

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. jur. OTTO SCHMIDT).

## Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration im Pfortaderblut nach stomachalen Säuregaben\*.

Von

D. LORKE und R. MANZ.

Mit 4 Textabbildungen.

Nach oraler Zufuhr von Säuren verschiedenster Art sind im Tierexperiment verhältnismäßig häufig einigermaßen charakteristische histopathologische Veränderungen der Leber festzustellen. Soweit diese das Zellgewebe selbst oder die terminalen Strombahnbegrenzungen betreffen, wird man kaum fehlgehen, eine direkte Wirkung diffundierender Säureanionen als ursächlich anzunehmen. Für eine andere bei menschlicher Salzsäurevergiftung und experimentellen Vergiftungen mit Mineralsäuren bei Ratten nachzuweisende Schädigung ist die gleiche Deutung nicht ohne weiteres möglich: das sog. „periportale Ödem“<sup>1</sup> — der Ausdruck einer schweren Permeabilitätsstörung im Pfortaderbereich — könnte möglicherweise auch die Folge direkter Schädigung des Gefäßendothels durch Wirkung hoher H-Ionenkonzentration im strömenden Blut der V. portae sein. Voraussetzung für die Richtigkeit dieser Deutung wäre aber eine weit über das Physiologische hinausgehende  $p_{\text{H}}$ -Änderung des Pfortaderblutes nach Säureinfusion in den Magen.

Untersuchungen dieser Art oder mit solcher Fragestellung liegen unseres Wissens bis heute noch nicht vor. Es erschien daher allgemein — nicht nur zur Stützung der erwähnten Theorie über die Pathogenese des „periportalen Ödems“ — von Interesse, laufende Messungen des  $p_{\text{H}}$ -Wertes im Pfortaderblut nach stomachalen Säureinfusionen durchzuführen. Wir berichten im folgenden kurz über unsere Ergebnisse bezüglich einiger Säuren. Entsprechende Versuche wurden ebenfalls mit verschiedenen Laugen durchgeführt: diese Ergebnisse werden wir an anderer Stelle und in anderem Zusammenhang mitteilen.

Das physiologische  $p_{\text{H}}$  des Blutes schwankt zwischen 7,20 und 7,45 und beträgt im Mittel 7,35. Extreme Abweichungen findet man bei schweren Stoffwechselstörungen. So hat HENDERSON<sup>2</sup> im Blut eines Nephritikers beim Tode  $p_{\text{H}}$ -Werte von 6,99, im Coma diabeticum von 7,14 (im Serum) und 7,075 (in Blutzellen) bestimmt.  $p_{\text{H}}$ -Werte unterhalb von 7,0 im gesamten Blut über längere Zeiträume sind mit dem Leben von Warmblütern nicht zu vereinbaren. Es ergibt sich jedoch

---

\* Herrn Prof. Dr. KARL REUTER zum 80. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

die Frage, ob es nicht unter Umständen doch zu erheblichen kurzzeitigen  $p_H$ -Veränderungen in *begrenzten Abschnitten* der Blutbahn kommen kann, ohne daß der Organismus zunächst ernststen Schaden erleiden muß. So haben GOLLWITZER-MEIER, DUNKER und SCHAPPE<sup>3</sup> zeigen können, daß es nach tetanischen Muskelkontraktionen zu einer  $p_H$ -Senkung um 0,16  $p_H$  auf Werte um  $p_H$  7,0 kommen kann.

HERMANN, NEIGER und ZENTNER<sup>4</sup> haben das  $p_H$  in der Ohrtrandvene des Kaninchens mit einer Antimon-Hämovenenadel nach Salzsäure-, Ameisensäure-, Essigsäure-, Propionsäure- und Milchsäureinfusionen in den Magen bestimmt. Sie fanden nach Salzsäure und Milchsäure einen  $p_H$ -Abfall, nach Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure jedoch einen  $p_H$ -Anstieg.

EGE und HENRIQUES<sup>5</sup> beobachteten nach Salzsäuregaben in das *Duodenum* einen  $p_H$ -Abfall im Blut der A. carotis von 7,14 auf 6,90.

