

Über eine neue quantitative Methode zur Bestimmung der freien Salzsäure des Magensaftes

von

Dr. Adolf Jolles.

Aus dem chemisch-mikroskopischen Laboratorium von Dr. M. und
Dr. Ad. Jolles in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. October 1890.)

Bei der Bedeutung, welche die Bestimmung der freien Salzsäure im Magensaft dadurch erlangt hat, dass in ihrer Abwesenheit, gleichwie in ihrer vermehrten Abscheidung ein wichtiges diagnostisches Kennzeichen erkannt worden ist, ist es erklärlich, dass zahlreiche Methoden zur qualitativen und quantitativen Bestimmung der freien Salzsäure des Magensaftes in Vorschlag gebracht worden sind.

Nachdem ich häufig in die Lage komme, die ärztlicherseits gestellte Frage zu beantworten, ob die saure Reaction des Magensaftes von Salzsäure oder organischer Säure herrühre und eventuell, wie gross die vorhandene Salzsäuremenge sei, habe ich es mir zur Aufgabe gestellt, die bisher empfohlenen Methoden auf ihre Empfindlichkeit und Brauchbarkeit zu prüfen. Ich behalte mir vor, die Resultate dieser meiner Untersuchungen an anderer Stelle bekannt zu geben und erlaube mir zu bemerken, dass, während wir zum Nachweise der freien Salzsäure im Magensaft im Methylviolett, Congoroth, Brillantgrün, Tropaeolin, Phloroglucin und Vanillin immerhin brauchbare Reagentien haben, uns die zur quantitativen Bestimmung der freien Salzsäure empfohlenen Methoden wenig befriedigen.

Von den Letzteren kommt nur die Methode von A. Cahn und F. v. Mering,¹ sowie die von F. Sjöquist² in Betracht.

¹ v. Mering und v. Cahn, Deutsches Archiv für klin. Medicin. 39, 233, 1886.

² Sjöquist, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. I, 1889.

Die *Cahn-Mering'sche* Methode, welche auf die Neutralisation des Magenfiltrates mit Cinchonin und Bestimmung der Salzsäure im Abdampfrückstande des Chloroforms, das mit dem Prüfungsobjecte bis zur Erschöpfung geschüttelt worden ist, beruht, zeigt aber, wie ich in Übereinstimmung mit v. Pfungen,¹ Klempner,² van der Velden³ gefunden habe, nicht bloss freie Salzsäure, sondern auch an organische Substanzen gebundene an. Dieselben Nachtheile hat aber auch die neuerdings empfohlene Methode von F. Sjöquist, die auf dem Principe beruht, dass durch Zusatz von kohlen-saurem Baryt die im Magensaft enthaltenen Säuren in ihre Barytsalze übergeführt werden, wobei bei der nachfolgenden Veraschung das aus der Salzsäure gebildete Chlorbaryum unverändert bleibt.

Nachdem nun für klinische Zwecke nur die wirklich freie, d. h. nicht von Eiweisskörpern und Albumen gebundene Salzsäure, welche allein die Verdauungstüchtigkeit eines Magensaftes beweist, von Wichtigkeit ist, so resultirt, dass zu deren Bestimmung bisher keine Methode existirt.

Ich erlaube mir nun eine im Vereine mit meinem Assistenten, Herrn F. Wallenstein, ausgearbeitete neue Methode bekanntzugeben, welche bei einfacher Ausführung die Menge der im Magensaft enthaltenen freien Salzsäure mit genügender Schärfe anzeigt. Diese Methode beruht auf der Anwendung des Eosins. Das Eosin gehört in die Gruppe der Phtaleine, welche Abkömmlinge des Triphenylmethans sind und wird dargestellt durch Einwirkung von Brom oder Bromwasser auf in Eisessig gelöstes Fluoresceïn; es scheidet sich dabei als rothe krystallinische Masse ab.

Das Eosin kommt im Handel als krystallinisches, im Wasser leicht lösliches Natron- oder Kalisalz vor und hat mit den Phtaleinen die Eigenschaft gemein, dass es in neutralen und besonders in alkalischen Substanzen fluorescirt.

