DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Siebzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Beobachtungen zur Säurebestimmung im Mageninhalte.

Von Prof. Dr. H. Leo in Bonn.

Wenn trotz ungemein zahlreicher und eingehender Untersuchungen unsere Kenntnisse über die normalen und pathologischen Verhältnisse der Säuresecretion resp. des Säuregehaltes im Mageninhalte noch nicht über ein gewisses Anfangsstadium hinausgekommen sind, und die Resultate der verschiedenen Autoren so häufig von einander abweichen, so liegt die Ursache hierfür sicherlich in nicht geringem Grade an der Unvollkommenheit der angewandten analytischen Methoden. Leider bin ich auf Grund der unten mitgetheilten Untersuchungen zu dem Ergebnisse gelangt, dass auch diejenige Methode, welche bisher von der Mehrzahl der Autoren als besonders brauchbar zur quantitativen Bestimmung der Salzsäure betrachtet wurde, nämlich die Sjöqvist'sche, mit groben Fehlern behaftet ist.

Ich wurde zu meinen bezüglichen Untersuchungen veranlasst durch vergleichende Analysen, welche ich bei einer grossen Zahl von Mageninhalt nach der Sjöqvist'schen und nach meiner Methode (mit CaCO_3 unter gleichzeitiger Bestimmung der flüchtigen Säuren durch Erhitzen sowie der Milchsäure durch Aetherextraction) anstellte.

Hierbei ergab sich freilich in einer grossen Zahl der Fälle eine völlig befriedigende Uebereinstimmung der nach den beiden Methoden gefundenen Werthe. In manchen Fällen war jedoch der nach meiner Methode gefundene Salzsäuregehalt höher als der nach Sjöqvist. Ich legte hierauf anfänglich weniger Werth, weil ich es für möglich hielt, dass nicht alle Milchsäure durch Aether extrahirt war. Wie sich weiter unten zeigen wird, war diese Annahme irrig, und der Salzsäurewerth nach Sjöqvist zu gering gefunden. Von vornherein war mir aber sehr auffallend, dass in nicht wenigen Fällen nach Sjöqvist ein deutlich höherer Werth als durch meine Methode ermittelt wurde, ja, dass sogar zuweilen die mittels CaCO_3 eruirte Acidität für freie Säuren, ohne vorherige Entfernung der organischen Säuren, niedriger war, als die Acidität, welche aus dem nach Sjöqvist gefundenen Werth für Salzsäure allein berechnet wurde.

Dies letztere Resultat konnte nur dadurch veranlasst sein, dass die Methode von Sjöqvist nicht bloss freie Salzsäure angiebt. Salkowski¹⁾ hat in der That vor kurzem angegeben, dass auch die festgebundene HCl neutral reagirender Salze von organischen Basen spec. des salzsauren Chinins nach Sjöqvist als freie Salzsäure erscheint. Wenn Salkowski hierauf auch keinen besonderen Werth legt, so ist durch diesen Befund doch die allgemeine Gültigkeit der Methode bereits erschüttert worden, und es ist sehr wohl möglich, dass ähnliche Verbindungen auch im Mageninhalte vorkommen können.

Es war aber denkbar, dass auch anorganische neutrale Chlorverbindungen sich ähnlich wie das salzsaure Chinin verhalten und so fälschlicherweise als HCl bestimmt werden. Zur Entscheidung dieser Frage stellte ich Versuche mit NaCl und NH_4Cl an, von denen ich hier einige mittheile. Zur Bestimmung des BaCl_2 wurde stets Ausfällung mit H_2SO_4 und Wägung des abfiltrirten BaSO_4 vorgenommen, wie sie von v. Jaksch²⁾ vorgeschlagen worden ist.

