Abb. 3

Titrationsskurve: Photometrische Titration von 15 µg (oben) bzw. 10 µg (unten) Ca^{++} mit 2,5 mM EDTA-Lösung und Murexid als Indikator

gezogen werden muß. Das Papier des Schreibers ist in Prozent geeicht. 250 µl, der Inhalt der Bürette, entsprechen 100%. 100 µl 2,5 mM EDTA-Lösung (40% auf dem Papier) sind 10 µg Ca^{++} äquivalent. Die Eichlösungen enthielten 2–10 mg Calciumionen pro 100 ml, das entspricht 2–10 µg in 100 µl. Um den Fehler der Methode zu ermitteln, wurden für jede Eichlösung mehrere Bestimmungen durchgeführt.

Die Meßergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt. Der maximale Fehler der Einzelbestimmung liegt bei 0,13 µg.

Der mittlere Fehler beträgt im klinisch interessanten Bereich von 6–15 mg/100 ml etwa 1,5%.

Tab. 1

Typische Verteilung der gefundenen Werte um einen vorgegebenen Wert

vorgegeben (µg)	gefunden (µg)	max. Fehler der Bestimmung (µg)
10	10,125 10,125 9,950 10,000 9,875 10,000 10,000 10,000 10,050 10,000	0,13

Tab. 2

Übersicht über den mittleren Fehler der Einzelbestimmung im Bereich von 2–15 µg

vorgegeben (µg)	gefunden Mittelwert (µg)	n	mittlerer Fehler der Einzelbestimmung (%)
2	1,91 ± 0,09	10	4,5
3	2,99 ± 0,1	10	3,33
4	3,95 ± 0,1	10	2,5
6	6,03 ± 0,07	10	1,17
8	8,03 ± 0,07	10	0,875
9	9,05 ± 0,04	10	0,67
10	10,01 ± 0,07	10	0,7
12	12,07 ± 0,07	10	0,58
15	15,01 ± 0,08	10	0,53

Literatur

1. KRAMER, B. und F. F. TISDALL, J. biol. Chemistry 47, 475 (1921).
2. SCHWARZENBACH, G., W. BIEDERMANN und F. BANGERTER, Helv. chim. Acta 29, 811 (1946).
3. ELLIOTT, W. E., J. biol. Chemistry 197, 641 (1952).
4. FALES, F. W., J. biol. Chemistry 204, 577 (1953).
5. KIBRICK, A. C., M. ROSS und H. E. ROGERS, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 353 (1952).
6. SIEGMUND, P. und H. J. DULCE, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 320, 149 (1960).
7. COPP, D. H., J. Laborat. Clin. Med. (S. Louis) 61, 1029 (1963).
8. WILLIAMS, M. B. und J. H. MOSER, Analytic. Chem. 25, 1414 (1953).
9. CHALMERS, R. A., Analyst 79, 519 (1954).
10. KARSTEN, P., H. L. KIES und H. TH. J. VAN ENGELN, Analytica chim. Acta (Amsterdam) 12, 64 (1955).
11. FORTUIN, J. M. H., P. KARSTEN und H. L. KIES, Analytica chim. Acta (Amsterdam) 10, 356 (1954).

Dipl.-Chem. R. Quicker
1 Berlin 33, Arnimallee 22

Flammenphotometrische Lithiumbestimmung im Serum

Routinemethode zur Überwachung der Lithiumtherapie in der Psychiatrie

Von P. DOERR und D. STAMM

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

(Eingegangen am 21. Februar 1968)

Die Lithiumtherapie in der Psychiatrie bedarf der ständigen Kontrolle des Serumspiegels. Dafür wird eine einfache Routinemethode mit dem Eppendorf-Flammenphotometer beschrieben. Die Richtigkeit im Konzentrationsbereich 0,3–4,5 mVal/l ist geprüft, die Präzision beträgt als Variationskoeffizient bis zu 1,6%. Die Störeinflüsse von Natrium, Kalium und Calcium sind geprüft; an der oberen therapeutischen Grenze von 1,8 mVal/l Lithium betragen sie weniger als 1%.