Unsere  $p_H$ -Messungen wurden im *Pfortaderblut erwachsener Hunde* vorgenommen, deren Gewicht zwischen 5 und 25 kg lag. Die Tiere erhielten 0,2 cm<sup>3</sup> einer 1%igen Morphiumlösung und danach als Narkoticum 5 cm<sup>3</sup> einer 20%igen Urethanlösung (jeweils je Kilogramm Körpergewicht) unter das Fell gespritzt\*. Nachdem die Tiere in tiefer Narkose waren, wurde der Magenschlauch eingeführt und dann mit der Operation begonnen: nach Eröffnung der Bauchhöhle durch einen ausgedehnten Medianschnitt und nach peinlichster Blutstillung wurden 2 cm<sup>3</sup> (0,15 g in 3 cm<sup>3</sup>) Sulfoxylanester (Boehringer) je 3 kg Körpergewicht in eine Schenkelvene zur Blutgerinnungshemmung injiziert. 10 min später begannen die  $p_H$ -Messungen.

Das Blut wurde durch eine in den Stamm der V. portae gelegte, rechtwinklig abgebogene Kanüle in Abständen von  $\frac{1}{2}$ —2 min mit einer Spritze entnommen und sofort in das Meßgefäß gegeben. Unmittelbar anschließend wurde das  $p_H$  elektrometrisch mit einer Glaselektrode bestimmt. Für jede Messung wurden etwa 2 cm<sup>3</sup> Blut verwendet. Die ermittelten  $p_H$ -Werte sind auf wenigstens 0,02  $p_H$  genau. Nachdem durch 2—5 Messungen die Wasserstoffionenkonzentration des Pfortaderblutes als Ausgangswert bestimmt war, wurde die Säure durch den Gummischlauch in den leeren Magen infundiert.

Wir verwendeten für alle Versuche 2n Säuren, so daß die Menge der dissoziierbaren H-Ionen jeweils gleich war. Es wurden 10 cm<sup>3</sup> je Kilogramm Körpergewicht verabfolgt. Die  $p_H$ -Messungen wurden 15—30 min lang durchgeführt. Dann genügte offenbar der Blutverlust durch Entnahmen und Operation, sowie der Operationsschock, um die Tiere so weit zu beeinflussen, daß die Atmung beeinträchtigt wurde. Nach beendigten Messungen wurden die Hunde getötet und der Magen

\* Für die freundliche Beratung bei der Wahl des zweckmäßigsten Narkoseverfahrens und der Verhinderung der Blutgerinnung sind wir Herrn Prof. Dr. W. SCHOEDÉL, Leiter der Physiologischen Abteilung der Medizinischen Forschungsanstalt des Max Planck-Instituts in Göttingen, zu Dank verpflichtet.

eröffnet. Es fanden sich stets mehr oder weniger deutliche Säureveränderungen und ödematöse Schwellung der Schleimhaut.

Die Ergebnisse unserer Messungen waren eindeutig und überzeugend: wir besprechen sie kurz an Hand der graphischen Darstellungen.

In Abb. 1 ist die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration im Pfortaderblut nach Salzsäureinfusion in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurde  $p_H = 7,0$  durch eine gestrichelte waagerechte Linie markiert. Vor der Säureapplikation wurde ein Blut- $p_H$  in der V. portae von 7,21 gemessen. Entsprechend diesen Anfangswerten soll eine *punktierte* Linie das  $p_H$ -Niveau in der Pfortader des Tieres vor der Säuregabe verdeutlichen.

Der 25 kg schwere Hund erhielt während der durch einen begrenzten Strich über der Kurve markierten Zeit  $250 \text{ cm}^3$  2n Salzsäure in den Magen. Unmittelbar danach sinkt das  $p_H$  des Pfortaderblutes stark ab und erreicht schon nach 2 min, vom Beginn der Infusion an gerechnet, den tiefsten gemessenen Wert von 6,85. Die  $p_H$ -Werte steigen aber schon nach relativ kurzer Zeit wieder an und nähern sich mit geringen Nachschwankungen ansteigend den physiologischen Werten.