I. Versuche mit NaCl.

1. 3,31 g NaCl in 100 Wasser gelöst. 10 ccm dieser Lösung werden nach Sjöqvist mit BaCO_3 behandelt. Der wässrige Extract des geglühten

Rückstandes giebt mit H_2SO_4 einen freilich nur geringfügigen Niederschlag von BaSO_4 . Derselbe beträgt nach dem Glühen 0,005 g BaSO_4 .

1 Mol. BaSO_4 entspricht 2 Mol. NaCl (233 : 117), also 0,005 g BaSO_4 = 0,0025 g NaCl = 0,025 % NaCl. Da die Lösung in Wirklichkeit 3,31 % NaCl enthielt, werden 0,76 % des NaCl mit BaCO_3 zu BaCl_2 umgesetzt.

Berechnet man den gefundenen BaSO_4 auf HCl, so ergiebt sich fälschlicherweise ein Gehalt von 0,0155 % HCl entsprechend 4,3 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge.

2. 5,02 g NaCl in 100 Wasser gelöst. 10 ccm dieser Lösung, wie oben behandelt, geben 0,0055 g BaSO_4 = 0,0028 g NaCl = 0,028 % NaCl.

Es sind also $\frac{0,028 \cdot 100}{5,02}$ = 0,56 % des NaCl mit BaCO_3 zu BaCl_2 umgesetzt worden.

Berechnet man 0,0055 g BaSO_4 auf HCl, so ergiebt sich fälschlicherweise ein Gehalt von 0,0171 % HCl = 4,7 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge.

3. 10 ccm dieser NaCl-Lösung werden mit 10 ccm einer annähernd $\frac{1}{10}$ Normal-HCl-Lösung (die HCl-Lösung enthält 0,3565 % HCl) versetzt und nach Sjöqvist behandelt. Es werden gefunden: 0,119 g BaSO_4 = 0,0369 g HCl = 0,369 % HCl.

Also infolge des Zusatzes der NaCl-Lösung werden 0,369 % HCl anstatt 0,3565 % HCl gefunden.

II. Versuche mit NH_4Cl .

1. 4,261 g NH_4Cl werden gelöst in 100 g Wasser.

10 ccm der Lösung werden nach Sjöqvist behandelt. Das wässrige Extract des geglühten Rückstandes giebt mit H_2SO_4 einen reichlichen Niederschlag, und zwar beträgt derselbe 0,357 g BaSO_4 . 1 Mol. BaSO_4 entspricht 2 Mol. NH_4Cl (233 : 107), also 0,357 g BaSO_4 = 0,164 g NH_4Cl = 1,64 % NH_4Cl .

Es sind also 38,5 % des NH_4Cl mit BaCO_3 zu BaCl_2 umgesetzt.

2. 2,4 g NH_4Cl in 100 ccm Wasser gelöst.

10 ccm der Lösung, wie oben behandelt, geben 0,333 g BaSO_4 = 0,153 g NH_4Cl = 1,53 % NH_4Cl . Es sind also $\frac{1,53 \cdot 100}{2,4}$ = 63,8 % des NH_4Cl beim Behandeln mit BaCO_3 zu BaCl_2 umgewandelt worden.

3. 10 ccm derselben Lösung von NH_4Cl werden mit 10 ccm einer annähernd $\frac{1}{10}$ Normal-HCl-Lösung (die HCl-Lösung enthält 0,3565 % HCl) versetzt und nach Sjöqvist behandelt.

Es werden gefunden 0,388 g BaSO_4 = 0,1203 g HCl = 1,203 % HCl.

Also anstatt 0,3565 % HCl wurden infolge des Zusatzes der NH_4Cl -Lösung 1,203 % HCl gefunden.