In sauren Lösungen existirt diese Fluorescenz nicht; während aber organische Säuren in verhältnissmässig sehr grossen Mengen zugefügt werden müssen, um diese Fluorescenz aufzuheben,

¹ Wiener klinische Wochenschrift. 1889.

² Zeitschrift für klin. Medicin. 14, 147—169.

³ Deutsches Archiv für klin. Medicin Bd. XXVI, S. 186 ff.

haben bereits sehr geringe Mengen freier Salzsäure dieselbe Wirkung.

Dieses differente Verhalten zeigt sich noch bedeutend schärfer bei spectroscopischer Beobachtung.

Eine neutrale Eosinlösung zeigt im Spectrum zwei schwarze Streifen im blaugrünen Theil des Spectrums, welche in alkalischer Lösung an Intensität zunehmen.

Enthält nun die Eosinlösung wenige Milligramme freier Salzsäure, dann gelangen die Streifen zum Verschwinden, während mehrere Gramme freier Milchsäure, Buttersäure, Essigsäure, Ameisensäure noch nicht im Stande sind, diese Wirkung hervorzurufen. Auf Grund dieser Thatsachen lässt sich das Eosin mit grossem Vortheile zur Titration der freien Salzsäure bei Gegenwart organischer Säuren verwenden, was namentlich für die Bestimmung der freien Salzsäure im Magensaft von Werth ist. Das Princip der Methode beruht darauf, dass Magensaft unter Verwendung von Eosin als Indicator mit Natronlauge titrirt wird, wobei der Endpunkt der Reaction spectroscopisch erkannt wird.

Wir gehen, wie folgt, vor:

Die Indicatorlösung wird durch Auflösen von 1 *cg* Eosin in 100 *cm*³ Wasser hergestellt und 1 *cm*³ dieser Indicatorflüssigkeit zu 100 *cm*³ der zu titirenden Flüssigkeit hinzugefügt. Die Titration wird in Gefässen mit planparallelen Wänden durchgeführt. Titrirt wird mit Kali- oder Natronlauge. Den Gehalt der zu titirenden Flüssigkeit an Salzsäure in Milligrammen finden wir nach folgender Formel:

$$x = n \cdot a + c,$$

wobei darin bedeutet:

n die Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter titrirter Lauge,

a die Milligramme Salzsäure, welche von 1 *cm*³ Lauge neutralisirt werden und

c eine Constante, welche von der Dicke der Flüssigkeitsschichte und Concentration der Eosinablösung abhängig ist.

Diese Constante, deren Bestimmung sich aus der Darstellung unseres Untersuchungsganges von selbst ergeben wird, kann in jedem Laboratorium durch einen einmaligen Versuch ein für alle Mal festgestellt werden.

Vor allem Anderen titrirten wir nun $\frac{1}{10}$ mg Eosin in 100 cm^3 Wasser mit Salzsäure, um den spectroscopischen Neutralitätspunkt zu bestimmen, d. h. jenen Titrationsmoment, bei welchem die Streifen spectroscopisch eben erscheinen oder verschwinden.

Dieser Versuch, welcher keine Titration im chemischen, sondern im optischen Sinne darstellt, ergab, dass, sofern die Schichte, durch welche man sah, 4 cm dick war, die Streifen nach Zusatz von 20 mg Salzsäure verschwanden.

Dieser Punkt musste als Ausgangspunkt für unsere Salzsäureberechnung gelten.

Gemäss unseren Versuchen blieb für ein und dasselbe Gefäss, sowie für ein und dieselbe Concentration der Indicatorlösung der Salzsäurezusatz, welcher zum Verschwinden der Streifen nothwendig war, derselbe, und war unabhängig von der Intensität der Lichtquelle.

Wurde der Eosingehalt der Lösung oder die Dicke der Schichte vergrössert, so wuchs die zur Erreichung des spectroscopischen Neutralitätspunktes nothwendige Salzsäuremenge.

Daraus ergab sich die Nothwendigkeit, stets mit gleicher Indicatorconcentration und stets mit gleichgeformten Gefässen zu arbeiten.