During lithium therapy in psychiatry, the concentration of lithium in the serum must be continually monitored. A suitable routine method with the Eppendorf flame photometer is described.

The maximum error was 1.6% in the concentration range 0.3–4.5 m. eq./l. of lithium. Interference by sodium, potassium and calcium was less than 1% with 1.8 m. eq./l. lithium, which is the upper therapeutic limit for lithium.

Die Behandlung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen (1) mit Lithiumsalzen gewinnt zunehmend an Interesse. Wegen der geringen therapeutischen Breite (2) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten nötig. Neben der Beobachtung klinischer

Symptome ist vor allem die Kenntnis des Serumlithiumspiegels wichtig.

LANG und HERRMANN (3) haben eine flammenspektrophotometrische Methode für die Bestimmung der physiologischen Lithiumkonzentration im Serum (0,4

bis $6,3 \mu\text{Val/l}$ beschrieben. Diese Spurenanalyse ist von der apparativen Seite her gesehen aufwendig und läßt sich daher nur in entsprechend ausgerüsteten Laboratorien durchführen. Da die Serumlithiumkonzentration unter der Therapie gegenüber dem physiologischen Serumlithiumspiegel um 2–3 Zehnerpotenzen höher liegt, erscheint es aussichtsreich, die Bestimmung mit einem einfachen Filterflammenphotometer vorzunehmen.

Im folgenden wird eine einfache Routinemethode beschrieben, die es erlaubt, mit einem Filterflammenphotometer den therapeutisch wirksamen Konzentrationsbereich von $0,4$ – $2,0 \text{ mVal/l}$ Serum zuverlässig zu bestimmen.

Methodik

Probeprobereitung

Die Blutentnahme sollte morgens am nüchternen Patienten vor der ersten Einnahme der Lithiummedikation erfolgen. Bei der Serumgewinnung raten wir, die gleichen Vorsichtsmaßregeln zu beachten wie bei den üblichen Elektrolytbestimmungen (4). $500 \mu\text{l}$ Serum werden mit einer Marburg-Pipette¹⁾ in einen 10 ml Meßkolben gegeben und bis zur Marke mit $0,1 \text{ N HCl}$ aufgefüllt. Falls bei demselben Patienten noch die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium bestimmt werden sollen, ist es zweckmäßiger, $1,0 \text{ ml}$ Serum ad $20,0 \text{ ml}$ mit $0,1 \text{ N HCl}$ zu verdünnen. Steht nur wenig Serum zur Verfügung, so ist auch eine Anpassung an das Mikrolitersystem Eppendorf möglich, mit $50 \mu\text{l}$ Serum plus $1000 \mu\text{l}$ $0,1 \text{ N HCl}$, auf die hier aber nicht näher eingegangen werden soll.

Eichlösungen

Lithiumstammlösung: 554 mg Lithiumcarbonat (Li_2CO_3), reinst (Merck Nr. 5671), das bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde, werden eingewogen und in einen 1000 ml Meßkolben überführt. Anschließend gibt man den Inhalt einer Titrisol-Ampulle für $1 / 0,1 \text{ N HCl}$ (Merck Nr. 9973) hinzu; nach Lösen des Carbonats füllt man mit entmineralisiertem Wasser bis zur Marke auf. Die Lösung mit einem Gehalt von 15 mVal/l wird in einer Polyäthylenflasche aufbewahrt.

Haupteichlösung: Mit einer 50 ml Vollpipette werden 100 ml der Lithiumstammlösung in einen 1000 ml Meßkolben pipettiert, dazu wird eine Ampulle für $1 /$ der HERRMANNschen Haupteichlösung zur Serumelektrolytbestimmung (Titrisol Merck Nr. 9976) gegeben und bis zur Marke mit entmineralisiertem Wasser aufgefüllt. Diese Haupteichlösung enthält folgende Elektrolytkonzentrationen:

Li	$1,5 \text{ mVal/l}$
Na	$143,5 \text{ mVal/l}$
K	$3,84 \text{ mVal/l}$
Ca	$5,00 \text{ mVal/l}$
Mg	$0,82 \text{ mVal/l}$

Sie wird in einer Polyäthylenflasche aufbewahrt und ist mehrere Wochen haltbar.

