

## Beitrag zur Kenntnis des Chlorstoffwechsels.

### I. Der Chlorgehalt des Blutes und des Serums unter physiologischen und verdauungspathologischen Umständen.

Von

**Felix Boenheim.**

(Aus der Inneren Abteilung des Katharinenhospitals zu Stuttgart [Dir.: Geh. Rat Sick]).

*(Eingegangen am 31. Januar 1921.)*

Dem Kochsalz kommt in der Physiologie und Pathologie des Magens neben seiner allgemeinen Bedeutung für den Organismus als Salz und als Na- und Cl-Ionen, Eigenschaften, die es mit den anderen Salzen teilt, noch ein besonderes Interesse zu, indem es die Muttersubstanz für das spezifische Sekret des Magens, für die Salzsäure bildet. Wenn wir von den Fermenten absehen, so haben wir in der Chlorspeicherung der Mucosa des Magens, sowie in der Umwandlung des Chlors in ein spezifisches Drüsenprodukt und in seiner Absonderung nach außen, das Characteristicum der Magendrüsen. Der Modus dieser Bildung und Abscheidung ist uns in allem Wesentlichen noch vollkommen fremd. Wenn neuerdings auch von klinischer Seite [Kelling<sup>1)</sup>] die rein physikalisch-chemischen Theorien akzeptiert werden, so scheinen mir alle Versuche, in der Bildung und Sekretion einen osmotischen Vorgang oder ähnliches sehen zu wollen, bisher noch verfrüht<sup>2)</sup>. Sicher ist, daß die Chlorionen des Blutes letzten Endes die Muttersubstanz der Salzsäure des Magens bilden. Es ist daher verständlich, daß der Chlorgehalt des Blutes, des Plasmas und des Serums wiederholt bestimmt worden ist, wenn auch gerade bei Magenkrankheiten die Untersuchungen noch auffallend selten vorgenommen worden sind. Auf die Tagesschwankungen ist sogar bisher m. W. noch gar nicht geachtet worden mit einer Ausnahme, die sich auf Untersuchungen am Säugling bezieht.

Es sei mir daher gestattet, zunächst an der Hand einer größeren Anzahl von Einzeluntersuchungen, sowie auf Grund der Literaturangaben über unsere diesbezüglichen Kenntnisse zu berichten.

<sup>1)</sup> Kelling, Über die Anwendung der verschiedenen medikamentösen Mittel zur Herabsetzung der Salzsäure beim Magengeschwür usw. Arch. f. Verdauungskrankheiten **26**, 287. 1920.

<sup>2)</sup> Boenheim, Über die sekretorische Tätigkeit des Froschmagens. Biochem. Zeitschr. **61**, 129. 1918.

**Methodik:** Die Chlorbestimmung fand, wenn nicht anders erwähnt, nach der Bangschen<sup>1)</sup> Mikromethode statt, die wohl als so bekannt angesehen werden darf, daß darauf nicht näher einzugehen ist. Die Blutentnahme geschah regelmäßig gegen 9 Uhr. Der Patient war dann noch nüchtern. Die Genauigkeit, die von den einzelnen Autoren mit dieser Methode erzielt wird, ist überraschend. Oft sollen sich die Differenzen bei Doppelbestimmungen erst in der 3. oder 4. Dezimale zeigen. Das sind unverständliche Genauigkeiten, wie sie sich auch bei Bang selbst nicht finden. Nehmen wir an, daß zwei Proben zur Bestimmung vorliegen, von der die eine genau 100 mg wiege, die andere 98 mg. Bei der Titrierung der ersten Probe verbrauche man  $0,84 \frac{n}{100} \text{ AgNO}_3$ . Der NaCl-Gehalt beträgt dann in Prozenten  $x = \frac{1}{100} (58,5[0,84 - 0,05]) = 0,46215$ . Um denselben Wert zu errechnen, müßte man also für die zweite Probe gebrauchen:  $0,46215 = \frac{1}{98} (58,5[y - 0,05])$ , wobei  $y$  die verbrauchten Kubikzentimeter  $\frac{n}{100} \text{ AgNO}_3$  bedeuten. Es ist also  $y = 0,8242$ . Die abgelesene Differenz müßte also etwa  $\frac{1}{3}$  Tropfen betragen. So leicht es nun auch ist, beim Messen von Längen zu interpolieren, so schwer ist es in bezug auf Flüssigkeiten. Hier in unserem Beispiel sind bei beiden Titrierungen die Grenzwerte dieselben, d. h. man sieht beide Male, daß, nachdem etwa 0,80 ccm  $\text{AgNO}_3$  zugeflossen sind, der Umschlag noch nicht erfolgt ist, da aber nach Zusatz des nächsten Tropfens, den man mit etwa 0,05 nach dem Vorschlag von Bang annehmen kann, der Umschlag erzielt ist. Zwischen diesen beiden Werten liegt also der reale Wert. Man wird nur konstatieren können, daß bei der zweiten Titrierung der Ton vielleicht eben eine Spur dunkler ist. Würde man bei der zweiten Titrierung ebenfalls die verbrauchte Menge mit 0,84 ccm veranschlagen, so würde man aber den Prozentgehalt mit 0,452 berechnen, also bereits in der zweiten Dezimale eine Differenz finden.

