Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME / LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 38

Freitag, den 22. September 1922

48. Jahrgang

Die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Innere Medizin¹⁾.

Von L. Michaelis.

M. H.! An dem heutigen Abend will ich mich bemühen, Ihrem Wunsche, etwas von der Anwendung der physikalischen Chemie auf die Medizin zu hören, nach Möglichkeit nachzukommen. Die physikalische Chemie läßt sich von der gewöhnlichen Chemie nicht scharf abgrenzen. Ursprünglich war alle Chemie eine physikalische Chemie. Die Methoden, mit denen die Chemiker arbeiten, sind im Grunde genommen sämtlich physikalischer Natur. Die Entwicklung der Chemie hat es aber mit sich gebracht, daß einige dieser Methoden eine so vielseitige Anwendung fanden, daß jahrzehntelang die ganze Chemie sich auf Grund einiger weniger physikalischer Methoden aufbauen konnte, wie z. B. die Wägung, die Druck- und Volummessung von Gasen, optische Drehung u. dgl. Diese Methoden eröffneten der Chemie ein so ungeheures Arbeitsfeld, daß man andere physikalische Methoden jahrzehntelang darüber vernachlässigte. Das hat seine volle Berechtigung gehabt, denn zunächst galt es, den Schatz unserer Kenntnisse mit Hilfe der glänzend bewährten Methoden nach Möglichkeit zu erweitern. Als dann später auch andere physikalische Methoden dem Zwecke der Chemie dienstbar gemacht wurden, erwies es sich, daß nicht alle Forscher diesen gesteigerten Ansprüchen an Methodik folgen konnten, und so ergab sich eine Arbeitsteilung, und man unterschied die reinen Chemiker, d. h. also mit Anwendung auf medizinischem Gebiete: die „physiologischen“ Chemiker; und zweitens die „physikalischen“ Chemiker. Diese Einteilung hat nur ein historisches Interesse, und wir stehen heute in einem Stadium der Entwicklung, wo kein Chemiker die sogenannten physikochemischen Methoden entbehren kann. Für die Zukunft ist eine Trennung der reinen Biochemie und der physikalischen Biochemie nicht aufrechtzuerhalten, und die aus praktischen Gründen heute noch erforderliche Trennung der eigentlichen Biochemie oder physiologischen Chemie und der physikalischen Biochemie ist nur als ein Entwicklungsstadium aufzufassen. In der Entwicklung der akademischen Einrichtungen allerdings, welche naturgemäß der Entwicklung der Wissenschaft selbst nachhinken muß, ist heute soeben erst dasjenige Stadium erreicht, in dem man beginnt, den Unterschied der eigentlichen Biochemie und der physikalischen Biochemie zu empfinden.

Jedes Gebiet der Biochemie bedarf der Erweiterung im Denken und in der Methodik nach der sogenannten physikochemischen Richtung, und die einzig wahre Lösung der mir heute gestellten Aufgabe wäre daher, Ihnen die gesamte physiologische und pathologische Chemie unter den erweiterten Gesichtspunkten vorzutragen. Das werden Sie aber nicht von mir erwarten, ich glaube besser daran zu tun, Ihnen auf einem kleinen, beschränkten Gebiete zu zeigen, um was für Probleme es sich bei dieser neuen Forschungsrichtung handelt. So werden Sie am besten erkennen können, welchen Einfluß diese Forschung auf das Denken in der Medizin hat. Noch bis vor kurzer Zeit interessierten sich nur wenige Mediziner für diese neuen Methoden, und sie wurden von den andern ein wenig für Sonderlinge gehalten. Erst in den allerletzten Jahren und mit ziemlicher Plötzlichkeit ist die physikalische Chemie in der Medizin Mode geworden, und es zeigen sich neben den Vorteilen, die ein neuauftretender Wissenschaftszweig bietet, auch die Schäden einer wissenschaftlichen Mode: die Durchdringung der gesamten Literatur mit den neuen Begriffen, die in den Händen derjenigen, die sie nicht wirklich vom ersten Urfang her verstanden haben, zu trüben Allgemeinvorstellungen, ja zu Schlagworten herabsinken können. Ich denke dabei an den oft mißbrauchten Begriff des kolloidalen Zustandes, des Dispersitätsgrades, der Adsorption.