Das Ergebniss dieser Versuche ist, dass ein freilich nur kleiner Theil des an Na gebundenen Cl, dass aber ein sehr grosser Theil des im Salmiak vorhandenen Cl nach der Sjöqvist'schen Methode fälschlicherweise als freie Salzsäure gefunden wird. Da Salkowski ein gleiches Verhalten auch für das salzsaure Chinin nachgewiesen hat, so folgt, dass durch die Sjöqvist'sche Methode nicht nur HCl, sondern auch völlig neutrale Chloride organischer und anorganischer Basen als freie Salzsäure bestimmt werden.¹⁾

Während somit schon erwiesen ist, dass die Sjöqvist'sche Methode im allgemeinen zweifellos zu verwerfen ist, wäre noch zu er-

¹⁾ Die Umsetzung zwischen BaCO_3 und den neutralen Chlorverbindungen tritt im wesentlichen erst beim Erhitzen resp. Glühen ein. Ich unternahm daher, ehe ich die durch Phosphate bedingte Fehlerquelle kannte, den Versuch, ob sich das Princip der Sjöqvist'schen Methode nicht doch noch verwerthen liesse. Um einen Ueberschuss von BaCO_3 zu vermeiden, filtrirte ich daher das Gemenge der zu untersuchenden Flüssigkeit und des BaCO_3 und verwandte 10 ccm des Filtrats zur Analyse nach Sjöqvist (ohne weiteren Zusatz von BaCO_3). Auf diese Weise erhielt ich völlig befriedigende Resultate. Die Werthe stimmten bei Anwendung von HCl oder Gemengen von HCl und Milchsäure sehr gut, und die erwähnten neutralen Chlorverbindungen zeigten nur eine geringfügige Wirkung.

Infolge der Einwirkung des in Lösung gehenden BaCl_2 auf Phosphate ist jedoch auch diese Modification der Sjöqvist'schen Methode nicht verwerthbar.

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 122 p. 235.

²⁾ v. Jaksch, Klin. Diagnostik II. Aufl. p. 127.

örtern, ob auch im Mageninhalt die mitgetheilten Fehlerquellen in Frage kommen.

Was zunächst das stets in beträchtlichen Mengen im Mageninhalt anwesende NaCl anlangt, so ist dessen Anwesenheit bei gleichzeitiger Gegenwart beträchtlicher Mengen freier Salzsäure von verschwindend geringfügigem Einfluss auf das Resultat der Analyse. Denn es ist völlig gleichgültig, ob wir, wie bei dem obigen Beispiel, 0,3565% HCl (= 97,7 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge) oder infolge der Gegenwart von NaCl 0,369% HCl (= 101,1 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge) finden.

Anders aber liegt die Sache, wenn die ermittelte Salzsäuremenge nur gering ist. Ich habe wiederholt in Mageninhalt nach der Sjöqvist'schen Methode Werthe für HCl erhalten, welche nur wenig höher, ja sogar niedriger waren, als der durch die Gegenwart von NaCl bedingten Fehlerquelle entspricht. In solchen Fällen ist man also nicht imstande, durch die Sjöqvist'sche Analyse die wichtige Frage zu entscheiden, ob der Mageninhalt HCl enthält oder nicht.

Was das NH_4Cl anlangt, so scheint dasselbe, wenn überhaupt, so nur in kleinen Quantitäten im Mageninhalt vorzukommen. Ich habe mehrere Mageninhalt darauf nach Schlösing untersucht, indem jedesmal 20 ccm Inhalt verwendet wurden. In der grossen Mehrzahl der Fälle fand sich keine Spur von Ammoniak, in einigen Fällen, namentlich bei einem Nephritiker während eines urämisches Anfalles, konnten geringe Mengen nachgewiesen werden (in maximo 0,017% NH_3). Das sind so kleine Quantitäten, dass sie für die Salzsäurebestimmung nicht in Betracht kommen.

Die anfangs erwähnten Abweichungen bei vergleichenden Bestimmungen mittels CaCO_3 resp. nach Sjöqvist beweisen jedoch, dass im Mageninhalt Verbindungen vorkommen können, welche bewirken, dass die Sjöqvist'sche Analyse zu hohe Werthe ergibt. Ob hierbei vornehmlich Salze organischer Basen in Frage kommen, lasse ich dahin gestellt, halte es aber wegen der negativen Ergebnisse der Ammoniakbestimmungen für wahrscheinlich.