Dabei ist nur der Fehler bei der Titrierung bisher beachtet worden. Es ist angenommen worden, daß das Ablesen des Gewichts ganz exakt erfolgen kann (man liest ja auf der Torsionswaage nur die Milligramm ab, während man die Bruchteile schätzt), daß bei der Bestimmung selbst keinerlei Fehler sich einschleibt, wobei besonders noch auf das schnelle Verdampfen und den dadurch bedingten Fehler hingewiesen sei, der bei nicht sehr raschem Arbeiten entsteht, wofür das folgende Beispiel als Beleg dienen mag: nach 2 Minuten hatte die ursprüngliche Blutmenge von 115 mg um 3 mg abgenommen, nach weiteren 3 Minuten im ganzen um 6,2 mg. Nach 8 Minuten betrug die Verminderung schon 9,8 mg.

Erwähnt sei noch, daß man mit der Bangschen Methode stets höhere Werte bekommt als bei Anwendung einer Makromethode.

Ich glaube daher, daß man Ausschläge in der oben angegebenen Größe nicht verwerten sollte. Die Bangsche Methode leistet Vorzügliches bei der Vergleichung von Werten, die am selben Tage festgestellt werden. Will man aber Werte vergleichen, die an verschiedenen Tagen eruiert werden, so fand ich es sehr schwer, stets denselben Farbenton zu titrieren. Deshalb verwandte ich dann nur größere Ausschläge oder gebrauchte lieber eine Makromethode. Die große Zahl dieser Methoden, die noch immer jährlich angegeben werden, zeigt, wie wenig befriedigend diese noch für die Klinik sind. Gravimetrische Veraschungen sind für die Klinik zu umständlich. Mir hat sich am besten das folgende Verfahren bewährt: a ccm Serum oder Blut werden mit 3 a ccm Aqua dest. versetzt und dann mit a ccm 1,6% Uranylacetat oder 20% Trichloressigsäure oder 4% Metaphosphorsäure enteiweißt. Man kann dann sofort filtrieren. Im Filtrat, das eiweißfrei ist, kann man die Cl-Bestimmung nach Volhard sehr genau vornehmen. Man bekommt sehr genaue Werte, wenn man von 10 oder 5 ccm ausgeht. In je 5 ccm des Filtrats sind

<sup>1)</sup> Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden 1916.

bei der angegebenen Verdünnung 1 ccm Serum, bzw. Blut enthalten. Die Berechnung ist also sehr bequem.

Zunächst sei über eine Anzahl von Einzeluntersuchungen berichtet, die zur Aufgabe hatten, festzustellen, ob bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Chlorgehalt des Blutes oder des Serums charakteristische Abweichungen aufweist. Die normalen Werte, die von früheren Untersuchern angegeben worden sind, weichen nicht unerheblich von neueren ab. Biernacki<sup>1)</sup> fand etwa 0,44%—0,47% NaCl im Blute, Werte, die mit denen von C. Schmidt und Wannach<sup>2)</sup> gut übereinstimmen. Für das Serum schwanken die Werte in nicht unbeträchtlicher Größe um 0,55%. Runneberg<sup>3)</sup> gibt sogar als Normalwerte für das Serum Zahlen von 0,58—0,67% an. Von neueren Autoren sei nur W. H. Veil<sup>4)</sup> genannt, der an 20 gesunden, gleichmäßig ernährten Versuchspersonen im Serum einen Kochsalzgehalt von 0,575—0,637% fand. Muskelbewegungen und Stauungen hatten keinen Einfluß. Auch meine Untersuchungen ergaben ähnliche Schwankungen, wobei der Wert mitunter sogar noch etwas höher lag. Auf jeden Fall kann man erst bei einer beträchtlichen Abweichung von 0,6% den gefundenen Wert mit einiger Sicherheit als pathologisch ansprechen. Obgleich die Analyse eines Embryos durch Rosemann<sup>5)</sup> ergab, daß der fötale Körper chlorreicher ist als der ausgewachsener Tiere und obgleich auch sonstige Angaben in der Literatur einen diesbezüglichen Blutbefund erwarten lassen, fand Scheer<sup>6)</sup> doch nie Werte über 0,595% bei Säuglingen, während er auf niedrigere Werte nicht selten traf.