Ich möchte also meine Darlegung auf einige wenige Gebiete beschränken. Es ist mir ein Bedürfnis, diese Gebiete nicht danach auszusuchen, daß sie die tiefsten Probleme der Medizin berühren, sondern danach, daß sie schon nach dem heutigen Stande der Forschung bis zu einem gewissen Grade klar sind und unsere Untersuchungsmethodik bereichert haben. Denn es ist kein Kunststück, die tiefsten Probleme aufzustellen und sie in unexakter Weise zu behandeln. Viel nützlicher ist es, sich mit bescheideneren Problemen

zu begnügen, diese aber in wirklich exakter Form zu lösen. Es handelt sich hierbei natürlich nicht um eine Lösung des Problems in letzter Instanz, denn diese ist ja wahrscheinlich überhaupt nicht möglich, sondern nur um eine Lösung in demselben Grade, wie heutzutage ein naturwissenschaftliches Problem überhaupt gelöst werden kann.

Von diesen Problemen möchte ich Ihnen heute das der sauren und der alkalischen Reaktion zeigen. Es spielt von jeher in der Medizin eine sehr bedeutende Rolle. Wir wissen von jeher, daß das Blut alkalisch und der Harn meist sauer ist, daß der Magensaft sehr stark sauer ist und daß unser wichtigstes Stoffwechsel-Endprodukt eine Säure, die Kohlensäure ist. Das ganze Leben ist nur möglich unter fortwährender Erzeugung von Kohlensäure, es besteht zu einem großen Teil in einem Kampf gegen dieses notwendige Uebel und ist gebunden an die Fähigkeit des Organismus, sich dieses unumgänglichen Abfallstoffes zu entledigen. Das Versagen dieses Mechanismus können Sie unter dem Bilde der Dyspnoe, des Lungenödems, der Erstickung finden.

Um die Kohlensäure unschädlich zu machen, arbeitet der Organismus mit zwei Mitteln, erstens, indem er sich eine gewisse Alkalireserve vorrätig hält, welche die sauren Eigenschaften der Kohlensäure herabmindern soll — denn ein wesentlicher Teil der schädlichen Kohlensäurewirkung ist ihre saure Eigenschaft — und zweitens in der Ausscheidung der Kohlensäure durch die Atmung. Die Alkalireserve des Blutes bewirkt, daß ein Teil der Kohlensäure stets in Form von Natriumbikarbonat in ihm enthalten ist, ein anderer Teil ist in Form von freier, gelöster Kohlensäure enthalten. Die engen Beziehungen von Natriumbikarbonat und Kohlensäure bestimmen aber die jeweilige Azidität bzw. Alkalität des Blutes, und hiermit sind wir zu einem Begriff gekommen, mit dem wir uns erst näher beschäftigen müssen.