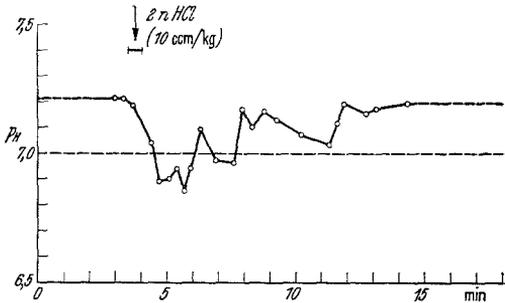


Abb. 1.  $p_H$ -Änderung im Pfortaderblut eines Hundes nach Salzsäureinfusion in den Magen. (Ordinate:  $p_H$ -Wert; Abszisse: Zeit in Minuten.)

Es fällt bei dieser und den folgenden Abbildungen auf, daß die  $p_H$ -Werte schon vor der Säuregabe verhältnismäßig niedrig liegen. Dieser Umstand ist auf das verabfolgte Morphin und die Narkose zurückzuführen. Beides verursacht etwa eine Senkung um etwa  $0,15 p_H$ : dies ist aus der Narkosepraxis bekannt.

Im Stamm der V. portae mischt sich das Blut aus allen Darmabschnitten. Nimmt man an, daß die sofort nach der Säuregabe stoßweise einsetzende Abnahme der  $p_H$ -Werte im Pfortaderblut auf eine Resorption von H-Ionen von der Magenschleimhaut her verursacht wird, so müßte die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration in den Magenvenen noch eindrucksvoller sein.

Im Stamm der V. portae mischt sich das Blut aus allen Darmabschnitten. Nimmt man an, daß die sofort nach der Säuregabe stoßweise einsetzende Abnahme der  $p_H$ -Werte im Pfortaderblut auf eine Resorption von H-Ionen von der Magenschleimhaut her verursacht wird, so müßte die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration in den Magenvenen noch eindrucksvoller sein.

Abb. 2 gibt einen Einblick in die  $p_H$ -Veränderungen im Blut einer solchen Magenvene der kleinen Kurvatur nach Salzsäureinfusion. Das  $p_H$  sinkt dabei nun maximal um 0,6; das bedeutet aber, daß die Wasserstoffionenkonzentration rund auf das Vierfache ansteigt. In der Magenvene macht sich also tatsächlich die  $p_H$ -Veränderung etwa doppelt so

stark bemerkbar wie in der Pfortader. Dies spricht dafür, daß die H-Ionen unmittelbar aus der Magenwand aufgenommen werden.

Es mag überraschend sein, daß schon nach 10—15 min im Blut der Gefäße der Magenwand wie auch der Pfortader schon wieder  $p_H$ -Werte gefunden werden, die sich nur wenig von den Ausgangswerten unterscheiden. Die Resorption von Wasserstoffionen hört also offensichtlich schnell auf, obwohl sich weiterhin große Mengen freier Säure im Magen befinden. Wir glauben nicht, daß die baldige Rückkehr zu den Ausgangs- $p_H$ -Werten auf eine in der Literatur beschriebene Entblutungsalkalose<sup>6</sup> zurückgeführt werden kann: dagegen sprechen sowohl der

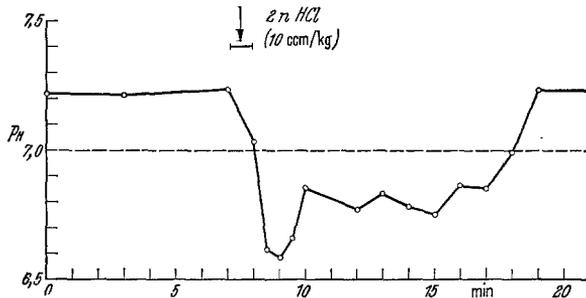


Abb. 2.  $p_H$ -Änderung im Magenvenenblut eines Hundes nach Salzsäureinfusion in den Magen.

relativ geringe Blutverlust beim Beginn des  $p_H$ -Anstiegs als auch unsere bisherigen Erfahrungen bei Laugenvergiftungen. Wir führen diese Tatsache vielmehr auf die ausgedehnten Veränderungen der Magenschleimhaut, die makroskopisch schon erkennbaren, umfangreichen Thrombosierungen von Blutgefäßen und auf Gefäßspasmen zurück.