Legt man den Wert von 0,6% bei einer Blutmenge von 5 l den Berechnungen zugrunde, so kreisen im Blute etwa 30 g Kochsalz. Der menschliche Körper eines Erwachsenen enthält nach Magnus - Levy<sup>7)</sup> mindestens 100 g NaCl. Diese Zahlen dürften für unsere späteren Betrachtungen wichtig sein, und ich habe sie deshalb hier so ausführlich mitgeteilt.

In Tabelle I lasse ich zunächst einige Werte folgen, die ich für den Chlorgehalt des Blutes und des Serums bei Verdauungskrankheiten gefunden habe.

<sup>1)</sup> Biernacki, Blutbeschaffenheit bei anämischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. **24**, 460. 1894.

<sup>2)</sup> Zitiert nach C. von Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1906.

<sup>3)</sup> Zitiert nach C. von Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1906.

<sup>4)</sup> W. H. Veil, Über die Bedeutung intermediärer Veränderungen im Chlorstoffwechsel usw. Biochem. Zeitschr. **91**, 267. 1918.

<sup>5)</sup> Rosemann, Beiträge zur Physiologie der Verdauung. II. Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 177. 1910.

<sup>6)</sup> Scheer, Der Chlorspiegel im Serum des Säuglings und seine Abhängigkeit von der Magensekretion. Jahrb. f. Kinderheilk. **91**, 347. 1920.

<sup>7)</sup> Magnus - Levy, Physiologie des Stoffwechsels in C. von Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1906.

Tabelle I.

Nr.	Namen	Diagnose	NaCl-Gehalt des Blutes in %	NaCl-Gehalt des Serums in %
1	Schoch	Oesophagus - Stenose nach NaOH-Vergiftung	0,50	
2	Haukele	Oesophagus - Stenose nach NaOH-Vergiftung	0,51	0,607
3	Keller	Ca oesophagi	0,50	0,59
*) 4	Merkle	Ca oesophagi		0,53
5	Gutenberger	Gastritis postinfectiosa	0,51	0,578
6	Bührer	Magenkatarrh	0,538	
7	Schmidt	Superaciditas	0,56	
8	Pfeil	Superaciditas Ulcus?	0,56	0,624
9	Weller	Superaciditas	0,55	0,63
10	Kolb	Superaciditas	0,48	
11	Schwarzkopf	Ulcus ventriculi	0,50	0,596
12	Noskauer	Ulcus ventriculi nach Blei- vergiftung	0,54	0,73 (?)
13	Pleier	Ulcus		0,599
14	Zschocher	Ulcus	0,546	0,66
*) 15	Keifer	Magenblutung. Tuberk.		0,50
16	Wohlfarth	Achylia gastrica	0,48	0,58 **)
17	Schneider	Anaciditas ventriculi	0,51	
18	Thieringer	Anaciditas ventriculi	0,47	
19	Weißhardt	Ca ventriculi	0,476	
20	Keller	Ca cardiae	0,50	
21	Enz	Ca ventriculi	0,53	0,59
22	Fritsche	Hydrops vesicae felleae	0,49	
23	Hoffmann	Icterus post Salvarsan	0,46	
24	Hohloch	Akute gelbe Leberatrophie	0,513	
25	Wirth	Lebersyphilis		0,57
*) 26	Samter	Icterus. Magen-Ca		0,555
*) 27	Gulden	Cholelithiasis	0,51	0,64
28	Stirn	Dysenteria chron.	0,45	
29	Strohmeyer	Pseudoappendicitis	0,54	0,59

Den niedrigsten Wert von nur 0,43% fand ich in einem Falle von Magencarcinom, entsprechend dem schlechten Ernährungszustand des Patienten. Daß die Erniedrigung der Werte nicht die Folge des Tumors ist, zeigen die andern Fälle von malignen Neubildungen, bei denen zum Teil der Wert durchaus normal ist. Je weiter die Krankheit vorgeschritten ist, um so niedrigere Werte trifft man an. Nicht unerwähnt bleibe, daß von andern Autoren auch das gegenteilige Verhalten beschrieben worden ist.

Was die Kochsalzzahlen im Blute bei Superaciditas anbetrifft, so waren sie meistens erhöht, mitunter auch normal oder gar herabgesetzt. Im Gegensatz hierzu waren die gefundenen Werte bei Herab-

\*) Bestimmt nach der Makromethode.