In der älteren Chemie identifizierte man die Alkalität einfach mit der Titrationsalkalität, d. h. mit den Zahlen, die man beim Titrieren der Lösung gegen Normalsäure unter Anwendung von Farbindikatoren erhielt. Die Titrationsazidität ist ein wertvoller Begriff, der durch die neuen Untersuchungen keineswegs überflüssig geworden ist, wie viele gemeint haben, die die Sache nur halb verstanden haben. Nur ist ein neuer Begriff hinzugekommen, die aktuelle Alkalität oder die Konzentration der Hydroxylionen. In jeder wässrigen Lösung befinden sich nämlich H- oder OH-Ionen, und zwar muß die Konzentration der H-Ionen auf alle Fälle umgekehrt proportional der der OH-Ionen sein. Das Produkt der Konzentration der H- und der OH-Ionen ist daher eine konstante Größe, welche man die Dissoziationskonstante des Wassers nennt. In einer neutralen Lösung sind beide von gleicher Konzentration, nämlich 10^{-7} (ein Zehnmilliontel) normal. Bei saurer Reaktion sind mehr H-Ionen als OH-Ionen vorhanden, bei alkalischer Reaktion ist es umgekehrt. Im Blut wird nun die Reaktion bestimmt durch das Mengenverhältnis von freier Kohlensäure und Bikarbonat. Solche Gemische einer schwachen Säure mit ihrem Alkalisalz haben nämlich für die Regulierung der Alkalität eine ganz hervorragende Rolle, von der man früher gar nichts wußte. Die hohe Bedeutung dieser Kombination für das Blut ist zuerst von L. J. Henderson erkannt worden. Allgemein wurden solche Kombinationen praktisch gleichzeitig von Sørensen und von mir erkannt und angewendet. Sørensen nannte sie Puffer, ich Regulatoren. Um Ihnen die Eigenart dieser Kombinationen klarzumachen, möchte ich Ihnen ohne Beweisführung drei Lehrsätze über die Eigenschaften der Puffer hinstellen.

1. Die Wasserstoffionenkonzentration h in einem Puffer kann nach der Formel berechnet werden: $h = k \cdot \frac{\text{(freie Säure)}}{\text{(Na-Salz dieser Säure)}}$, wo k die sogenannte Dissoziationskonstante der betreffenden Säure ist. Hieraus ergibt sich, daß die aktuelle Reaktion nur von dem Mengenverhältnis der freien Säure zu ihrem Alkalisalz abhängt, aber nicht von den absoluten Mengen.

2. ergibt sich hieraus die Folgerung: in einem Gemisch einer schwachen Säure mit ihrem Alkalisalz wird die h nicht merklich geändert, wenn man die Lösung mit reinem Wasser verdünnt.

3. Wenn man in zwei verschiedenen Lösungen durch geeignete Mengen und Stoffkombinationen die gleiche h einmal herstellt durch eine sehr dünne Lösung einer stärkeren Säure allein, ein zweites Mal durch einen Puffer, so ist die Pufferlösung bedeutend resistenter als die andere, d. h. fügt man zu der Lösung irgendeine Verunreinigung, wie Säure, Alkali, Eiweiß, so erhält der Puffer seine ursprüngliche h

¹⁾ Vortrag, gehalten im Verein für Innere Medizin in Berlin am 19. VI. 1922.

viel besser aufrecht als die einfache Säurelösung. Wollte man z. B. die alkalische Reaktion des Blutes mittels einer stark verdünnten Laugenlösung herstellen, so würde die h einer solchen Lösung wie ein Rohr im Winde hin und her schwanken, je nach den zufälligen Verunreinigungen mit den geringsten Spuren Kohlensäure aus der Luft. Eine Lösung, welche aber aus einem Karbonatpuffer besteht, ist gegen solche Verunreinigungen widerstandsfähig „gepuffert“.

4. Wir sahen soeben, daß die absolute Konzentration von Säure und Salz für die h bei einem Puffer nahezu belanglos ist, anders ist es aber mit ihrer Resistenz gegen Verunreinigung. Ein Puffer ist um so resistenter, je höher absolute Konzentration an Puffersubstanzen ist.

