Beitrag zum Chemismus des Säuglingsmagens.

Von

Heinrich Davidsohn.

(Aus dem biologischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses am Urban.)

I. Einleitung.

Trotz der zahlreichen Arbeiten, welche sich mit der Erforschung der sekretorischen Funktion des kindlichen Magens und speziell des Säuglingsmagens beschäftigen, ist unser Verständnis dieser Funktion noch äußerst lückenhaft. Ich will es in folgendem versuchen, einige schon oft diskutierten Fragen von einem anderen Gesichtspunkt aus zu beleuchten.

Wenn wir uns über den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Acidität des Magens im frühen Kindesalter orientieren wollen und einen Blick über die einschlägige Literatur der letzten Jahre werfen, so kommen wir zu folgendem Resultat. Man ist allgemein einig in der Anschauung, daß bereits der Neugeborene unter normalen Verhältnissen in seinem Magen Salzsäure produziert; dagegen herrscht eine rege Diskussion darüber, ob die sezernierte Salzsäure in einer für die Pepsinwirkung notwendigen Menge vorhanden ist und ob Milchsäure die Funktion der Salzsäure in dieser Hinsicht übernehmen kann.

II. Die Bestimmung der wahren Acidität.

Bevor wir in eine Erörterung dieser Fragen eingehen, erscheint es notwendig über die Methoden zu sprechen, welche zur Feststellung der Azidität gedient haben. Alle bisherigen einschlägigen Arbeiten haben, soweit sie sich nicht auf die Untersuchung mit Kongopapier und Gümburgs Reagens beschränkt haben, die Acidität mit Hilfe der Titration festgestellt. Michaelis und ich¹⁾ haben vor kurzem in einer ausführlichen Arbeit auseinandergesetzt, daß das Titrationsverfahren absolut ungeeignet ist, um in einer so kompliziert zusammengesetzten Flüssigkeit, wie sie der Mageninhalt darstellt, die Acidität zu bestimmen. Das

¹⁾ L. Michaelis u. H. Davidsohn, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. 1910.

einzig richtige Maß für die Acidität einer Flüssigkeit ist vielmehr die Konzentration der Wasserstoffionen. Es ist dies ein Ergebnis, welches wir den Forschungen der physikalischen Chemie verdanken, und welches bereits in zahlreiche biologische Fragen Licht gebracht hat.

Die Unzulänglichkeit des Titrationsverfahrens zur Feststellung der Wasserstoffionenkonzentration besteht zunächst darin, daß je nach Wahl des Indikators die Acidität ganz verschieden ausfällt, da die einzelnen Indikatoren ihren Farbumschlag bei ganz verschiedener Acidität haben. So erscheint z. B. bei einer Titration mit Phenolphthalein das erste Rot bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-9}$ (berechnet auf Normalität an Wasserstoffionen), während bei Titration mit Methylorange bei $4 \cdot 10^{-5}$ der Umschlag vom Orange nach dem Gelb gerade stattgefunden hat.

Dieser Schwierigkeit ist man dadurch begegnet, daß man allgemein sich auf die Titration mit Phenolphthalein beschränkt hat. Ein weiterer schwer wiegender Fehler des Titrationsverfahrens ist darin begründet, daß bei der Titration mit Lauge oder Säure eine ständige Verschiebung der wirklichen Acidität solange stattfindet, bis alle basen- resp. säurebindenden Substanzen neutralisiert sind. Das schließlich erzielte Resultat ist also keineswegs ein Maß für die ursprünglich vorhandene Acidität, welches repräsentiert wird durch die Konzentration der vorhandenen Wasserstoffionen, sondern es stellt etwas ganz anderes dar, was uns in biologischer Hinsicht gar nicht interessiert, da eben für die Funktion des Magensaftes lediglich die Konzentration der Wasserstoffionen Bedeutung hat.