\*\*) Sektionsbefund: Granularatrophie.

setzung der Magensekretion oft recht niedrig, nicht selten allerdings auch normal oder erhöht. Auch Arnoldi<sup>1)</sup> z. B. fand in den Einzelgruppen recht differente Werte, sah allerdings bei Peracidität die niedrigsten Werte und umgekehrt. Die Zahl der Untersuchungen ist bisher zu klein, als daß man schon mit einiger Sicherheit sagen könnte, welches Verhalten das normale ist.

Auf jeden Fall beweist die starke Differenz in den einzelnen Gruppen, daß man nicht in der Zusammensetzung des Blutes oder des Serums allein die eigentliche Ursache für die veränderte Magensaftabsonderung sehen darf, etwa derart, daß der Magen wenig sezerniere, wenn im Blute nur wenig Chlor kreist und umgekehrt. Auch die Analyse dieser einfachen Zahlen zeigt, daß eine „exogene transitorische Sekretion“ im Sinne Biedermanns sicher nur von verschwindender Bedeutung ist gegenüber der „metabolischen Sekretion“. Der Magensaft ist eben kein einfaches Transsudat aus dem Blute oder der Lymphflüssigkeit. Innerhalb eines breiten Spielraumes ist der Chlorspiegel des Blutes für die Magensekretion nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Erst wenn der Körper um ein beträchtliches an Chlor verarmt, ist hierin die Ursache für ein Daniederliegen der Magensaftabsonderung zu suchen. Nach Rosemann<sup>2)</sup> ist dieser Wert mit 20% zu veranschlagen. So sind die Fälle von Anacidität bei Kachexien zu erklären. Für gewöhnlich aber liegt eine Schädigung der lebenden Drüsenzellen vor. Dies beweisen jene Fälle von perniziöser Anämie, bei denen eine sichere Vermehrung des Chlorgehaltes des Blutes konstatiert wurde und bei denen trotzdem die Magensaftsekretion in Bezug auf die Absonderung von Salzsäure daniederliegt. Wenn auch der Kochsalzgehalt des Blutes hierbei erhöht ist, so kann natürlich trotzdem eine Demineralisation des Körpers bestehen. Es wäre deshalb wichtig, in solchen Fällen den Gehalt der einzelnen Organe an Chlor zu bestimmen. Die Bedeutung des Chlorgehaltes des Blutes aber ganz zu leugnen, wie es vielfach geschieht, scheint mir nach der andern Seite übers Ziel zu schießen. Wenn der Magen zelle viel Chlor vom Serum aus geboten wird, so kommt es zur Hyperchlorhydrie. Geschieht dies nicht, so liegt eine Funktionsstörung der Magendrüsen vor, die jedesmal zu eruieren ist.

Nebenbei sei noch bemerkt, daß aus den mitgeteilten Zahlen hervorgeht, daß die Mineralstoffe vom Blute aus chemisch nicht allein als Anreiz für den Magen dienen können, wie es meines Wissens als erster Bickel gelehrt hat.

<sup>1)</sup> Arnoldi, Über Änderungen des Chlorgehaltes im Blutserum bei Sekretionsstörungen des Magens. Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 45. 1912.

<sup>2)</sup> Rosemann, Beiträge zur Physiologie der Verdauung III. Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 208. 1911.

Nicht in Widerspruch mit dem Mitgeteilten steht die Lehre, daß unter abnormen Zuständen eine Hyperchlorhydrie auch ein Regulationsvorgang sein kann, eine Lehre, die bei Dobrovici<sup>1)</sup> so weit geht, daß er in manchen Fällen der Hyperchlorhydrie eine latente Nephritis sieht, eine Anschauung, auf die ich noch zurückkomme. Es ist auch richtig, daß im Chlorhunger die Sekretion ganz versiegen kann und nicht nur im Chlorhunger, wie man früher annahm, als man nur die Ein- und Ausfuhr des Kochsalzes beachtete. Neuerdings wird wieder in der Therapie der Hypersekretion der Chlorzufuhr in der Nahrung größere Aufmerksamkeit geschenkt. So verlangt Modrakowski<sup>2)</sup> eine Beschränkung des Kochsalzes bei Supersekretion und reichliche Anwendung in manchen Fällen von verminderter Sekretion. Allerdings reagiert der gesunde Körper viel schneller darauf als der kranke, wir wie aus den Beobachtungen von Leo wissen. Auch der Chlorspiegel des Blutes sinkt beim Gesunden bei Übergang zur kochsalzarmen Diät rasch, wie es auch von H. W. Veil festgestellt wurde, und wie ich durchaus bestätigen kann. Am weitesten gehen die Franzosen darin, denen dies Verhalten als das allein natürliche vorkommt. So schreiben Enriquez und Ambard<sup>3)</sup>: „Réduire l'ingestion des chlorures, c'est donc limiter les réserves chlorées où l'estomac va puiser les éléments de son acide.“

Um Wiederholungen zu vermeiden, will ich auf die Wasser- und Kochsalzausscheidungen bei pathologischen Zuständen des Verdauungstraktus hier nicht eingehen, sondern verweise auf Mitteilung II.