Fügt man zu $\frac{1}{10}$ mg Eosin in 100 cm^3 Wasser 5 g Milchsäure, oder 5 g Essigsäure, oder 5 g Buttersäure hinzu, so erscheinen die Streifen im Spectrum kaum abgeschwächt.

Fügt man jedoch 20 mg Salzsäure hinzu, dann verschwinden die schwarzen Eosinstreifen vollständig.

Hiermit ist der Beweis erbracht, dass auch bei Gegenwart von mehreren Grammen organischer Säuren ganz geringe Mengen freier Salzsäure sich constatiren lassen.

Unter der Annahme, dass bei allmäliger Neutralisation von Säuregemischen, die Salzsäure zuerst und ausschliesslich neutralisirt werde, musste man die freie Salzsäure mit Natronlauge titriren können, natürlich nur bis zu jenem Punkte, bei welchem durch die Natronlauge das Wiedererscheinen der Absorptionsstreifen bewirkt wird.

Bei Einhaltung der von uns angeführten Bedingungen tritt, wie aus unseren früheren Versuchen hervorgeht, dieser Punkt in

einem Augenblicke ein, wo sich in der Lösung noch 20 mg freier Salzsäure befinden.

Bei Ausführung von Salzsäurebestimmungen war es demnach nöthig, zu jener Salzsäuremenge, welche aus dem Verbrauche der Natronlauge berechnet wurde, noch jene Salzsäuremenge hinzuaddiren, welche bei dem optischen Neutralisationspunkt sich noch im freien Zustande befindet, im vorliegenden Falle also 20 mg. Diese Anzahl von Milligrammen Salzsäure, welche hinzuaddirt werden müssen, bilden unsere Constante c und sind, wie schon erwähnt, leicht dadurch zu bestimmen, dass man 100 cm^3 Wasser mit einer abgemessenen Menge der Indicatorlösung versetzt und dann mittelst Salzsäure bis zum optischen Neutralitätspunkt titirt.

Obige Methode haben wir nun zunächst für die specielle Bestimmung der freien Salzsäure im Magensaft ausgearbeitet, und demgemäss wurden nur solche Salzsäuremengen titirt, wie sie überhaupt in Magensäften vorkommen können, also Mengen von 0 bis 0·5%. Des Weiteren wurde vorläufig nur der Einfluss aller jener Substanzen auf die Methode festgestellt, welche in Magensäften vorkommen können; hieher gehören: Chloride, Phosphate, Albumin, Pepton, Pepsin, ferner von Säuren: Milchsäure, Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure.

Die Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Bestimmung der Constante.

Versuch I.

- a) 100 cm^3 destillirtes Wasser wurden mit Normalsalzsäure bis zum optischen Neutralisationspunkte titirt; verbraucht 20mg Salzsäure.
- b) 100 cm^3 destillirtes Wasser wurden mit Normalsalzsäure bis zum optischen Neutralisationspunkte titirt; verbraucht 20mg Salzsäure.

Titration von Salzsäure in wässerigen Lösungen.

Versuch II.

- a) 100 cm^3 Wasser enthielten 100 mg Salzsäure; gefunden 104 mg.

- b) 100 cm^3 Wasser enthielten 200 mg Salzsäure; gefunden 205 mg .
- c) 100 cm^3 Wasser enthielten 300 mg Salzsäure; gefunden 294 mg .
- d) 100 cm^3 Wasser enthielten 400 mg Salzsäure; gefunden 406 mg .
- e) 100 cm^3 Wasser enthielten 500 mg Salzsäure; gefunden 508 mg .

Salzsäuretitration bei Gegenwart geringer Mengen organischer Säuren.

Versuch III.

