

Aus der Bakteriologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Urban in Berlin.

Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und der Gewebe.²⁾

Von L. Michaelis.

Der Ausgangspunkt für diese Betrachtungen ist ein Widerspruch zwischen zwei an sich ganz gesicherten Befunden. Einerseits ist es bekannt, daß bei vielen Fällen von Diabetes eine sogenannte Azidose besteht, daß große Mengen Azetessigsäure und β -Oxybuttersäure entstehen und alle Gewebe überschwemmen. Auf der anderen Seite hat sich gezeigt, daß die Reaktion des Blutes, wenn man sie durch Angabe der Konzentration der Hydroxylionen (oder der Wasserstoffionen) mißt, bei diesen Fällen in der Regel normal ist und keine Säuerung zeigt. Es muß von vornherein klar sein, daß dieser zweite, neuere Befund die älteren Ergebnisse nicht umstoßen kann, sondern daß der Widerspruch sich auf anderem Wege lösen lassen muß.

Die saure oder alkalische „Reaktion“ einer Lösung kann auf zwei Weisen definiert werden; man unterscheidet die „Titrationsalkalität“ und die „aktuelle Alkalität“ oder die Hydroxylionenkonzentration; statt dieser kann man auch die Wasserstoffionenkonzentration angeben, die ihr stets umgekehrt proportional ist. Die Alkalität einer Lösung kann, auf diese zwei Weisen definiert, ganz widersprechend ausfallen, was sich theoretisch übrigens leicht begründen läßt. Es fragt sich nun, welche dieser beiden Definitionen biologisch wertvoller ist, oder welches je ihre physiologische Bedeutung ist. Es hat sich nun gezeigt, daß für viele biologische Probleme die Wasserstoffionenkonzentration (abgekürzt: $[H^+]$) der wertvollere Begriff ist. Denn seit Alters her weiß man, daß die Wirksamkeit der für den Stoffwechsel so wichtigen Fermente von der Reaktion der Lösung abhängt; z. B. Pepsin braucht saure Reaktion, Trypsin alkalische Reaktion u. dgl. Aber erst seit wenigen Jahren weiß man durch die Untersuchungen von Sørensen und von mir, daß das Ausschlaggebende hier nicht die Titrationsalkalität, sondern die $[H^+]$ ist; d. h. zwei Lösungen mit gleicher $[H^+]$ aktivieren ein Ferment in ganz gleicher Weise, selbst wenn ihre Titrationsalkalitäten verschieden sind. Für jedes einzelne Ferment gibt es eine ziemlich scharf zu bestimmende $[H^+]$, bei der es seine günstigste Wirkung ausübt, während sowohl eine Vermehrung wie eine Verminderung der $[H^+]$ über dieses Optimum hinaus die Wirksamkeit des Ferments herabsetzt. Nach den Untersuchungen, die ich hierüber in den letzten Jahren ausgeführt habe, läßt sich die Ur-

sache hierfür leicht darauf zurückführen, daß man die Fermente als amphotere Elektrolyte auffaßt, deren Dissoziationszustand von der $[H^+]$ der Lösung abhängig ist, und daß man annimmt, daß nur einem der möglichen Dissoziationsprodukte des Ferments die spezifische Wirkung anhaftet. So wirkt Pepsin nur in Form der Kationen, Trypsin nur in Form der Anionen etc.

Die Aufrechterhaltung einer für die Fermente günstigen $[H^+]$ ist daher eine der wichtigsten Aufgaben des lebenden Organismus, und die Regulationsvorrichtungen des Organismus lösen diese Aufgabe in einer geradezu vollendeten Weise, von der man bis vor kurzem noch gar keine Vorstellung hatte und deren Aufklärung besonders durch L. J. Henderson angebahnt wurde.

Die $[H^+]$ des Blutes wird bestimmt durch die in ihm enthaltene Kohlensäure und das Natriumkarbonat. Diesen Substanzen gegenüber sind alle anderen theoretisch noch in Betracht kommenden Körper (Phosphate, Eiweiß) zu vernachlässigen, weil ihre Konzentrationen (in molaren Mengen) verschwindend klein gegenüber den Karbonaten sind. Die $[H^+]$ des Blutes hängt nun, wie man aus dem Massenwirkungsgesetz beweisen kann, nicht von den absoluten, sondern nur von den relativen Mengen von freier CO_2 und Natriumbikarbonat ab, und zwar ist

