

Beiträge zur Alkalimetrie des Blutes.

Von

Hugo Winternitz.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut in Strassburg.)
(Der Redaction zugegangen am 23. Juni 1891.)

Die Schwierigkeiten, welche sich einer genauen Alkaliescenzbestimmung des Blutes entgegenstellen, sind ausserordentlich grosse und sie beruhen nicht zum geringsten Theil auf dem Mangel theoretischer Grundlagen, welche für eine exacte Alkalibestimmung des Blutes nothwendig sind. Das Blut stellt ein Basensäuregemenge dar, in welchem Basen und Säuren in höchst complicirter Weise gebunden sind, ohne dass wir ihre Vertheilung und gegenseitige Bindung genau übersehen könnten.

Für die Zwecke physiologischer Forschung hat man sich namentlich solcher Methoden bedient, welche eine Messung der an das Alkali des Blutes gebundenen Kohlensäure gestatten und zwar durch das gasanalytische Verfahren¹⁾ oder durch Wägung der von Kali absorbirten Kohlensäuremenge²⁾.

Eine andere Methode ist die im Wesentlichen von Zuntz³⁾ begründete, welche auf einer Titrirung des Alkalis mittels Säure beruht, wobei als Indicator Lakmus Verwendung fand. Zur Titrirung bediente sich Zuntz der Phosphorsäure, welche von Lassar⁴⁾ durch die für Blut zweckmässigere Weinsäure

¹⁾ Walter, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. VII.

²⁾ Kraus, ebenda, Bd. XXVI.

³⁾ Zuntz, Centralbl. f. d. medicin. Wissensch., 1867, S. 801.

⁴⁾ Lassar, «Zur Alkaliescenz des Blutes», Archiv f. d. gesammte Physiol., Bd. 9.

ersetzt wurde. Landois¹⁾ und Jaksch²⁾ haben dann diese Methode in einer den speciell klinischen Zwecken Rechnung tragenden Weise modificirt.

Da diese Methode nun namentlich in neuerer Zeit ausgedehnte klinische Verwendung³⁾ gefunden hat, so habe ich mich auf Veranlassung des Herrn Professor Hoppe-Seyler derselben bedient, um einige in Betracht kommende Fragen einer Prüfung zu unterziehen.

Was die im Allgemeinen gegen alle derartigen Methoden vorgebrachten Einwände betrifft, so sind dieselben, namentlich aus den eingangs erwähnten Gründen, theoretisch wohl berechtigt. Indessen muss gesagt werden, dass die Sache sich in praxi denn doch wesentlich anders gestaltet. Unzweifelhaft wird man zugeben müssen, dass das Lakmus ein ganz brauchbarer Massstab ist, um die aus dem Säure-Basengemenge des Blutes resultirende Gesamtreaction des Blutes zu ermitteln, und dies um so mehr, als die hier namentlich in Betracht kommenden Verbindungen — Natriumcarbonat und Dinatriumphosphat — nach ihrem Verhalten zu Lakmus als alkalische Körper bezeichnet werden. Tritt nun im Blute unter pathologischen Verhältnissen abnorme Säuerung auf, so wird sich die dadurch bedingte Abnahme der Gesamtalkalescenz wohl beurtheilen lassen und den betreffenden Resultaten wird eine relative Richtigkeit nicht abzuspochen sein. Einige allgemeine Beobachtungen, welche sich namentlich auf die Beurtheilung der Endreaction beziehen, deren Schwierigkeit besonders von H. Meyer⁴⁾ betont wird, werde ich erst bei den bezüglichlichen Versuchen besprechen,

¹⁾ Landois, «Realencyclopädie von Eulenburg», III, 2. Aufl., S. 161.

²⁾ v. Jaksch, «Klinische Diagnostik innerer Krankheiten etc.», 1889, S. 3.

³⁾ v. Jaksch, «Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten», Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. XIII, und Peiper, «Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes unter normalen u. patholog. Zuständen», Virchow's Archiv f. path. Anat., 116. Bd., 1891.

⁴⁾ H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol., Bd. XIII, S. 336, und Bd. XVII, S. 304.

wie sie sich mir im Gange der Untersuchung aufgedrängt haben.