Mit diesen 4 Lehrsätzen arbeitet, wenn ich so sagen darf, der lebende Organismus, um die Reaktion seines Blutes aufrechtzuerhalten. Das Blut enthält 1. einen Puffer, nämlich ein Gemisch von Kohlensäure und Bikarbonat, und ist auf diese Weise imstande, seine h mit großer Präzision aufrechtzuerhalten, welche sehr dicht an der Neutralität liegt und auf keine andere Weise aufrechterhalten werden kann. Selbst große Ueberschüsse von Kohlensäure, die etwa beim Versagen der Atmungsregulation das Blut überschwemmen sollten, sind nicht imstande, die h des Blutes in beträchtlichem Maße zu verändern, 2. ist durch eine passend gewählte absolute Konzentration des Puffers dafür gesorgt, daß die Pufferung im Blute nicht größer ist als zweckentsprechend. Obwohl nämlich eine Vermehrung der freien Kohlensäure mit Blut, wie gesagt, keinen bedeutenden Einfluß auf die h hat, so ist doch immerhin ein kleiner Einfluß zu konstatieren. In der Tat wird die Blutflüssigkeit, wenn man etwas Kohlensäure einleitet, saurer, aber doch nur in dem Maße, wie es erforderlich ist, um die automatischen Vorgänge auszulösen, welche diesen Ueberschuß von Kohlensäure aus dem Körper entfernen sollen. Die Reizbarkeit des nervösen Atemzentrums hängt nämlich in erstaunlich hohem Maße von der h des umspülenden Blutes ab. Sobald das Blut etwas saurer wird, reagiert das Atemzentrum mit einer Erhöhung der Lungenventilation, sobald es alkalischer wird, wird die Ventilation vermindert. Das Atemzentrum verhält sich daher gegenüber den H-Ionen wie der Regulator eines Brutschrankes gegenüber der Wärmezufuhr, er erhält ein konstantes Niveau aufrecht.

Nun ist es seit langem bekannt, daß das Atemzentrum durch CO_2 gereizt wird, und Sie werden fragen, welche Berechtigung wir haben, der Kohlensäure diese Rolle zu entreißen und sie statt dessen dem H-Ion zuzuerteilen. Es gibt hierfür experimentelle Beweise und von der Natur selbst gelieferte, klinische Beweise. Ich will nur einen klinischen Beweis anführen. Beim azidotischen Diabetes wird das Blut mit einer unverbrennlichen Säure, der Oxybuttersäure, überschwemmt. Diese ist eine ziemlich starke Säure, ihr Natriumsalz ist ein nahezu ebenso neutraler Stoff wie NaCl , im Gegensatz zu den Natriumsalzen der Kohlensäure, von denen nicht nur das im Organismus niemals vorkommende Natriumkarbonat Na_2CO_3 , sondern auch das Natriumbikarbonat NaHCO_3 infolge hydrolytischer Spaltung alkalisch reagiert. Gelangt nun die Oxybuttersäure ins Blut, so setzt sie sich mit dem NaHCO_3 des Blutes um, sie gibt mit dem Na des Bikarbonats ein Neutralsalz, und CO_2 wird frei. Die Menge des NaHCO_3 ist daher gegen die Norm vermindert. Wäre es nun die Tendenz des Atemzentrums, die normale Spannung der freien CO_2 im Blut aufrechtzuerhalten, so müßte, nach der oben gegebenen „Pufferformel“, die h größer sein als beim gesunden Menschen. Ist aber die Tendenz des Atemzentrums, die h des gesunden Menschen im Blut aufrechtzuerhalten, so muß die Spannung der freien CO_2 beim Diabetiker gegen die Norm vermindert sein; anders ist bei vermindertem NaHCO_3 -Gehalt diese Aufgabe nicht zu lösen. Die Messung zeigt nun, daß auch bei schwerster Azidose die h des Blutes die normale und dementsprechend die CO_2 -Spannung eine unter-normale ist. Sobald diese Regulationsvorrichtung des Atemzentrums nicht mehr ausreichend funktioniert und die h steigt, tritt das Coma diabeticum und der Tod ein. Die Tendenz des Atemzentrums ist es also, die h auf einer bestimmten Höhe zu halten und nicht die Menge der freien CO_2 . Die freie CO_2 ist nur dadurch ein Reiz für das Atemzentrum, daß sie eine Säure ist, und hat für diese Verhältnisse keine spezifische chemische Funktion.