$$[H^+] = 3 \cdot 10^{-7} \times \frac{(CO_2)}{(NaHCO_3)}$$

Die $[H^+]$ des Blutes ist nach den neuesten Messungen von Hasselbalch und meinen eigenen Messungen = $0,45 \cdot 10^{-7}$ n. Da bei 38° eine $[H^+] = 1,5 \cdot 10^{-7}$ die neutrale Reaktion darstellt, ist also das Blut eben, aber deutlich alkalisch. Dieser Wert wird unter allen möglichen physiologischen und pathologischen Bedingungen mit großer Zähigkeit festgehalten. Trotzdem nämlich im Stoffwechsel andauernd CO_2 und andere saure Produkte entstehen, werden diese nach Maßgabe ihrer Entstehung sofort wieder ausgeschieden. Die regulierenden Organe sind vor allem die Lungen und die Nieren. Die Lungen scheiden CO_2 aus; je nach dem Grade der Atemtätigkeit tun sie das in größerem oder geringerem Umfang. Die Nieren scheiden dauernd Phosphate aus, und zwar je nach Bedarf in Form des sauer reagierenden, primären Natriumphosphat, $NaHPO_4$, oder daneben in wechselnd großen relativen Mengen von sekundärem Natriumphosphat, Na_2HPO_4 , das alkalisch reagiert. Die Tätigkeit der Lungen aber wird reguliert durch das nervöse Atemzentrum im verlängerten Mark. Nach der von Winterstein und Hasselbalch ausgeführten Theorie wird das Atemzentrum durch eine über die Norm steigende $[H^+]$ des Blutes zu erhöhter Tätigkeit gereizt. Sobald also im Stoffwechsel soviel Säuren entstehen, daß die $[H^+]$ des Blutes sich über die Norm zu erheben beginnt, wird die Lunge zu erhöhter Ventilation gereizt und die überschüssige Säure so lange eliminiert, bis die $[H^+]$ die normale ist. Daher kommt es, daß auch bei der sogenannten Azidose die $[H^+]$ des Blutes normal bleibt. Das Blut verliert eben einfach soviel CO_2 , daß trotz der Ueberschwemmung mit fremden Säuren die $[H^+]$ normal bleibt. In der Tat haben Porges, Leimdörfer und Markovici nachgewiesen, daß das Blut des azidotischen Diabetikers eine abnorm niedrige CO_2 -Spannung besitzt. Darum kann also in der Regel die $[H^+]$ nicht der Gradmesser für eine Azidosis sein; im Gegenteil, die Aufrechterhaltung der normalen $[H^+]$ ist dasjenige, was der Organismus unter allen noch so erschwerenden Umständen zunächst erstrebt.

Viel eher müßte sich bei der Azidose eine erhöhte $[H^+]$ in den Geweben nachweisen lassen. Hier betreten wir aber ein Gebiet, das bisher noch ganz dunkel war. Von der „Reaktion“ der Gewebssäfte wußten wir bisher garnichts, und man wird nicht fehlgehen, die allgemeine Ansicht so wiederzugeben, es sei die Reaktion der normalen Gewebssäfte leicht alkalisch wie das Blut. Ich habe nun eine Methode ausgearbeitet, die ich a. a. O. beschreiben werde, die diese Ansicht nicht unterstützt. Die Methode beruht darauf, daß man einen wäßrigen Extrakt der Organe herstellt und dessen $[H^+]$ bestimmt. Macht man diesen Extrakt aus dem zerkleinerten Organ ohne weitere Vorbereitung, so bilden sich während der Manipulationen postmortal Säuren, besonders Milchsäure, und die Messung der $[H^+]$ ergibt einen saureren Wert, als er

¹⁾ Sollte sich herausstellen, daß $1\frac{1}{2}$ jähriges Freibleiben von jeglichem klinischen und serologischen Symptom bei frischer Infektion an sich mit genügender Sicherheit auf Heilung schließen läßt, so wäre das für den Praktiker, wie ich schon früher betont habe, ein großer Gewinn. ²⁾ Nach einem Vortrag i. Ver. f. Inn. M. u. Kindhlk. i. Berlin, 2. III. 1914.

den Verhältnissen im Leben entspricht. Kocht man das Organ unmittelbar nach der Tötung des Tieres und macht dann erst den Extrakt, so verhindert man zwar die postmortale Säurebildung, macht aber einen Fehler im entgegengesetzten Sinne, indem man CO_2 verjagt. So erhält man zwei Grenzwerte, innerhalb deren die wahre $[\text{H}^+]$ der Gewebssäfte liegen muß. Diese beiden Grenzwerte liegen nun glücklicherweise ziemlich dicht beieinander, für alle bisher untersuchten Organe (Leber, Herz, Niere, Pankreas) aller untersuchten Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus, Katze, Hund) etwa $3 \cdot 10^{-7}$ (roh) und $1 \cdot 10^{-7}$ (gekocht), sodaß $[\text{H}^+] = \text{etwa } 1,5 \cdot 10^{-7}$ als der wahre Wert für den Organsaft im lebenden Zustande angenommen werden kann. Dies ist aber eine genau neutrale, von der alkalischen Reaktion des Blutes deutlich und unerwartet verschiedene Reaktion.

Bei nachträglicher Ueberlegung erscheint dieses Resultat ganz plausibel. Denn da von den Geweben zum Blut ein ständiger Strom von CO_2 geht, so muß man auch ein ständiges Säuregefälle in der Richtung von den Geweben zum Blut annehmen.

Leider besitzen wir aber immer noch keine Methode, um die Reaktion der Gewebssäfte beim Menschen zu messen. Wenn es auch ausgeschlossen ist, daß diese unter normalen Verhältnissen anders sei als bei allen untersuchten Tieren, so wäre es doch denkbar, daß gerade hier die pathologischen Fälle von Azidosis abnorme Befunde geben würden. Es ist zu hoffen, daß wenigstens im Tierversuch in pathologischen Fällen die Methode Aufschlüsse geben wird.

Zusammenfassung. Das Regulationsbestreben des Organismus geht dahin, unter allen Bedingungen die normale, leicht alkalische Reaktion des Blutes aufrechtzuerhalten. Diese Regulation besorgen die Lungen und die Nieren, und sie leisten diese Aufgabe selbst bei bestehender „Azidosis“ nahezu vollkommen.

Die Reaktion der Gewebssäfte ist durchaus verschieden von der des Blutes, nämlich ziemlich genau neutral. Man darf daher die Reaktion des Blutes nicht als ein Spiegelbild der Reaktion der Gewebe betrachten.

Der physiologische Sinn für das Bestreben des Organismus, bestimmte „Reaktionen“ oder „Wasserstoffionenkonzentrationen“ so scharf einzustellen, ist, daß die für den Stoffwechsel unentbehrlichen Fermente einer ganz bestimmten Reaktion bedürfen, um ihre Wirksamkeit voll zu entfalten.