Für die Messung der wahren Acidität stehen uns allein die Methoden der physikalischen Chemie zu Gebote, als deren souveräne die Gaskettenmessung anzusehen ist. Bezüglich der Einzelheiten dieser Methode und ihrer theoretischen Begründung verweisen wir auf die Handbücher der physikalischen Chemie, bezüglich ihrer Verwendung zur Untersuchung des Magensaftes auf unsere oben zitierte Arbeit. In wieweit die von Michaelis und mir für den Magensaft des Erwachsenen geeichte Indikatorenmethode auch für die klinischen Zwecke des Pädiaters geeignet ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden, da dazu ein größeres Material verlangt werden muß. Obgleich die von mir in dieser Hinsicht gemachten spärlichen Untersuchungen für die Brauchbarkeit der für den Magensaft des Erwachsenen (nach Probefrühstück) geeichten Indikatorentabelle auch für entsprechende Versuche beim Säug-

ling hinweisen, ist doch mit Hinsicht auf die Verschiedenheit des Salzgehalts und den dadurch bedingten Fehler der Indikatoren anzunehmen, daß noch einige Korrekturen nötig sein werden.

Ich hoffe, daß diese kurzen theoretischen Erörterungen dazu beitragen werden, um auch weiteren Kreisen in Zukunft die Notwendigkeit nahezulegen, nicht allein mit Titrationsaciditäten zu operieren, sondern vor allem für biologische Zwecke die Konzentration der Wasserstoffionen zu berücksichtigen.

III. Die Bedeutung der Acidität für die Magenfunktion.

Wenn wir jetzt die Frage zu erörtern versuchen, ob die im Säuglingsmagen sezernierte Salzsäure ausreicht, um eine gute Wirksamkeit des Pepsins zu bewirken, so gilt es zunächst, den für die optimale Wirkung des Pepsins notwendigen Säuregrad festzulegen. Ich verweise diesbezüglich auf die Untersuchungen von Sørensen¹⁾ sowie von Michaelis und mir. Sørensen hat als erster die Abhängigkeit der Pepsinwirkung von der Wasserstoffionenkonzentration in exakter Weise studiert. Er fand eine optimale Verdauung des Pepsins bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 0,023 normal. Michaelis und ich²⁾ haben diese Verhältnisse von neuem, wenn auch mit anderer Methodik, untersucht und sind zu einem ganz entsprechenden Resultat gekommen. Wir fanden nämlich das Optimum bei etwa $\frac{1}{60}$ Normalsalzsäure, das heißt bei einer Wasserstoffionenkonzentration von etwa 0,016.

Für unsere Zwecke ist es weiterhin von Wichtigkeit zu wissen, wie groß die geringste Acidität ist, bei der praktisch überhaupt noch eine Pepsinwirkung festzustellen ist. Nach unserer dahinzielenden Untersuchung liegt dieser untere Schwellenwert der Pepsinverdauung bei 0,0014 Normalwasserstoffionen.

Für die Entscheidung der Frage, ob die im Säuglingsmagen vorhandene Acidität in das Bereich derjenigen fällt, bei welcher eine gute Wirksamkeit des Pepsins anzunehmen ist, können wir die in der Literatur niedergelegten Säureuntersuchungen leider nicht verwerten. Angaben einzelner Autoren, daß sich bei Brustkindern freie Salzsäure in Mengen von $10/_{00}$ und darüber findet, sagen uns in dieser Hinsicht gar nichts. Denn wir wissen, daß solche Untersuchungen in der Regel durch Titration mit Methyl-Orange gemacht werden, und für die Verwertbarkeit derartiger Untersuchungen gilt das oben Gesagte.

¹⁾ Sørensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 131. 1909.

²⁾ L. Michaelis u. H. Davidsohn, l. c.

