulanten Praxis und besonders bei Unfällen hervortreten dürfte.

3. Zur Inbetriebnahme der Ampulle ist nicht mehr, wie bei den Flaschen, die Verwendung einer Luftkanüle erforderlich. Durch die Schwere der Infusionslösungen, durch die Plastizität der Ampulle und durch den Luftdruck fließt die Lösung ohne Luftzutritt aus der Ampulle, deren Wände sich wie ein Briefumschlag zusammenfallen. Es bleibt in ihr durch diese gleichsam lippenventilverdichtende Wirkung ein Rest von 10—20 ccm Lösung stehen und der Flüssigkeitsspiegel im Tropfgefäß konstant erhalten. Dadurch ist die Gefahr einer Luftembolie völlig ausgeschaltet. Möchte

Der Plastikinfusor Neue Infusionsgeräte (Zwillingssysteme)

man nun die in der Ampulle und in dem Transfusionsgerät noch befindliche Restlösung infundieren, so kann die unterbrochene Infusion dadurch wieder in Gang gebracht werden, daß man mit einer Stecknadel in die obere Wandung des Ampullenkörpers ein kleines Loch sticht, durch das Luft eindringen kann und so auch der Lösungsrest ausfließt.

4. Im Gegensatz zu dem früheren Plastikbeutel können in die Ampulle mit Leichtigkeit beliebige mit den wässrigen Lösungen mischbare Therapeutica eingespritzt werden, indem man diese mit einer gewöhnlichen Kanüle, nach Desinfektion der Oberfläche mit Alkohol oder Jodlösung, durch den oberen Ampullenteil neben der Aufhängeöse injiziert. Das so



Gerät bei der Infusion

gesetzte Loch kann man mit einem Stückchen Tesaband, das für diesen Zweck bereits neben der Aufhängeöse angeklebt ist, verschließen. Das Tesaband dichtet zuverlässig ab und in der unter 3. beschriebenen Anwendung der Ampulle ändert sich nichts.

5. Bei der Handhabung des Gerätes kommen keinerlei spitze Kanülen zur Anwendung und so besteht keine Möglichkeit, beim Öffnen der Ampulle oder beim Einführen des Tropfenzählers in sie, sich irgendwie zu verletzen oder die Wandung zu perforieren. Die Handhabung ist so einfach, daß dieses System sowohl von den Schwestern als auch vom Pflegepersonal leicht gebrauchsfertig hergerichtet werden kann.

6. Im Winter, bei Frost, besteht infolge der Plastizität der Ampulle keine Bruchgefahr, und auch die durch Einfrieren der Lösung entstehenden Eiskristalle vermögen die starke Ampullenwand nicht zu perforieren, wie dies leicht bei den dünnwandigen Folienbeuteln der Fall war.
7. Weder der Ampullenkörper, noch das Tropfgerät sind mit irgendwelchen Gummiteilen versehen, die stets bei der Sterilisation und bei der Lagerung eine Gefahrenquelle darstellen.
8. Durch Einlage in warmes Wasser ist die Lösung sehr schnell auf Körpertemperatur zu erwärmen.
9. Die Auslaufgeschwindigkeit kann man in dringenden Fällen durch Druck auf die Ampulle erhöhen.
10. Die Plastik-Ampulle als auch das Intrafix-Gerät bestehen aus reinem organischem Kunststoff, die ohne Rücksicht verbrannt werden können.
11. Bei der Preisgestaltung dieser Ampulle ist davon ausgegangen worden, die Unkosten der Krankenhäuser durch Gebrauch des Plastik-Infusors trotz der erwähnten Vorteile nicht zu erhöhen und ihn zu demselben Preis zu liefern, der bisher für die Infusionslösung in einer Glasflasche der zweiten hydrolytischen Klasse angelegt werden mußte.

Durch eine moderne Verpackung in 10er-Packungen und durch all die erwähnten obigen Vorteile dürfte der Plastik-Infusor damit eine ganz wesentliche Weiterentwicklung auf dem gesamten Infusionsgebiet darstellen und infolgedessen in aller Kürze Eingang in alle Krankenhäuser und die ärztliche Praxis finden.