- a) 100 cm^3 Wasser enthielten 60 mg Essigsäure + 60 mg Buttersäure + 60 mg Milchsäure + 100 mg Salzsäure; gefunden 93 mg Salzsäure.
- b) 100 cm^3 Wasser enthielten 60 mg Essigsäure + 60 mg Buttersäure + 60 mg Milchsäure + 200 mg Salzsäure; gefunden 191 mg Salzsäure.
- c) 100 cm^3 Wasser enthielten 60 mg Essigsäure + 60 mg Buttersäure + 60 mg Milchsäure + 300 mg Salzsäure; gefunden 297 mg Salzsäure.
- d) 100 cm^3 Wasser enthielten 60 mg Essigsäure + 60 mg Buttersäure + 60 mg Milchsäure + 400 mg Salzsäure; gefunden 395 mg Salzsäure.

Salzsäuretitration bei Gegenwart grösserer Mengen organischer Säuren.

Versuch IV.

- a) 100 cm^3 Wasser enthielten 600 mg Essigsäure + 600 mg Buttersäure + 600 mg Milchsäure + 100 mg Salzsäure; gefunden 104 mg Salzsäure.
- b) 100 cm^3 Wasser enthielten 600 mg Essigsäure + 60 mg Buttersäure + 600 mg Milchsäure + 200 mg Salzsäure; gefunden 196 mg Salzsäure.
- c) 100 cm^3 Wasser enthielten 600 mg Essigsäure + 600 mg Buttersäure + 600 mg Milchsäure + 300 mg Salzsäure; gefunden 309 mg Salzsäure.

- d)* 100 cm^3 Wasser enthielten 600 *mg* Essigsäure + 600 *mg* Buttersäure + 600 *mg* Milchsäure + 400 *mg* Salzsäure; gefunden 398 *mg* Salzsäure.
- e)* 100 cm^3 Wasser enthielten 600 *mg* Essigsäure + 600 *mg* Buttersäure + 600 *mg* Milchsäure + 500 *mg* Salzsäure; gefunden 510 *mg* Salzsäure.

Salzsäuretitration bei Gegenwart von Pepton, Pepsin und Kochsalz in geringer Menge.

Versuch V.

- a)* 100 cm^3 Wasser enthielten 10 *mg* Pepsin + 10 *mg* Pepton + 10 *mg* Kochsalz + 100 *mg* Salzsäure; gefunden 96 *mg* Salzsäure.
- b)* 100 cm^3 Wasser enthielten 10 *mg* Pepsin + 10 *mg* Pepton + 10 *mg* Kochsalz + 200 *mg* Salzsäure; gefunden 198 *mg* Salzsäure.
- c)* 100 cm^3 Wasser enthielten 10 *mg* Pepsin + 10 *mg* Pepton + 10 *mg* Kochsalz + 300 *mg* Salzsäure; gefunden 307 *mg* Salzsäure.
- d)* 100 cm^3 Wasser enthielten 10 *mg* Pepsin + 10 *mg* Pepton + 10 *mg* Kochsalz + 400 *mg* Salzsäure; gefunden 289 *mg* Salzsäure.
- e)* 100 cm^3 Wasser enthielten 10 *mg* Pepsin + 10 *mg* Pepton + 10 *mg* Kochsalz + 500 *mg* Salzsäure; gefunden 512 *mg* Salzsäure.

Säuretitration bei Gegenwart von Pepton, Pepsin und Kochsalz in grösseren Mengen.

Versuch VI.

- a)* 100 cm^3 Wasser enthielten 300 *mg* Pepsin + 300 *mg* Pepton + 2000 *mg* Kochsalz + 100 *mg* Salzsäure; gefunden 98 *mg* Salzsäure.
- b)* 100 cm^3 Wasser enthielten 300 *mg* Pepsin + 300 *mg* Pepton + 2000 *mg* Kochsalz + 200 *mg* Salzsäure; gefunden 195 *mg* Salzsäure.
- c)* 100 cm^3 Wasser enthielten 300 *mg* Pepsin + 300 *mg* Pepton + 2000 *mg* Kochsalz + 300 *mg* Salzsäure; gefunden 301 *mg* Salzsäure.

- d) 100 cm³ Wasser enthielten 300 mg Pepsin + 300 mg Pepton + 2000 mg Kochsalz + 400 mg Salzsäure; gefunden 404 mg Salzsäure.
- e) 100 cm³ Wasser enthielten 300 mg Pepsin + 300 mg Pepton + 2000 mg Kochsalz + 500 mg Salzsäure; gefunden 497 mg Salzsäure.