Eigene Untersuchungen, die ich an dem Magensaft von Säuglingen angestellt habe, zeigen, daß selbst 2 Stunden nach Einnahme der Mahlzeit der Mageninhalt leidlich gesunder, künstlich genährter Säuglinge eine auffallend geringe Acidität zeigt. Meine Erfahrungen stützen sich auf 5 Untersuchungen an zwei leidlich gesunden, künstlich genährten Kindern (Fall 1 und 2), auf 2 Untersuchungen an einem in der Entwicklung zurückgebliebenen Kind (Fall 3) und auf 1 Untersuchung an einem sehr jungen Kinde (Fall 4). Sämtliche 4 Kinder waren zur Zeit der Untersuchungen frei von Ernährungsstörungen. Nicht verwertet habe ich für diese Arbeit die Resultate von 6 Untersuchungen, die ich an einem schwer gestörten Kinde bei Gelegenheit therapeutisch indizierter Ausheberungen habe machen können, und die in den am Schluß der Arbeit stehenden Protokollen mit angeführt sind. Es handelt sich in dem letzten Fall um einen Säugling von 6 Monaten mit den Erscheinungen einer Gastrektasie und Pylorusstenose, der in seinem Magen stets sehr starke Rückstände und Zersetzungen aufwies. Die Sektion hat später die klinische Diagnose bestätigt. In all diesen Fällen habe ich, neben einigen anderen Untersuchungen, über die die Protokolle Aufschluß geben, die Acidität mittels Gaskettenmessungen exakt festgestellt.

Da die Resultate der Untersuchungen an den 4 zuerst genannten Kindern nur unwesentliche Unterschiede zeigen, so werden sie für die folgenden Besprechungen trotz ihrer klinischen Verschiedenheit zusammen genommen.

Von 4 verschiedenen Messungen, welche in einem 2 Stunden nach Einnahme der Mahlzeit entleerten Mageninhalt vorgenommen wurden, ist die höchste Acidität, nämlich $0,000056 = 5,6 \cdot 10^{-5}$ Normalwasserstoffionen, bei dem 2 Monate alten, mit Buttermilch genährten Kinde Hildegard W. gefunden worden, während eine gleichzeitige Titration mit Phenolphthalein eine Acidität von 47,5 ergeben hat. Bei 4 Untersuchungen an denselben Kindern, die an dem eine Stunde nach Einnahme der Mahlzeit ausgeheberten Mageninhalt angestellt wurden, war der höchste Wert $0,0000039 = 3,9 \cdot 10^{-6}$, also noch geringer. Es ist diese Beobachtung, daß nämlich die Höhe der Acidität in der zweiten Stunde der Verdauung erreicht wird, ein Ergebnis, in dem ich mit den übrigen Untersuchern übereinstimme. Der Grund dieser Übereinstimmung ist darin zu suchen, daß man bei vergleichenden Untersuchungen an denselben Kindern auch mittels Titration einen Höhepunkt feststellen kann.

Was nun den absoluten Wert der Acidität betrifft, wie er von mir im Mageninhalt einiger künstlich genährter Säuglinge bei einer Ernäh-

rung mit Halbmilch, Eiweißmilch und Buttermilch 2 Stunden nach Einnahme der Mahlzeit festgestellt worden ist, so sehen wir, daß er selbst von dem unteren Schwellenwert des für die Pepsinverdauung notwendigen Säuregrades noch sehr weit entfernt ist. Auf Grund dieser Untersuchungen sind wir deshalb der Meinung, daß eine Pepsinverdauung im Magen künstlich genährter Säuglinge in praktisch nennenswerter Weise nicht stattfindet.