Bei dieser Untersuchung nun habe ich mich jener Form der Methode bedient, die von Jaksch angegeben ist, mit einer Modification, die später zu erörtern sein wird. Das Vorgehen von Jaksch wurde deshalb dem Landois'schen vorgezogen, weil das Blut direct der Carotis der betreffenden Thiere entnommen wurde, daher die Verwendung der Landois'schen Methode nicht am Platze war.

Die Versuchsanordnung war in allen Fällen folgende:

In die frei präparirte Carotis des Thieres — es wurden stets Kaninchen verwendet — wurde eine Canüle eingeführt, an deren Ende sich ein kurzer Gummischlauch befand, der durch einen Quetschhahn verschlossen war. In das Ende dieses Gummischlauches wurde eine 1 ccm. fassende und bis auf $\frac{1}{10}$ ccm. genau graduirte Pipette eingeführt und der Quetschhahn geöffnet. Nach Füllung der Pipette, was bei dem hohen arteriellen Druck sofort geschehen war, wurde das Blut zu je 0,1 ccm. in die Uhrsälchen vertheilt, in welchen sich die betreffenden Weinsäure-Glaubersalzmischungen befanden. Daneben habe ich auch mehrmals eine grössere Quantität Blut unmittelbar in ein passendes Gefäss aufgefangen und die Alkalescenz durch directe Titrirung mittels einer $\frac{1}{10}$ -Normalösung von Weinsäure aus einer gewöhnlichen Burette vorgenommen.

Die gewonnenen Resultate stimmten stets gut überein, und die Differenz der nach beiden Methoden gefundenen Alkalescenzwerthe betrug, auf 100 ccm. Blut bezogen, 10—15 mgr. Na(OH), was innerhalb der bei diesen Methoden unerlässlichen Versuchsfehler liegt.

Schon bei den Vorversuchen, welche ich an defibrinirtem Rinderblut anstellte, um mir die Technik der Methode anzueignen, fiel es mir auf, dass die Alkalescenz unverhältnissmässig hoch befunden wurde, und dass das Blut, wenn die Sättigung mit Säure erreicht schien, eine durchsichtige, weinrothe Farbe annahm. Es hatte — wie sich unter dem Mikroskop leicht beobachten liess — eine theilweise Lösung der

rothen Blutkörperchen stattgefunden¹⁾. Daher die Veränderung der Blutfarbe, und daher auch die scheinbar so hohe Alkalescenz, weil durch die veränderte Blutfarbe die Beurtheilung der Reaction mittels Lakmuspapier unsicher wurde. Dieselbe Beobachtung scheint schon Lassar gemacht zu haben, ohne ihr, wie ich glaube, die richtige Deutung zu geben. Er sagt diesbezüglich²⁾: «Um ein bestimmtes Urtheil über den Ausfall der Reaction zu gewinnen, bedarf es allerdings einiger Uebung, weil der durch das NaCl (welches er statt Na₂SO₄ verwendet hat) modificirte Farbstoff alle Nuancen zwischen gelbroth und hochroth zeigt.»

Um diesen Fehler nun auszuschalten, wurde für die angestellten Versuche eine $\frac{1}{10}$ -Normal-Weinsäure angewendet, welche statt in Wasser in concentrirter Natriumsulfatlösung (10procentige Lösung) angefertigt war. Dieser Vorgang vereinfacht auch die Methode, weil man die complicirten Mischungen von Weinsäure mit Natriumsulfat vermeidet³⁾. Man beschickt somit einfach die Uhrsälchen mit 0,1, 0,2, 0,3 u. s. w. cbcm. der so angefertigten Normalsäure. Ich will es indessen nicht unterlassen, hervorzuheben, dass bei der Methode von Landois dieser Fehler ohnehin vermieden wird, weil da die betreffenden Weinsäurelösungen mit überschüssigem Natriumsulfat gesättigt sind.

Zur Prüfung der Reaction wurde ein nach der Vogel'schen Vorschrift angefertigtes Lakmuspapier empfohlen. Die Blutkörperchen bleiben im Bereich des eingetauchten Streifens und die sich darüber hinausziehende Flüssigkeit zeigt die Reaction an. Ich selbst habe nach mehrfachen vergleichenden Prüfungen ein geleimtes, glattes Reagenspapier benutzt, das gleichfalls nach der Vogel'schen Vorschrift angefertigt wurde. Das Blut, das durch den Zusatz der Säure wesentlich an Zähigkeit verliert, lässt die Reaction deutlich erkennen. Falls

¹⁾ Lépine, «Ueber die Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörperchen gegen Wasser», Centralbl. d. medicin. Wissensch., 1881.