Eine zweite Regulationsvorrichtung für die h des Blutes ist dem Organismus in Gestalt der Nieren gegeben. Diese scheiden täglich eine gewisse Menge Phosphorsäure aus. Es besteht die Möglichkeit, diese in Form von NaH_2PO_4 oder in Form von Na_2HPO_4 auszuscheiden; das erstere ist sauer, das zweite alkalisch, und ein Gemisch der beiden ist ein Puffer, dessen h von dem Mengenverhältnis beider abhängt. Die Nieren beteiligen sich nun an der Aufgabe, die h des Blutes, welche durch die andauernd im Stoffwechsel neu entstehenden Säuren zu steigen droht, auf der erwünschten Höhe festzuhalten, und zwar erfüllen sie diese Aufgabe, indem sie die auszuscheidende Phosphorsäure bald mehr als primäres Phosphat NaH_2PO_4 , bald mehr als sekundäres Phosphat Na_2HPO_4 ausscheiden. Die entscheidende Tätigkeit der Niere zeigt sich darin, daß der Harn stets saurer ist als das Blut. Der äußerste Grenzfall ist, daß die Leistung der Niere in dieser Beziehung gar nicht in Anspruch genommen wird; dann kann die h des Harns der des Blutes gleich werden. Niemals aber ist einwandfrei beobachtet worden, daß der Harn alkalischer ist als das Blut, es sei denn, daß eine nachträgliche bakterielle Zersetzung des Harnstoffs stattgefunden hat.

Ein anderes Mittel im Kampf gegen die Säuren ist schon länger bekannt: die Bildung von Ammoniak an Stelle von Harnstoff als Endprodukt des Eiweißabbaues.

Warum bemüht sich nun der Organismus, unter dem Aufwand von soviel Mechanismen die h seines Blutes aufrechtzuerhalten?

Weil alle Lebensfunktionen in erstaunlich hohem Maße von der h abhängen. Zunächst wird die Wirksamkeit der Fermente durch geringe Variationen der H-Ionenmenge in ganz außerordentlich viel höherem Maße beeinflusst als durch die Variation in den Mengenverhältnissen anderer Ionenarten, wenigstens wenn man nur diejenigen Ionenarten in Betracht zieht, die natürlicherweise im lebenden Körper vorkommen. An die Wirksamkeit der H-Ionen reichen allenfalls nur einige Ionenarten heran, die als Arzneimittel gegeben werden: Schwermetall-Ionen sowie einige Alkaloide.

Jedes Ferment hat ein bestimmtes h-Optimum für seine Wirkung; bei Änderungen der h in der Lösung ändert sich auch die Wirksamkeit des Ferments; eine gewisse h stellt das Optimum dar; bei Ueber- oder Unterschreitung der h wird die Wirkung des Ferments schlechter. Dieses h-Optimum ist für die verschiedenen Fermente verschieden und charakteristisch.

Es ist nun von Interesse, daß im allgemeinen die Flüssigkeiten des Körpers normalerweise gerade diejenige h besitzen, welche das Optimum für die Wirksamkeit der in ihnen enthaltenen Fermente darstellt. Dies gilt z. B. für den Magensaft in bezug auf die Wirksamkeit des Pepsins. Der weit weniger saure Magensaft des Säuglings dagegen ist gerade auf die beste Wirksamkeit des fettspaltenden Ferments des Magens eingestellt. Der Darminhalt stellt sich in bezug auf seine h auf das Wirkungsoptimum der verschiedenen pankreatischen Fermente ein. Das Blut zeigt die für die Wirkung des in ihm enthaltenen glykolytischen Ferments günstige h, usw. Die h innerhalb der Zelle ist uns zwar im Durchschnitt bekannt, jedoch ist es sehr wahrscheinlich, daß unsere Messungen nur die Durchschnittswerte geben, während in Wirklichkeit die h von Ort zu Ort in mikroskopischen Regionen differieren kann. Es ist Ihnen bekannt, daß Hofmeister seinerzeit zur Erklärung der Tatsache, daß je nach Bedarf ganz verschiedenartige Fermente innerhalb der Zelle in Tätigkeit treten können, angenommen hat, daß die einzelnen Fermente innerhalb der Zelle sich in örtlich abgeschlossenen Teilen der Zelle befinden. Es ist aber bei der jetzigen Betrachtung ebenso gut möglich, daß die verschiedenen Fermente gleichzeitig nebeneinander an einem Orte sich befinden und durch die jeweilige Regulation der h bald das eine, bald das andere zur Wirksamkeit gelangt.