Als **Blindlösung** dient die HERRMANNsche Haupteichlösung zur Serumelektrolytbestimmung (Merck Nr. 9976). Haupteichlösung und Blindlösung werden in gleicher Weise wie die Proben $1:20$ mit $0,1 \text{ N HCl}$ verdünnt.

Gerät und Messung

Die Emissionsmessung erfolgt mit dem Flammenphotometer Eppendorf²⁾. Ein vom Gerätehersteller lieferbares Interferenzfilter mit einer maximalen Durchlässigkeit von 671 nm wird zu diesem Zweck auf der Filtertrommel befestigt. Als Brenngas dient Propan. Es wurden folgende Geräteeinstellungen benutzt: Preßluft $0,5 \text{ kg/cm}^2$, Gasdruck $230 \text{ mm H}_2\text{O}$, Multiplierstufe 10. Da wir das Flammenphotometer täglich auch für die Natrium-, Kalium- und

Calciumbestimmung benutzen, haben wir die in mVal/l für die entsprechenden Elemente eingeteilte Skala belassen und benutzen für die Lithiumbestimmung die Calcium-Skala. Nach einer Brennzeit von 10 Min. wird der 0-Punkt auf der Calcium-Skala mit der $1:20$ verdünnten Blindlösung, der Haupteichpunkt mit der in gleicher Weise verdünnten Haupteichlösung auf die Marke $4,5$ eingestellt. Die Zwischeneichung erfolgt entsprechend dem Nachstellverfahren nach jeder 2. oder 3. Probemessung. Der Gehalt der Proben an Lithium in mVal/l ergibt sich durch Division der abgelesenen Skalenteile durch drei.

Prüfung der Methode

Prüfung der Linearität der Eichkurve, Richtigkeitsprüfung

Als erstes wurde geprüft, ob der Zusammenhang zwischen gemessener Emission und vorgegebener Lithiumkonzentration im Bereich von $0,3$ – $4,5 \text{ mVal/l}$ linear ist. Dazu wurden einerseits wäßrige Proben mit konstantem Gehalt an Natrium ($143,5 \text{ mVal/l}$), Kalium ($3,84 \text{ mVal/l}$) und Calcium ($5,0 \text{ mVal/l}$) und variablem Gehalt an Lithium ($0,3, 0,75, 1,5, 3,0, 4,5 \text{ mVal/l}$) hergestellt, die wie die Blind- und Haupteichlösung $1:20$ mit $0,1 \text{ N HCl}$ verdünnt wurden. Zum anderen wurde dem lyophilisierten Normalserum Monitrol I X²⁾ (Natrium 136 mVal/l , Kalium $4,31 \text{ mVal/l}$, Calcium $4,72 \text{ mVal/l}$), das ebenfalls $1:20$ mit $0,1 \text{ N HCl}$ verdünnt wurde, die gleichen Lithiummengen zugesetzt wie den wäßrigen Proben. Zur Vermeidung systematischer Fehler wurde die Lithiumlösung für eine Konzentration mit derselben Pipette beiden Arten von Proben zugegeben.

Die Tabelle 1 gibt die wiedergefundenen Lithiumkonzentrationen der wäßrigen und serumhaltigen Proben an. Jedem arithmetischen Mittel liegen 5 Ansätze mit je 5 Messungen zugrunde. Außer der Standardabweichung s und der prozentualen Differenz $\Delta\%$ ist noch das Ergebnis eines t-Testes angegeben. Dabei ist

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s} \cdot \sqrt{n} \quad [1]$$

($\bar{x}$ arithmet. Mittel, s Standardabweichung, μ vorgegebene Lithiumkonzentration, n Anzahl der Ansätze).

Ist der Unterschied der gefundenen Lithiumkonzentration von der vorgegebenen signifikant, so muß t bei $P = 0,01$ größer als $4,03$ und bei $P = 0,05$ größer als $2,57$ sein.