HERMANN, NEIGER und ZENTNER<sup>4</sup> haben nach oralen und intravenösen Gaben von Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure einen  $p_H$ -Anstieg im Blut einer Ohrrendvene beim Kaninchen gefunden. Durch eine in den Oesophagus gebundene Glaskanüle ließen sie in Intervallen von jeweils 15 min 10 cm<sup>3</sup> einer  $\frac{1}{4}$  n Essigsäure (bei den anderen Säuren entsprechend) in den Magen einfließen. Danach stieg das  $p_H$  des Ohrvenenblutes angeblich von 7,12 auf 7,9 an. Die Verfasser zogen daraus den Schluß, daß es bestimmte Säuren (vom Typ der Essigsäure) gibt, die bei intravenöser und oraler Applikation das venöse Blut alkalisieren.

Diese Angaben überraschen und erscheinen unverständlich: denn jede Säure wird, zu einer wäßrigen Flüssigkeit vom  $p_H$  des Blutes zugeführt, die Wasserstoffionenkonzentration erhöhen; eine Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration, d. h. ein  $p_H$ -Anstieg, wäre nur dann möglich, wenn der Organismus OH-Ionen in das Blut abgeben würde. Davon ist aber nichts bekannt. Die Stabilität der Blut-

$p_{\text{H}}$ -Werte beruht auf der Pufferungsfähigkeit seiner Systeme und auf der Ausscheidung  $p_{\text{H}}$ -ändernder Stoffe durch Niere und Lunge. Die Puffer des Blutes sind nur in der Lage, eine  $p_{\text{H}}$ -Änderung zu dämpfen, und Niere und Lunge können H-Ionen nicht so schnell und in solcher Menge eliminieren, daß das Blut derartige, mit dem Leben eines Organismus nicht mehr zu vereinbarende  $p_{\text{H}}$ -Werte annimmt.

Aus diesen Überlegungen und um die Richtigkeit unserer Auffassung zu prüfen, haben wir das  $p_{\text{H}}$  im Pfortaderblut auch nach Essigsäureinfusion in den Magen gemessen. Die  $p_{\text{H}}$ -Änderungen sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

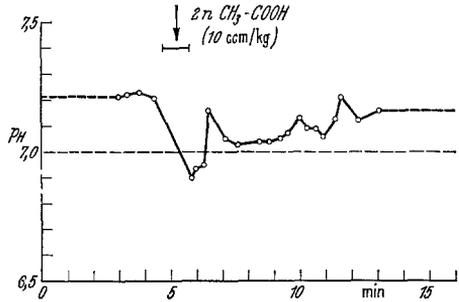


Abb. 3.  $p_{\text{H}}$ -Änderung im Pfortaderblut eines Hundes nach Essigsäureinfusion in den Magen.

Die abgebildete Kurve unterscheidet sich von der nach HCl-

Gabe nicht wesentlich. Auch die Essigsäure mit einer Dissoziationskonstante von  $1,76 \times 10^{-5}$  führt also erwartungsgemäß ebenfalls zu einer bemerkenswerten Abnahme des  $p_{\text{H}}$ -Wertes im Pfortaderblut. Mit unseren Ergebnissen stimmen auch die Untersuchungen von EGE und HENRIQUES<sup>5</sup> überein. Diese haben im Gegensatz zu HERMANN, NEIGER und

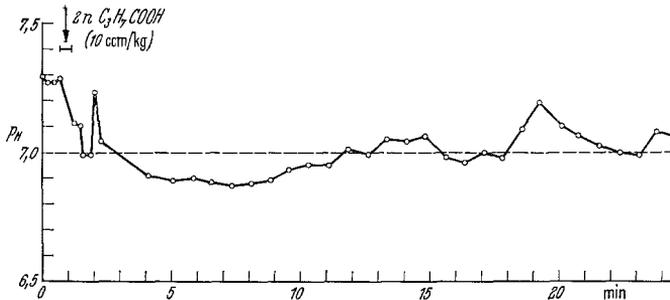


Abb. 4.  $p_{\text{H}}$ -Änderung im Pfortaderblut eines Hundes nach Buttersäureinfusion in den Magen.

ZENTNER nach Injektion von  $22 \text{ cm}^3 \frac{1}{3} \text{ n}$  Essigsäure in die V. jugularis eine  $p_{\text{H}}$ -Veränderung von 7,18 auf 6,9 in der A. carotis festgestellt.