Die letzte Gruppe von Erkrankungen, über deren Blutchlorgehalt ich hier berichten möchte, ist die der endokrinen Erkrankungen. Die gewonnenen Werte folgen in

Tabelle II.

Nr.	Namen	Diagnose	NaCl im Blut in %	NaCl im Serum in %
1	Elsner	Osteomalacie	0,50	0,61
2	Merz	Osteomalacie und Basedow	0,51	0,61
3	Stadelmeyer	Diabetes mellitus	0,54	0,67 (?)
4	Walz	Hypothyreoidismus	0,54	0,65
5	Wiedemeier	Perniziöse Anämie	0,57	0,66
6	Schmidt	Endogene Fettsucht	0,502	0,70
*) 7	Klein	Hypophysärer Zwergwuchs		0,58
*) 8	Bergmann	Asthenia univ., besonders des Nervensystems		0,56

<sup>1)</sup> Dobrovici, Die Rolle der Salzretention bei hyperchlorhydrischer Dyspepsie. Zitiert nach Schmidts Jahrb. **319**, 60. 1914.

<sup>2)</sup> Modrakowski, Allgemeine Diättherapie bei Magenkranken. In Mohr-Stähelin, Handbuch der inneren Medizin **3**, 1. Berlin 1918.

<sup>3)</sup> Enriquez und Ambard, Dyspepsie gastrique avec hyperchlorhydrie et Dechloruration. Internat. Beiträge d. Ernährungsstörungen **1**, 470. 1910.

\*) Bestimmt nach der Makromethode.

Wie sich aus diesen leider nur wenigen Fällen ergibt, ist bei der Osteomalacie, auch selbst wenn sie mit Basedowerscheinungen einhergeht, der Chlorgehalt des Blutes nicht verändert. In andern Fällen finden wir dagegen eine starke Zunahme, so bei der perniziösen Anämie, bei der wir trotz bestehender Achylie einen Wert von 0,57% im Gesamtblut fanden. Daß bei Anämien der Chlorgehalt oft vermehrt ist, ist eine schon lange bekannte Tatsache. Solche Fälle, wie dieser beweisen, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, wie man nach dem Satze Biernacki<sup>1)</sup> annehmen könnte: „daß die Anomalien der Chlorauscheidung im Harne und im Magen manchmal eben vorkommen, damit der prozentuale Chlorgehalt des Gesamtblutes keine Modifikation erleide“. Eher ließen sich diese Fälle zur Erhärtung der Lehre heranziehen, daß es neben einer Historetention auch eine Seroretention gäbe.

Der bei Hypothyreoidismus erhobene Befund scheint mir von Interesse in bezug auf die Eppingersche Lehre über die Chlormobilisierung durch Schilddrüsenextrakt. Ich habe daher noch die Kochsalzausscheidung nach Zulage von 10 g geprüft, worüber die folgende Tabelle Auskunft gibt.

Tabelle III.

Zeit	Urinmenge	Urinmenge in % der Gesamtmenge	Spezif. Gewicht	Reaktion	NaCl in %	NaCl in g	NaCl in % bezogen auf d. Tagesausscheidung
7—9	100	5,88	1015	s.	0,55	0,55	7,35
9—12	100	5,88	1014	s.	1,02	1,02	13,6
12—4	250	14,7	1012	s.	0,85	2,13	16,4
4—6	100	5,88	1010	s.	0,34	0,34	4,67
Gesamtmenge	1700		1009	n.	0,44	7,48	

In der Tat besteht hier eine sehr verlangsamte Ausscheidung. Dabei kam es am nächsten Tage nicht zu einer vermehrten Ausscheidung, so daß im ganzen nicht einmal  $\frac{2}{3}$  des Kochsalzes ausgeführt wurden, während der Rest aufgespeichert wurde \*).

<sup>1)</sup> Biernacki, l. c.

\*) Über den Kochsalzstoffwechsel beim Tuberkulösen wird demnächst besonders berichtet werden.