Wie man den Zahlenwerten der Tabelle 1 entnehmen kann, sind die Abweichungen der gemessenen Lithiumkonzentrationen von den vorgegebenen bei den wäßrigen Proben relativ gering ($<0,5\%$) und in keinem Fall statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu ergeben sich bei den serumhaltigen Lithiumproben für jede Konzentration statistisch signifikant zu niedrige Werte. Inwieweit diese Abweichungen den Lithiumkonzentrationen proportional sind, ergibt erst die Anwendung der Regressionsanalyse auf das Zahlenmaterial. Bezeichnet man mit x die vorgegebene Lithiumkonzentration und mit y die wiedergefundene, so lautet für die wäßrigen Proben die Regressionsgleichung:

$$y_w = 0,994 x_w + 0,015. \quad [2]$$

²⁾ Hersteller: Dade Reagents Ltd., Miami, USA.

¹⁾ Hersteller: Eppendorf-Gerätebau, Netheler und Hinz GmbH, Hamburg.

Tab. 1

Wiedergefundene Lithium-Konzentrationen wäßriger und serumhaltiger Proben bei Eichung mit wäßriger Blind- und Haupteichlösung

Vorgegebene Lithium-Konzentrationen mVal/l	Wiedergefundene Lithium-Konzentrationen a) wäßrige Proben mVal/l	b) serumhaltige Proben mVal/l
4,5	$\bar{x}$ 4,51 s $\pm 0,048$ $\Delta\%$ $+0,25\%$ t 0,58	4,39 $\pm 0,022$ $-2,4\%$ 11,9
3,0	$\bar{x}$ 3,00 s $\pm 0,015$ $\Delta\%$ $-1,6\%$ t 0,41	2,92 $\pm 0,024$ $-2,6\%$ 8,1
1,5	$\bar{x}$ 1,50 s $\pm 0,020$ $\Delta\%$ 0,00 % t 0,0	1,48 $\pm 0,015$ $-1,3\%$ 3,12
0,75	$\bar{x}$ 0,753 s $\pm 0,0046$ $\Delta\%$ $+0,37\%$ t 1,4	0,732 $\pm 0,0052$ $-2,4\%$ 9,6
0,30	$\bar{x}$ 0,300 s $\pm 0,0046$ $\Delta\%$ $-0,06\%$ t 0,89	0,296 $\pm 0,0040$ $-1,4\%$ 2,65

Da das additiv konstante Glied $a = 0,015$ von 0 nicht signifikant verschieden ist, ergibt sich für $a = 0$ die neue Regressionsgleichung (5):

$$y_w = 1,0014 x_w. \quad [3]$$

Nach dem t-Test für die Abweichung des Regressionskoeffizienten von einem vorgegebenen Wert ist 1,0014 nicht von 1 signifikant verschieden. Die gefundenen Lithiumkonzentrationen der wäßrigen Proben stimmen mit den vorgegebenen überein, d. h. systematische Fehler sind bei dieser Versuchsanordnung nicht aufgetreten; die gemessene Lithiumkonzentration ist der vorgegebenen direkt proportional.

Für die serumhaltigen Proben lautet die Regressionsgleichung:

$$y_s = 0,974 x_s + 0,0058. \quad [4]$$

Auch hier ist das additiv konstante Glied von 0 nicht signifikant verschieden, so daß für $a = 0$

$$y_s = 0,976 x_s \quad [5]$$

lautet. Die Abweichung des Regressionskoeffizienten von 1 ist hier statistisch signifikant ($P < 0,001$).

Einfluß der Serumverdünnung

Der Einfluß der Serumbestandteile mit Ausnahme von Natrium, Kalium und Calcium sowie Chlorid bewirkt bei den 1:20 verdünnten Proben im untersuchten Konzentrationsbereich eine durchschnittliche Abnahme der Emission um 2,4%. Auch hier ist die gemessene Lithiumemission proportional der vorgegebenen.