Wir haben dann noch eine weitere Säure, die Buttersäure, deren Dissoziationskonstante mit  $1,54 \times 10^{-5}$  angegeben wird, Hunden in den Magen gegeben. Auch danach war eine deutliche Abnahme der  $p_{\text{H}}$ -Werte im Pfortaderblut zu beobachten. Wie aus der Abb. 4 zu entnehmen ist, sinkt das  $p_{\text{H}}$  schnell ab und erreicht nach 6 min den Minimalwert von 6,87. Im Gegensatz zu den Ergebnissen nach Salz- und Essigsäure kommt es bei der Buttersäure lediglich zu einer länger

*anhaltenden*  $p_{\text{H}}$ -Senkung und zu etwas größeren Nachschwankungen. Noch 23 min nach der Säureinfusion wurde ein  $p_{\text{H}}$  von 7,06 gemessen. Dieser Wert liegt über 0,2  $p_{\text{H}}$  unter den  $p_{\text{H}}$ -Werten *vor* der Säuregabe. Es führen also auch schwache organische Säuren nach oraler Aufnahme zu einer  $p_{\text{H}}$ -Abnahme im Blut der Pfortader.

Es ergibt sich somit als wesentliche Erkenntnis aus unseren Versuchen: nach stomachalen Säuregaben kommt es zu einer stoßartig auftretenden, deutlichen, wenn auch zeitlich begrenzten  $p_{\text{H}}$ -Senkung im Pfortaderblut. Danach kann man also mit einer H-Ionenwirkung auf die Gefäßendothelien im Pfortaderbereich sehr wohl rechnen.

#### *Zusammenfassung.*

Veranlassung für die beschriebenen experimentellen Untersuchungen gab die Fragestellung, ob die bei Säurevergiftung zu beobachtenden dysorischen, periportalen Veränderungen — das sog. „periportale Ödem“ — als eine H-Ionenwirkung aufgefaßt werden könnten.

Es wurde das  $p_{\text{H}}$  im Pfortaderblut von Hunden nach stomachalen Säuregaben untersucht. 2 n Salzsäure und 2 n Essigsäure führten zu einem kurzzeitigen — 10—15 min langen — Absinken der  $p_{\text{H}}$ -Werte im Blut der V. portae. Die niedrigsten Werte wurden nach 1—2 min post infusionem gemessen und lagen zwischen  $p_{\text{H}}$  6,8 und 6,9.

Nach 2 n Buttersäureinfusion in den Magen hielt die  $p_{\text{H}}$ -Senkung im Pfortaderblut im Gegensatz zu der nach Salz- und Essigsäuregabe über 23 min lang an.

$p_{\text{H}}$ -Messungen in einer Magenwandvene ließen einen noch stärkeren  $p_{\text{H}}$ -Abfall erkennen. Der tiefste  $p_{\text{H}}$ -Wert in einer Vene der kleinen Kurvatur betrug nach 2 n Salzsäure 6,58.

Es kommt also nach Säuregaben in den Magen zu einer beträchtlichen Änderung der Wasserstoffionenkonzentration im Pfortaderblut, so daß mit einer H-Ionenwirkung auf die Gefäßendothelien gerechnet werden kann.

#### **Literatur.**

<sup>1</sup> MANZ, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **41**, 225 (1952). — <sup>2</sup> HENDERSON, L. J.: Blut. Seine Pathologie und Physiologie. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1932. — <sup>3</sup> GOLLWITZER-MEIER, KL., E. DUNKER u. O. SCHAFFE: Pflügers Arch. **253**, 252 (1951). — <sup>4</sup> HERMANN, S., R. NEIGER u. M. ZENTNER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **188**, 526, 533 (1938); **189**, 539 (1938). — <sup>5</sup> EGE, R., u. V. HENRIQUES: Biochem. Z. **176**, 441 (1926). — <sup>6</sup> LÄMMERHIRT, FRITZ-GÜNTHER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **180**, 52 (1936). — <sup>7</sup> D'ANS, J., u. E. LAX: Taschenbuch für Chemiker und Physiker, 2. Aufl. Berlin: Springer 1949.

Dr. D. LORKE, Göttingen, Institut für gerichtliche Medizin der Universität.