Eine zweite große Bedeutung hat die h für den kolloidalen Zustand der Zellsubstanz. Die Quellung, die Viskosität, die Oberflächenspannung und andere physikalische Eigenschaften kolloider Lösung hängen im höchsten Maße von der h ab, und die Aufrechterhaltung einer bestimmten h und ihre Variierung innerhalb gewisser Breiten ist die Bedingung dafür, daß der kolloidale Zustand des Zellinhaltes dem richtigen Niveau gehalten und innerhalb der erforderlichen Breite variiert wird.

Freilich haben auch andere kolloidale Ionenarten einen Einfluß auf diesen kolloidalen Zustand, insbesondere ist in der letzten Zeit eingehend erforscht worden, in welcher Weise das Zusammenspiel von Na, K und Ca den Kolloidzustand der Zelle beeinflusst. Aber von wie großer Bedeutung diese Ionen auch sind, so hat doch bei keiner Ionenart die Variation ihrer Konzentration einen so hohen Einfluß wie bei den H-Ionen, und bei keiner der physiologisch vorkommenden Ionenarten ist die absolute Konzentration des Ions im Zustand der günstigsten Wirkung so niedrig wie bei den H-Ionen. Das ganze Bereich der Schwankungen in der H-Ionenkonzentration, welches für die physiologischen Grenzen in Betracht kommt, erstreckt sich etwa zwischen einem Millionstel normal und einem Hundertmillionstel normal, abgesehen von der einzigen Ausnahme des Mageninhalts, wo die H-Ionenkonzentration bis $\frac{1}{20}$ normal werden kann. Derartig niedrige Konzentrationen sind bei den sonst wirksamsten Ionenarten, wie Kalzium, ganz wirkungslos.

Auch die Wachstumsbedingungen der Mikroorganismen hängen im höchsten Maße von der h des Nährbodens ab. Die Einstellung der bakteriologischen Nährböden auf die für das Wachstum der zu schützenden Bakterienart günstigste h ist daher eine Aufgabe, welche von größter praktischer Bedeutung geworden ist. Die Einstellung der Nährböden auf eine bestimmte h erfüllt daher die Ansprüche, die man an einen guten Nährboden stellen muß, viel besser als die früher üblich gewesene Einstellung des Nährbodens auf eine bestimmte Titratinosalkalität. Die Methode für eine praktisch genügende Messung der h in Nährboden und ähnlichen Flüssigkeiten ist glücklicherweise jetzt so vereinfacht, daß sie mit Leichtigkeit in jedem Laboratorium, sogar von chemisch ungeschultem Personal, in wenigen Minuten ausgeführt werden kann.

Es handelt sich hier um eine kleine Skizze der Probleme. Es ist ausgeschlossen, in so kurzem Raume auf die tatsächlichen Ergebnisse dieser Forschung einzugehen, und wenn ich in diesem Vortrage wenig auf einzelne Tatsachen eingegangen bin und von den Methoden gar nicht gesprochen habe, so bitte ich das nicht in dem Sinne zu verstehen, als ob diese junge Wissenschaft vorläufig noch auf dem Stadium der bloßen Problemstellung und der bloßen Ideen steckte, sondern es geschah nur deshalb, weil die Fülle des schon vorliegenden, in exakten Zahlen angebbaren Materials schon so groß ist, daß Sie diese Einzelheiten in einem solchen Uebersichtsvortrag nur als Belästigung empfinden würden. Und so bitte ich Sie, diesen Vortrag nicht als eine Belehrung in bezug auf Einzelheiten aufzufassen, sondern ihn nur als den Versuch zu betrachten, Ihnen die Probleme der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf die Medizin aufzurollen.