Mit der entsprechenden Versuchsanordnung wurde ergänzend noch der Einfluß geringer verdünnter Serumproben auf die Lithiumemission untersucht. Dabei zeigte sich bei der 1:10 Verdünnung eine durchschnittliche Abnahme um 3,2% ($P < 0,001$) der gemessenen Lithiumemission gegenüber den wäßrigen Proben und bei der 1:5 Verdünnung eine Abnahme um 5,8% ($P < 0,001$).

Vergleich der Eichung mit primären Standards und Standardproben

Da die verminderte Lithiumemission der serumhaltigen Proben mit großer Wahrscheinlichkeit auf den Unterschied in den physikalisch-chemischen Eigenschaften gegenüber den wäßrigen Eichlösungen zurückzuführen ist, wurden wieder die gleichen serumhaltigen Proben wie in Tabelle 1 hergestellt. Bei der Messung diente als Blindlösung jedoch ein 1:20 verdünntes Normalserum und als Eichlösung das gleiche Serum mit einem Lithiumzusatz von 1,5 mVal/l, beide 1:20 mit 0,1N HCl verdünnt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, es sind dieselben Symbole wie in Tabelle 1 verwandt.

Tab. 2

Wiedergefundene Lithium-Konzentrationen verdünnter Serum-Proben bei Eichung mit serumhaltiger Blind- und Haupteichlösung

Vorgegebene Lithium- Konzentra- tionen mVal/l	Wiedergefundene Lithium-Konzentrationen der serumhaltigen Proben mVal/l			
	$\bar{x}$	s	$\Delta\%$	t
4,50	4,49	0,021	—0,3	1,51
3,00	2,99	0,0089	—0,3	2,51
1,50	1,50	0,0065	0,0	0,00
0,750	0,753	0,0088	+0,4	0,76
0,300	0,299	0,0033	—0,3	0,67

Die Abweichungen der gefundenen Lithiumkonzentrationen von den vorgegebenen sind relativ gering ($< 0,4\%$) und in keinem Fall statistisch signifikant.

Da bei der Richtigkeitsprüfung nicht ohne weiteres angenommen werden kann, daß das Lithium, das den wäßrig verdünnten Serumproben zugesetzt wurde, sich bei der flammenphotometrischen Bestimmung ebenso verhält wie das im Serum von behandelten Patienten bereits vorhandene (3), wurde von 12 Patientenserum je 1 ml trocken verascht (6) und erst dann die Lithiumkonzentration flammenphotometrisch bestimmt.

Je 1 ml Serum wird mit derselben Vollpipette in einen Platintiegel und in einen 20 ml Meßkolben gegeben. Der Meßkolben wird bis zur Marke mit 0,1N HCl aufgefüllt. Das Serum im Tiegel wird zunächst im Vakuum über P_2O_5 getrocknet und anschließend 3 Stdn. im Muffelofen bei 550° verascht. (Die Siedepunkte des Lithiums, seines Chlorids und seines Oxids liegen über 1300°.) Der Rückstand wird in 20 ml 0,095N HCl aufgenommen und der Lithiumgehalt in einer Serie mit den nicht veraschten Serumproben flammenphotometrisch bestimmt.

Tab. 3

Vergleich der wiedergefundenen Lithium-Konzentrationen veraschter und nativ angesetzter Serum-Proben

Lithium-Konzentration der nativ angesetzten Serum-Proben mVal/l	Lithium-Konzentration der veraschten Proben mVal/l
0,831	0,850
0,830	0,860
0,827	0,859
0,505	0,528
0,503	0,524
0,508	0,518
0,832	0,850
0,504	0,520
0,510	0,523
0,708	0,727
0,703	0,717
0,496	0,506

Tab. 4
Einfluß variabler Serum-Elektrolyt-Konzentrationen auf die Lithium-Bestimmungen