Wenn uns nun auch bei der Feststellung der absoluten Acidität die Angaben der Literatur im Stich gelassen, so sprechen doch einige weitere Beobachtungen anderer Autoren schon dafür, daß die Acidität des Säuglingsmagens in der Tat zu gering ist, um eine Pepsinwirkung zu ermöglichen. Toch¹⁾ hat Versuche darüber angestellt, ob sich Fibrinflocken mit dem ausgeheberten Mageninhalt von Säuglingen verdauen lassen. Es zeigte sich dabei, daß eine Verdauung nur dann eintrat, wenn der Probe reichliche Mengen einer 3⁰/₀₀ Salzsäure hinzugesetzt wurden. Es geht hieraus zur Genüge hervor in Anbetracht der Leichtigkeit mit der Fibrinflocken von Pepsin verdaut werden, daß die untersuchten Magen-inhalte in der Tat eine äußerst geringe Acidität aufwiesen. Auch Czerny und Keller²⁾ sind der Meinung, daß die bisherigen Untersuchungen wohl ein Vorhandensein von Pepsin, aber nicht dessen Wirksamkeit im Säuglingsmagen erweisen. Derselben Ansicht ist Szydlowski³⁾. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, wie auch wir auf Grund der genannten Untersuchungen schließen müssen, daß die im Mageninhalt der Neugeborenen nachgewiesenen Peptone auf eine Pepsinwirkung zurückzuführen sind.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, welche Bedeutung die Methode der Gaskettenmessung für die weitere Forschung auf dem Gebiete der Säureverhältnisse des kindlichen Magens hat. Es ist bekannt, daß sich zahlreiche Autoren, in Anlehnung an die guten Erfahrungen mit dem Probefrühstück der Erwachsenen, große Mühe damit gegeben haben, ein entsprechend gutes Nahrungsgemisch für die Untersuchung der Säuglinge zu finden. Man hat, soweit mir bekannt, außer Milch noch Tee und Eiweißwasser in Anwendung gebracht. Und wenn ich auch der Meinung bin, daß die großen Unterschiede der Acidität, welche

¹⁾ Toch, Archiv f. Kinderheilk. **16**, 1894.

²⁾ Czerny u. Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie **1**, 66. 1906.

³⁾ Szydlowski, Jahrbuch f. Kinderheilk. **34**, 412 (zit. nach Czerny und Keller).

man durch Titration bei Untersuchungen mit Tee einerseits und mit Milch andererseits erhalten hat, viel geringer ausfallen werden bei Anwendung unserer Methode, so liegt es doch auf der Hand, daß bei einem auf Milchnahrung eingestellten Organismus die Milch das beste Probefrühstück darstellt. Gerade bei der Milch aber sind, wie ich auch aus meinen Erfahrungen an Erwachsenen feststellen kann, die Resultate der Titration ganz besonders ungeeignet, ein Bild von der wahren Acidität zu geben, was ja auch schon daraus zu erschließen ist, daß man die Milch nur sehr selten als Probefrühstück verwendet hat.

Ferner zeigen schon die wenigen vorher angeführten Untersuchungen, daß es gar nicht auf die Art der eingegebenen Milch ankommt, wenn man nachher die Wasserstoffionenkonzentration feststellen will. Selbst ganz verschiedene Milchsarten wie Buttermilch, Eiweißmilch und Halbmilch haben so gut übereinstimmende Resultate ergeben, daß man zu der Überzeugung kommt, der Säuglingsmagen stellt sich auf der Höhe der Verdauung auf eine nur in geringen Grenzen schwankende Acidität ein, unabhängig von der eingeführten Milchart. Es ist möglich, daß bei Untersuchung zahlreicher weiterer und vor allen Dingen pathologischer Fälle sich konstante Unterschiede bei Einführung verschiedener Milchsarten aufweisen werden; bei dahin gerichteten Untersuchungen wird nur eine physikalisch-chemische Methode wie die Gaskettenmessung instande sein, Unterschiede aufzudecken.

Die zweite Frage, die wir zur Diskussion stellen wollten, ob nämlich die Milchsäure instande ist die Salzsäure bei der Pepsinwirkung zu vertreten, beantwortet sich von selbst, da eine Pepsinwirkung im Säuglingsmagen überhaupt nicht stattfindet. Ich möchte nur hinzufügen, daß eine einfach normale Milchsäure eine Wasserstoffionenkonzentration von etwa 0,01 hat, eine $\frac{n}{100}$ Milchsäure eine solche von 0,001. Eine $\frac{n}{100}$ Milchsäure enthält 0,9‰ Milchsäure, während Heubner¹⁾ z. B. bei chemischen Untersuchungen, ohne Berücksichtigung der physikalischen Verhältnisse, wie sie im Magen statthaben, nur 0,1—0,2‰ Milchsäure im Mageninhalt zweier gesunder Kinder gefunden hat.