Aber die Sjöqvist'sche Methode leidet noch an einem weiteren groben Fehler, welcher auch für die Untersuchung des Mageninhalts schwer in's Gewicht fällt und darin besteht, dass bei Gegenwart von phosphorsauren Salzen ein mehr oder weniger grosser Theil der freien Salzsäure (bis zu 70%) zu wenig gefunden wird. Ich wurde auf dieses Verhalten aufmerksam gemacht durch vergleichende Analysen, welche ich bei Mischungen von Milch und Salzsäure mittels der Sjöqvist'schen und zugleich mittels meiner Methode anstellte, und bei denen die nach Sjöqvist gefundenen Werthe für freie HCl stets und zuweilen erheblich unter den durch meine Methode ermittelten Werthen lagen (s. u.).

Die Ursache für dieses Verhalten glaubte ich in dem reichen Gehalt der Milch an Phosphaten suchen zu müssen.

Bekanntlich tritt bei Zufügung von BaCl_2 zu Lösungen von phosphorsauren Salzen, besonders unter Erhitzen ein Niederschlag von unlöslichem phosphorsauem Baryt ein. Da nun die Sjöqvist'sche Methode darauf beruht, dass das durch die Umsetzung von HCl und BaCO_3 gebildete BaCl_2 mit Wasser ausgelaugt und in der Lösung bestimmt wird, so ist klar, dass bei Gegenwart von phosphorsauren Salzen durch Bildung von unlöslichem Baryumphosphat ein mehr oder weniger grosser Theil von BaCl_2 verloren geht, dass also zu wenig Salzsäure gefunden wird. Zur Illustration dieses Verhaltens sind im folgenden einige Analysen mitgetheilt.

I. 50 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäure werden gemischt mit 50 ccm einer Lösung von KH_2PO_4 , deren Acidität (Phenolphthalein) = 59,0 $\frac{1}{10}$ Lauge. Die Titirung dieser Mischung ergibt eine Acidität von 79,5 (50 für HCl, 29,5 für KH_2PO_4). Durch die CaCO_3 -Methode wird die der Salzsäure entsprechende Acidität zu 50 festgestellt. Das entspricht einem Gehalt von 0,183% HCl. 10 ccm der Mischung nach Sjöqvist geben 0,0185 g BaSO_4 entsprechend 0,00574 g HCl.

Das Resultat der Analyse nach Sjöqvist war demnach 0,057% HCl, während der wirkliche HCl Gehalt 0,183% beträgt; d. h. es wurden nur 31,15% des wirklichen Gehaltes an freier Salzsäure nach Sjöqvist gefunden.

II. 10 ccm einer annähernd $\frac{1}{10}$ HCl werden mit 10 ccm einer Lösung von NaH_2PO_4 (Acidität = 47 $\frac{1}{10}$ Lauge) gemischt und nach Sjöqvist analysirt. Es wurden aus den 20 ccm Flüssigkeit gefunden 0,0590 g BaSO_4 entsprechend 0,0183 g HCl.

In Wirklichkeit enthielten aber 10 ccm der annähernd $\frac{1}{10}$ Salzsäure 0,0357 g HCl. Es wurden also nach Sjöqvist nur 54,1% des wirklichen Gehaltes an freier Salzsäure gefunden.

Um zu zeigen, dass diese Fehlerquelle auch für den Mageninhalt sehr in Betracht kommt, theile ich ein paar Analysen mit, welche ich bei Mischungen von Milch und HCl angestellt habe.

I. Gleiche Theile gekochter Milch (Acidität = 22 $\frac{1}{10}$ Lauge) und $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäure werden mit einander vermischt.

Die Mischung enthält (nach meiner Methode mit CaCO_3) 0,146% HCl. Nach Sjöqvist werden gefunden 0,04% HCl, also nur 27,3% des wirklichen Werthes.