Zusammensetzung der wäßrigen unverdünnten Proben an Elektrolyten in mVal/l				Wieder- gefundene Lithium- Konzentra- tionen $\bar{x}$ mVal/l	Vertrauens- bereich von $\bar{x}$ für $P = 0,05$	Δx : vor- gegebene Lithium- Konzentra- tionen minus $\bar{x}$	Δx in Prozent der vor- gegebenen Lithium-Konzentra- tionen	
Li	Na	K	Ca					
1,8	107,6	3,84	5,0	1,783	$\pm 0,0039$	-0,017	-0,95	$\pm 0,21$
0,45	107,6	3,84	5,0	0,430	$\pm 0,0020$	-0,020	-4,5	$\pm 0,4$
1,8	179,3	3,84	5,0	1,814	$\pm 0,0053$	+0,014	+0,79	$\pm 0,30$
0,45	179,3	3,84	5,0	0,468	$\pm 0,0017$	+0,018	+4,0	$\pm 0,4$
1,8	143,5	1,92	5,0	1,790	$\pm 0,0047$	-0,010	-0,58	$\pm 0,26$
0,45	143,5	1,92	5,0	0,443	$\pm 0,0028$	-0,007	-1,5	$\pm 0,6$
1,8	143,5	5,76	5,0	1,811	$\pm 0,0054$	+0,011	+0,63	$\pm 0,30$
0,45	143,5	5,76	5,0	0,454	$\pm 0,0013$	+0,004	+0,97	$\pm 0,28$
1,8	143,5	3,84	2,5	1,791	$\pm 0,0044$	-0,009	-0,52	$\pm 0,25$
0,45	143,5	3,84	2,5	0,435	$\pm 0,0027$	-0,015	-3,4	$\pm 0,6$
1,8	143,5	3,84	7,5	1,812	$\pm 0,0060$	+0,012	+0,68	$\pm 0,33$
0,45	143,5	3,84	7,5	0,461	$\pm 0,0016$	+0,011	+2,4	$\pm 0,4$

Die Tabelle 3 gibt die gefundenen Lithiumkonzentrationen der veraschten und der in üblicher Weise angesetzten Serumproben wieder.

Die statistische Auswertung nach der Paaranalyse ergibt mit $t = 9,25$ eine signifikante Differenz ($P < 0,001$). Die nativ angesetzten Serumproben ergeben gegenüber den veraschten Serumproben einen um $2,8 \pm 0,5\%$ niedrigeren Gehalt an Lithium.

Störeinflüsse von Natrium, Kalium und Calcium

Der Einfluß variabler Natrium-, Kalium- und Calcium-Konzentrationen auf die gemessene Emission wurde an wäßrigen Proben untersucht. Dabei wurden zwei Lithiumkonzentrationen, die im oberen und unteren therapeutischen Bereich lithiumbehandelter Patienten-seren liegen, konstant gehalten. Für Na, K und Ca wurde jeweils eine obere und untere Konzentration gewählt, die den pathologischen Bereich der Serum-elektrolyte weitgehend einschließt. Die wäßrigen Proben wurden wieder 1:20 mit 0,1N HCl verdünnt. Die Tabelle 4 gibt in Spalte 1 die Zusammensetzung der unverdünnten wäßrigen Proben wieder. Jedem arithmetischen Mittel liegen insgesamt 9 Ansätze mit je 5 Messungen zugrunde. Der Vertrauensbereich für $\bar{x}$ ist berechnet für $P = 0,05$ nach der Formel

$$\text{Vertrauensbereich } \bar{x} = \frac{s \cdot t(P, f)}{\sqrt{n}} = \frac{s \cdot 2,31}{3} \quad [6]$$

Man erkennt aus der Tabelle, daß der Störeinfluß von Natrium, Kalium und Calcium auf die gemessene Emission bei den Proben mit 0,45 mVal/l Lithium prozentual am größten ist. Statistisch läßt sich im einzelnen sichern:

1. Jedes der arithmetischen Mittel der wiedergefundenen Lithiumkonzentrationen ist signifikant ($P < 0,01$) von der vorgegebenen Lithiumkonzentration verschieden.
2. Bei den Proben mit 0,45 mVal/l Lithium sind die arithmetischen Mittel untereinander signifikant verschieden (teils $P < 0,05$, teils $< 0,01$); d. h. $\bar{x}_{Na 107,6} < \bar{x}_{Ca 2,5} < \bar{x}_{K 1,92}$, bzw. $\bar{x}_{Na 179} > \bar{x}_{Ca 7,5} > \bar{x}_{K 5,76}$. Der Störeinfluß bei den angegebenen Konzentrationen ist

von Natrium am größten, dann folgt Calcium und zuletzt Kalium.