IV. Schlußbemerkungen.

Wir haben im vorhergehenden auseinandergesetzt, daß das Pepsin im Säuglingsmagen zwar vorhanden ist, aber doch keine verdauende Wirkung ausübt. Es drängt sich uns deshalb sogleich die Frage auf, ob

¹⁾ Heubner, Jahrbuch f. Kinderheilk. 32, 27. 1891.

dieses Ferment in den Verhältnissen, wie sie im Säuglingsmagen vorliegen, nicht vielleicht eine andere Wirksamkeit besitzt. Es ist bekannt, daß in letzter Zeit vielfach, sogar von autoritativer Seite, die Identität von Pepsin und Lab behauptet wird. Wenn wir es auch nicht als Beweis für diese Identität gelten lassen können, daß es noch nicht einwandfrei gelungen ist, eine Fermentlösung herzustellen, welche bei passend gewählter Acidität entweder proteolytisch oder nur labend wirkt, da selbst ein solches Resultat noch anders gedeutet werden könnte, so sprechen doch andere gewichtige Argumente für die Identität. Es hat sich z. B. gezeigt, daß in allen Fermentlösungen, die man daraufhin untersucht hat, Pepsin und Lab in gleicher Menge vorhanden war. Es kommt noch hinzu, daß, wie Michaelis¹⁾ zuerst gezeigt hat, Pepsin sich in schwachsaurer Lösung als Anion, in starksaurer als Kation befindet. In gemeinschaftlichen Untersuchungen haben wir²⁾ späterhin als den höchsten Aciditätsgrad, bei dem das Pepsin sich hauptsächlich als Anion vorfindet, eine Wasserstoffionenkonzentration von 0,001 festgestellt. Michaelis hat bereits an diese Ergebnisse die Vermutung geknüpft, daß das anodische Pepsin Labwirkung besitzt, und da wir auf Grund unserer Untersuchungen annehmen müssen, daß das Pepsin im Säuglingsmagen, in dem vor allem Labwirkung zur Geltung kommt, sich gleichfalls als Anion befindet, so gewinnt die Anschauung von der Labwirkung der anodischen Pepsinione an Wahrscheinlichkeit. Vom teleologischen Standpunkt aus bietet die Theorie von der Identität des Pepsin- und Labferments sogar die einzige Möglichkeit zur Erklärung der Tatsache, daß im Säuglingsmagen nur Labwirkung bei dafür an sich unzureichenden Säureverhältnissen zu beobachten ist, daß also für den Säugling die Wirkung lediglich eines Labferments vorausgesetzt werden muß, während im Magen der Erwachsenen eine Acidität besteht, welche einerseits eine Labwirkung zur Koagulierung der Milch überflüssig macht andererseits die Pepsinwirkung erst ermöglicht. Es fänden sich also unter Zugrundelegung der dualistischen Anschauung im Magen des Säuglings und des Erwachsenen zwei Fermente, von denen im speziellen Fall immer nur eines zur Geltung kommen könnte. Eine solche Annahme widerspricht dem ökonomischen Naturprinzip.

¹⁾ L. Michaelis, Biochem. Zeitschr. **17**, 231. 1909.

²⁾ L. Michaelis u. H. Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **28**, 1. 1910.

Protokolle¹⁾.

Fall 1. Hildegard W., geb. 15. IV. 10, aufgen. 21. VI. 10. Gew. 4020 g. Ernährung: 5×100 Buttermilch ohne Zucker.

Am 24. VI. werden 2 Stunden nach der Mahlzeit 40 ccm Inhalt entleert. Wasserstoffionenkonzentration $[H'] = 4,9 \cdot 10^{-5}$.

Titration mit Phenolphthalein = 47,5 (berechnet auf 100 Magensaft).

Fall 2. Hans Th., geb. 24. III. 10, aufgen. 16. VI. 10. Gew. 4350 g. Ernährung 5×150 Halbmilch.

a) Am 25. VI. werden 2 Stunden nach der Mahlzeit 25 ccm entleert.

$[H'] = 6,8 \cdot 10^{-6}$.

b) Am 27. VI. werden 1 Stunde nach der Mahlzeit 60 ccm entleert.

$[H'] = 2,5 \cdot 10^{-6}$.