II. Das Gemenge gleicher Theile Molke (Acidität = 13 $\frac{1}{10}$ Lauge) und $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäure enthält nach meiner Methode 0,137% HCl. Nach Sjöqvist werden gefunden 0,079% HCl, also nur 57,6% des wirklichen Werthes.

Es ist somit der Nachweis geliefert, dass die Methode von Sjöqvist durchaus fehlerhaft und auch für die Untersuchung des Mageninhalts zu verwerfen ist.

Selbstverständlich sind damit auch die vielfachen Modificationen dieser Methode, wie sie von Bourget¹⁾, Salkowski²⁾ u. a. angegeben wurden, als abgethan zu betrachten.

Im Anschluss hieran seien noch Beobachtungen mitgetheilt, welche ich über die Bestimmung der Acidität des Mageninhalts unter Anwendung verschiedener Indicatoren gemacht habe.³⁾

Bekanntlich erhält man gleiche Werthe bei Aciditätsbestimmungen mit verschiedenen Indicatoren nur dann, wenn sich lediglich freie anorganische Säuren (ausser Phosphorsäure) oder organische Säuren in Lösung befinden. Anders aber liegt die Sache, wenn in der Lösung Phosphorsäure⁴⁾ resp. Phosphate oder sonstige Verbindungen enthalten sind, welche insofern säureartigen Charakter haben, als sie mit Natronlauge in Reaction treten. Hierzu gehören unter anderen die Verbindungen der Salzsäure mit Eiweisskörpern. Aber auch festgebundene Salze stickstoffhaltiger Basen mit Salzsäure verhalten sich den verschiedenen Indicatoren gegenüber verschieden. So hat Salkowski⁵⁾ gezeigt, dass das salzsaure Chinin nur bei Anwendung des Phenolphthaleins saure Reaction darbietet, während es dem Lakmus und der Rosolsäure gegenüber alkalisch reagirt.

Es erschien von Wichtigkeit zu untersuchen, in wiefern diese verschiedene Wirkungsweise der einzelnen Indicatoren sich beim Mageninhalt äussert. Ich erstreckte meine Untersuchungen nur auf die gebräuchlichsten Indicatoren, nämlich Phenolphthalein, Rosolsäure und Lakmus. Die bei Stickstoffbestimmungen so werthvolle Cochenilletinctur lässt bei Mageninhalt keine scharfe Endreaction erkennen und ist daher hier nicht anwendbar.

Es zeigte sich nun bei meinen Untersuchungen zunächst, dass die mit verschiedenen Indicatoren bestimmten Säuregrade niemals mit einander übereinstimmen, und dass der mit Phenolphthalein ermittelte Werth stets den dem Lakmus resp. der Rosolsäure entsprechenden übertrifft. Diese Differenzen sind sehr verschieden gross. In nur wenigen Fällen betrugen sie nicht mehr als 4 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge (auf 100 ccm Inhalt), in der Mehrzahl waren sie, und zwar zum Theil beträchtlich höher. In einem Falle (normales Individuum: Entleerung des Mageninhalts 2 Stunden nach Ewald'schem Probefrühstück), wo ich die grösste Differenz fand, entsprach die Gesamttacidität mit Rosolsäure bestimmt 42, mit Lakmus 68 und mit Phenolphthalein 73,4 ccm $\frac{1}{10}$ Lauge.