Bei der hohen Lithiumkonzentration ergeben sich meistens keine signifikanten Unterschiede mehr. Die Annahme, daß der gemessene Störeinfluß von Natrium, Kalium und Calcium weitgehend von der Lithiumkonzentration im untersuchten Bereich unabhängig ist, liegt nahe. Es würde sich dann vorwiegend um eine sogenannte Blindwertstörung handeln. Für eine strenge Beweisführung reicht das Zahlenmaterial nicht aus. Von praktisch wichtiger Konsequenz ist jedoch, daß an der oberen therapeutisch erlaubten Serumlithiumkonzentration die prozentualen Fehler durch variable Natrium-, Kalium- und Calcium-Konzentrationen kleiner als 1% sind, auch wenn es zu stark pathologischen Abweichungen kommt.

Präzision und Nachweisgrenze

Die Streuung in der Serie (Präzision, Reproduzierbarkeit) wurde wiederholt im unteren und oberen therapeutisch wirksamen Lithiumkonzentrationsbereich ermittelt. Jeweils 18 Ansätze aus einem Normalserum mit einer Lithiumzumischung wurden einmal bestimmt. Die Tabelle 5 gibt die arithmetischen Mittel der gemessenen Lithiumkonzentrationen mit Standardabweichung und Variationskoeffizient wieder.

Aus den Zahlenwerten geht hervor, daß für den untersuchten Konzentrationsbereich der Variationskoeffizient unabhängig von der Lithiumkonzentration ist. Dies

Tab. 5
Abhängigkeit der Präzision in der Serie von der Lithium-Konzentration der Serum-Proben

Arithmetische Mittel der gemessenen Lithium- Konzentrationen $\bar{x}$ (n = 18)	Standardabweichung s	Variationskoeffizient v
0,399	0,0064	1,6
0,402	0,0054	1,3
0,402	0,0044	1,1
0,403	0,0052	1,3
0,415	0,0058	1,4
1,63	0,025	1,4
1,67	0,020	1,2
1,67	0,024	1,5
1,88	0,023	1,2
1,90	0,024	1,3

ist ein für flammenphotometrische Methoden nicht ungewöhnlicher Befund. Voraussetzung ist, daß die untere Konzentration genügend über der Nachweisgrenze liegt (4). Die nach KAISER und SPECKER (7) berechnete Nachweisgrenze ergibt sich zu $0,79 \mu\text{Val/l}$ bzw. $5,4 \mu\text{g/l}$. Damit liegt die untere für diese Methode empfohlene Lithiumkonzentration ($0,3 \text{ mVal/l Serum}$) in den 1:20 verdünnten Serumproben noch um das 19fache über der Nachweisgrenze.

Probeverwahrung

Zur Frage der Probeverwahrung sei noch kurz erwähnt, daß an lithiumhaltigen Patientenserum, die gut verschlossen bei Zimmertemperatur oder im Kühlschrank $+4^\circ$ 5 Tage aufbewahrt wurden, keine Änderung der Lithiumkonzentration festgestellt werden konnte.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Kontrolle des Serumlithiumspiegels während der Be-

handlung mit dem Eppendorf-Flammenphotometer zuverlässig durchgeführt werden kann. Das Verfahren ist nicht schwieriger als die üblichen Elektrolytbestimmungen mit diesem Gerät.