Combinirte Titirungsversuche.

Versuch VII.

100 cm³ der Lösung enthielten in Milligrammen:

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l
Pepton	300	300	30	30	300	30	15	10	100	20	10
Pepsin	300	300	30	30	300	30	15	10	100	20	10
Milchsäure	30	30	30	300	300	300	30	150	30	300	300
Essigsäure	30	30	30	300	300	300	30	150	30	300	300
Buttersäure	30	30	30	300	300	300	30	150	30	300	300
Chlornatrium	2000	2000	200	—	2000	2000	200	2000	200	—	2000
Freie Salzsäure	100	500	300	17	50	75	200	300	40	100	400
Freie Salzsäure gefunden	104	496	293	21	55	76	194	303	37	97	407

Salzsäuretitration in Eiweißlösungen.

100 cm ³ Wasser enthielten	35 mg Eiweiß + 421 mg Salzsäure; gefunden	420 mg Salzsäure.
100 "	" " " + 421 "	427 "
100 "	" " " + 421 "	426 "

Salzsäuretitration in nachfolgender complicirt zusammengesetzten Lösung.

In 100 cm^3 Wasser sind enthalten:

Pepton	300 mg
Pepsin	300 „
Eiweiss.....	300 „
Essigsäure	300 „
Buttersäure.....	300 „
Chlornatrium	300 „
Salzsäure	300 „

Die Lösung wurde zunächst mit 1 cm^3 der Eosinlösung versetzt und mit Normalnatronlauge titirt. Es wurden verbraucht bis zum optischen Neutralitätspunkte 7·8 cm^3 Natronlauge, 1 cm^3 Natronlauge = 36·5 mg Salzsäure. Unsere Constante war für unsere Titrationsverhältnisse, wie bereits erwähnt, 20 mg Salzsäure, d. h. 20 mg Salzsäure waren nothwendig, um die Absorptionsstreifen unserer Eosinlösung auszulöschen.

Setzen wir diese Werthe in erwähnte Formel $x = n \cdot a + c$ ein, dann beträgt $x = 7 \cdot 8 \times 36 \cdot 5 + 20 = 304$ mg Salzsäure.

Die thatsächlich zugefügte Salzsäuremenge betrug 300 mg, somit kann das Resultat als ein sehr befriedigendes bezeichnet werden.

Aus obiger Tabelle geht mit Sicherheit hervor, dass man die freie Salzsäure, selbst wenn die erwähnten begleitenden Substanzen in sehr grossen Mengen, wie sie sberhaupt in Magensäften gar nicht vorkommen, vorhanden sind, bis auf 10 mg, d. h. bis 0·01% genau bestimmen kann.

Erwägt man nun dass diese Menge den 20.—30. Theil der im normalen Magensaft vorkommenden Salzsäuremenge darstellt, so muss die von uns in Vorschlag gebrachte Methode in ihrer jetzigen Form zur quantitativen Bestimmung der freien Salzsäure im Magensaft als genügend genau bezeichnet werden. Denn ist der Magensaft wirklich normal, d. h. enthält er thatsächlich 0·2 bis 0·3% freier Salzsäure, so wird ein Fehler von $\frac{1}{100}$ % für die Diagnose vollends gleichgiltig sein; eine so geringe Menge von 10 mg Salzsäure kommt überhaupt nur dann in Frage, wenn es

sich darum handelt, festzustellen, ob in dem zu untersuchenden Magensaft überhaupt Salzsäure, respective in sehr geringen Spuren vorhanden ist.

Für diesen Fall gibt es heute schon genügende Indicatoren, welche 1 *mg* Salzsäure und noch weniger mit genügender Schärfe anzeigen.

Übrigens wollen wir hier bemerken, dass wir in Kurzem eine einfache Methode zum Nachweis von Salzsäure Spuren und gleichzeitiger quantitativer Schätzung veröffentlichen werden.