Es fragte sich nun, in welchem Verhältniss der mittels der verschiedenen Indicatoren ermittelte Aciditätsgrad zur Menge der im Mageninhalt vorhandenen freien Säure, speciell der Salzsäure steht. Da der dem Phenolphthalein entsprechende zweifellos nicht nur durch freie Säuren bedingt wird, so konnte nur daran gedacht werden, dass vielleicht die mit Rosolsäure oder Lakmus ermittelte Acidität lediglich durch freie Säuren (also HCl und organische Säuren) veranlasst werde und somit eventuell ohne weitere quantitative Analyse ein directes Maass für die vorhandenen freien Säuren darbiete. Zur Entscheidung dieser Frage wurde bei einer grösseren Zahl von Mageninhalt einerseits die Gesamttacidität mit den drei erwähnten Indicatoren und andererseits die in ihnen enthaltene Menge freier Säuren, speciell der Salzsäure nach meiner Methode bestimmt. Die hierdurch gefundene Acidität für freie Säuren und Salzsäure allein wurde dann mit den durch die verschiedenen Indicatoren gefundenen Werthen für die Gesamttacidität verglichen.

Das Resultat war zunächst, wie zu erwarten, dass in sämtlichen Fällen die durch Phenolphthalein eruirte Gesamttacidität wesentlich höher ist als die den freien Säuren resp. der Salzsäure entsprechende Acidität. Zuweilen ist sogar derjenige Theil der Gesamttacidität, welcher durch freie Säuren bedingt wird, nur wenig höher oder selbst niedriger, als der durch andere Verbindungen veranlasste.⁶⁾

¹⁾ Arch. de médecine experim. 1889, No. 6, p. 844.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 123, p. 307.

³⁾ Diese Beobachtungen sind zum Theil bereits in ausführlicher Weise in der von mir veranlassten Dissertation von G. Lippmann (Bonn 1891) publicirt worden.

⁴⁾ Eine vorzügliche Zusammenstellung der bezüglich der Litteratur findet sich in dem Lehrbuch der Analyse des Harns von Huppert u. Thomas. p. 19.

⁵⁾ l. c.

⁶⁾ Aus der grossen Zahl meiner Beobachtungen greife ich zur Erläuterung dessen nur 2 Fälle heraus:

1) Mageninhalt eines Phthisikers 1 $\frac{1}{2}$ Std. nach Probefrühstück. Acidität (Phenolphthalein) 29,4; nach Entfernung der organischen Säuren 20,0 (+ CaCl_2 :23,0); nach Behandlung mit CaCO_3 17,0. Also Acidität für HCl 23,0 — 17,0 = 6,0 (= 0,022 % HCl), für sonstige Verbindungen sauren Charakters (ausser HCl und freier Milchsäure): 14,0 (20,0—6,0).

2) Carcinoma ventriculi: Acidität (Phenolphthalein) 51,0; nach Ent-

Die durch Rosolsäure und die durch Lakmus ermittelte Gesamttacidität kam in nicht wenigen Fällen der nur den freien Säuren entsprechenden Acidität sehr nahe. Eine völlige Uebereinstimmung aber fand sich nur in wenigen Fällen, während bei der Mehrzahl die Abweichungen sehr beträchtliche waren.

Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass keiner der Indicatoren insofern einen Vorzug vor einem der anderen beanspruchen darf, als die durch ihn ermittelte Gesamttacidität einen sicheren Schluss auf die vorhandenen freien Säuren gestattet. Hierzu ist nach wie vor eine genaue quantitative Analyse nöthig, welche aber nach meiner Methode in kürzester Zeit und auf die leichteste Weise anzustellen ist.

Wir können daher auch die Rosolsäure und das Lakmus nicht aus dem Grunde für werthvoller erachten, weil die durch diese Indicatoren gefundene Gesamttacidität der den freien Säuren entsprechenden Acidität näher kommt. Da ausserdem die Tüpfelmethode mit Lakmus sehr umständlich, und die Endreaction bei der Rosolsäure viel weniger scharf als bei Phenolphthalein ausfällt, so glaube ich, dass man dem Phenolphthalein den Vorzug vor den anderen Indicatoren geben soll. Jedenfalls zeigen die mitgetheilten Beobachtungen, dass man bei vergleichenden Untersuchungen stets mit demselben Indicator arbeiten muss, und dass bei Bestimmungen des Säuregrades stets anzugeben ist, welcher Indicator angewendet wurde.