Die Richtigkeit ist durch Zumischversuche und Vergleichsuntersuchungen zwischen wäßrig verdünnten Seren und veraschten Seren geprüft. Die gemessenen Lithiumkonzentrationen der veraschten Seren liegen gegenüber den 1:20 verdünnten Seren um $2,8 \pm 0,5\%$ höher. Es überrascht, daß AMDISEN (8) erst bei einer Serumkonzentration von mehr als 60% im Probeansatz einen Einfluß auf die gemessene Lithiumkonzentration feststellte. Daß HELM (9) bei einer Verdünnung von 1:10 noch merklich erniedrigte Lithiumwerte fand, steht im Einklang mit unseren Ergebnissen.

Die Präzision in der Serie (s) ist der Lithiumkonzentration proportional und liegt, als Variationskoeffizient ausgedrückt, zwischen 1,1 und 1,6%.

Herrn Professor R. HERRMANN danken wir für wertvolle Anregungen und die lebenswürdige Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

1. GERSHON, S. und A. YUWILER, J. Neuropsychiatry 1, 229 (1960).
2. SCHOU, M., Acta pharmac. tox. K'hn 15, 70 (1958). — 3. LANG, W. und R. HERRMANN, Zschr. exper. Med. 139, 200 (1965). — 4. HERRMANN, R. und C. TH. J. ALKEMADE, Flammenphotometrie; 2. Aufl. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960). — 5. WEBER, E., Grundriß der biologischen Statistik; 5. Aufl. S. 264, VEB, G. Fischer Verlag, Jena (1964). — 6. BILLS, CH. E., F. G. McDONALD, W. NIEDERMEIER und M. C. SCHWARTZ, Analytic. Chem. 21, 1076 (1949). — 7. KAISER, H., Z. analyt. Chem. 209, 1 (1965). — 8. AMDISEN, A., Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 20, 104 (1967). — 9. VON DER HELM, H. J. und D. ANDRIESE, Clin. chim. Acta (Amsterdam) 6, 747 (1961).

Priv.-Doz. Dr. Dr. D. Stamm
8 München 23
Kraepelinstr. 10

Bestimmung von Blei in biologischem Material durch zweifache direkte extraktive Titration mit Dithizon

Von G. KAMM

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. F. Schleyer)

(Eingegangen am 23. Februar 1968)

Blei in Blut, Urin und Faeces wird durch zweifache direkte extraktive Titration mit Dithizon in Chloroform quantitativ bestimmt. Thallium und Wismut werden vor der zweiten Titration selektiv abgetrennt. Für die Bestimmung von Blei in Knochen wird ein besonderes Verfahren angegeben.

The quantitative estimation of lead in blood, urine and faeces is carried out by double, direct extractive titration with a solution of dithizone (diphenyl thiocarbazon) in chloroform. Thallium and bismuth are selectively eliminated before the final (second) titration. A special procedure for the estimation of lead in bones is also described.

Die häufig herangetragene Bitte um Bestimmung des Bleispiegels in Blut und Urin gab Veranlassung, ein leicht zu handhabendes Verfahren ausreichender Spezifität und hoher Reproduzierbarkeit für das klinisch-chemische Laboratorium auszuarbeiten.

Für die quantitative Bestimmung von Blei in sehr unterschiedlichen Materialien sind zahlreiche Verfahren entwickelt worden. Seit aber 1925 H. FISCHER (1) das Diphenylthiocarbazon (= Dithizon) als äußerst empfindliches photometrisches Reagens für diejenigen Metallionen erkannte, die in wäßriger Lösung schwerlösliche

Sulfide bilden, wurde das Dithizon zum häufigst gebrauchten Reagens in der Metallspurenanalyse. Bis heute sind 18 Metalle bekannt geworden, die in jeweils begrenzten pH-Bereichen zu meist lebhaft gefärbte innere Komplexe bilden, die in Wasser praktisch nicht, in Tetrachlorkohlenstoff oder besser Chloroform mäßig, aber für die Spurenanalyse ausreichend löslich sind. IWANTSCHOFF (2) hat in einer Monografie eingehend die Analysetechnik der Dithizonbestimmungsmethoden mit zahlreichen Einzelvorschriften beschrieben. Ausgezeichnete Analysenverfahren sind auch bei KOCH und KOCH-DEDIC (3) angegeben.