Titration mit Phenolphthalein = 20,6.

c) Am 28. VI. wird wiederum 1 Stunde nach der Mahlzeit der Inhalt entleert und in 2 Portionen aufgefangen.

Teil I: $[H'] = 3,3 \cdot 10^{-6}$.

Teil II: $[H'] = 2,5 \cdot 10^{-6}$.

Fall 3. Else M., geb. 17. X. 09, aufgen. 16. VI. 10. Gew. 4550 g. Ernährung 5×150 Halbmilch mit Haferschleim und Zucker.

a) Am 24. VI. Ausheberung von 40 ccm Inhalt 2 Stunden nach der Mahlzeit.

$[H'] = 6,8 \cdot 10^{-6}$.

Titration mit Phenolphthalein = 23,5.

b) Am 27. VI. Ausheberung 1 Stunde nach der Mahlzeit.

$[H'] = 1,0 \cdot 10^{-6}$.

Titration mit Phenolphthalein = 10,0.

Fall 4. Elisabeth Th., junges Kind, aufgen. 24. VI. 10. Gew. 2320 g. Ernährung 8×60 Eiweißmilch.

Am 8. VII. 2 Stunden nach der Mahlzeit ausgehebert.

$[H'] = 3,9 \cdot 10^{-5}$.

Fall 5. Alfred Sch.²⁾, geb. 3. XII. 09, aufgen. 6. V. 10. Diagnose: Ektasie des Magens mit Pylorusstenose.

Ernährung: 8×100 Eiweißmilch mit 5% Zucker.

22. VI. Nach der ersten Mahlzeit Erbrechen; $3\frac{1}{2}$ Stunden später findet sich bei der Ausheberung etwa 35 ccm nach Buttersäure riechender, stark schleimiger Inhalt.

$[H'] = 2,1 \cdot 10^{-3}$.

23. VI. Die erste Mahlzeit um 5 Uhr wird erbrochen.

Um 8 Uhr die gleiche Mahlzeit.

¹⁾ Die fünf untersuchten Säuglinge entstammen der Säuglingsabteilung des städtischen Krankenhauses am Urban.

²⁾ Dieser Fall ist für die Erörterungen über die Wasserstoffionenkonzentration im Magensaft der Säuglinge nicht verwertet worden, da es sich um einen schwer pathologischen Fall handelt, dessen Bedeutung vorläufig nicht zu übersehen ist.

11^h 30 werden 100 ccm von einer dem Obigen entsprechenden Beschaffenheit ausgehebert.

$$[H.] = 2,7 \cdot 10^{-3}.$$

Titration mit Phenolphthalein: 53,5, mit Methylorange: 32,5.

Angeschlossen ausgiebige Spülung mit Karlsbader Wasser.

12^h 15. Dritte Mahlzeit.

2^h 15 werden 90 ccm ausgehebert.

$$[H'] = 2,0 \cdot 10^{-4}.$$

24. VI. 3 Stunden nach der zweiten Mahlzeit, ohne daß wieder Erbrechen eingetreten war, werden 70 ccm ausgehebert.

$$[H'] = 5,4 \cdot 10^{-3}.$$

Titration mit Phenolphthalein: 68,4, mit Methylorange: 40,4.

25. VI. Wie gestern, 3 Stunden nach der zweiten Mahlzeit Ausheberung. Es werden nur 30 ccm entleert, bei der gleich angeschlossenen Ausspülung kommen aber noch große Reste zum Vorschein.

$$[H'] = 4,1 \cdot 10^{-5}.$$

11^h 45 Mahlzeit.

12^h 45. Neue Ausheberung, bei der 60 ccm Inhalt entleert werden.

$$[H'] = 1,7 \cdot 10^{-5}.$$

In den nächsten Tagen traten dyspeptische Erscheinungen hinzu, das Kind kollabierte und starb am 4. VII. Die Sektion ergab einen sehr stark dilatierten und im ganzen hypertrophischen Magen, wenn auch Pylorus und Antrum wohl eine noch stärkere Hypertrophie als die übrigen Teile des Magens aufwiesen.