²⁾ L. c., S. 44.

³⁾ Die in Na₂SO₄ angefertigte Weinsäurelösung erweist sich überdies haltbarer, als die in Wasser angefertigte.

der Blutfarbstoff am Reagensstreifen haften bleibt und die scharfe Erkennung der Reaction hindert, so spült man ihn mit einem Wasserstrahl aus der Spritzflasche ab. Die schwach violette Farbe des Reagensstreifens — Landois vergleicht sie treffend mit der Farbe der Fliederblüthen — zeigt die geringste alkalische Reaction durch Blaufärbung, die saure durch Röthung an. Für eine richtige Beurtheilung der Reaction ist es wichtig, die Blutprobe nur ganz kurze Zeit einwirken zu lassen und die eingetretene Reaction sofort zu beurtheilen, da beim Trocknen des Reagensstreifens an der Luft sich die Farbenunterschiede verwischen, ferner könnte bei längerer Einwirkung die frei werdende Kohlensäure in ziemlicher Breite neutrale Reaction ergeben.

Gewöhnlich findet man, dass 0,1 ccm. Blut z. B. bei Zusatz von 0,3 Säure alkalisch, bei 0,4 neutral und bei 0,5 sauer reagirt, oder bei 0,3 alkalisch und bei 0,4 schon sauer; in diesen letzteren Fällen wurde dann angenommen, dass der Sättigungswerth für die Alkaleszenz in die Mitte fällt.

Stelle ich aus den angestellten Versuchen die normalen Alkaleszenzwerthe für Kaninchenblut zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Alkaleszenz
in Gramm für 100 ccm. Blut umgerechnet:

0,200

0,180

0,180

0,160

0,140

0,140

Mittel: 0,165

Dass bei der Gerinnung des Blutes die Alkaleszenz desselben abnimmt, ist eine wiederholt bestätigte Thatsache. Man hat dies durch das Auftreten einer Säure erklärt, welche dem Natriumcarbonat das Alkali entzieht. Nach Hoppe-Seyler hängt dieser Vorgang zusammen mit dem im Plasma stattfindenden Zerfall von weissen Blutkörperchen.

Aus meinen Beobachtungen glaube ich schliessen zu dürfen, dass diese Alkaleszenzabnahme vornehmlich in zwei

Etappen erfolgt, und zwar, sobald das Blut die lebende Gefässwand verlässt, ehe noch die Gerinnung erfolgt, und dann während des Eintrittes der Gerinnung, beziehungsweise nach eingetretener Gerinnung. In der nachfolgenden Tabelle sind einige Zahlen zusammengestellt, welche die Grösse der Abnahme der Alkaleszenz veranschaulichen.

Kaninchen. Blut aus der Carotis.	Zeit.	Alkaleszenz in Gramm Na(OH) pro 100 cem. Blut umgerechnet.	Bemerkungen.
Versuch I.	11 Uhr 55 Min.	0,200	unmittelbar nach d. Entziehung noch nicht geronnen. geronnen. vollständig geronnen. —
	12 Uhr	0,180	
	12 Uhr 10 Min.	0,160	
	12 Uhr 25 Min.	0,130	
	12 Uhr 45 Min.	unverändert	
Versuch II.	11 Uhr 13 Min.	0,180	unmittelbar nach d. Entziehung geronnen.
	12 Uhr	0,120	
Versuch III.	12 Uhr 20 Min.	0,140	Bestimmung um etwa 1 Minute verzögert. geronnen. —
	12 Uhr 28 Min.	0,140	
	12 Uhr 40 Min.	0,120	

In allen diesen Fällen konnte innerhalb der nächsten 24 Stunden eine weitere Alkaleszenzabnahme nicht beobachtet werden, noch weniger konnte ich, auch nach längerem Stehen, den Eintritt einer sauren Reaction beobachten. Dafür, dass die Vorgänge, welche zur Alkaleszenzabnahme des Blutes führen, statthaben, sobald das Blut die Gefässwand verlässt, und im Wesentlichen nach Eintritt der Gerinnung beendet sind, spricht folgende Beobachtung, die ich mehrfach bestätigen konnte:

Frisches defibrinirtes Rinderblut zeigte, unmittelbar nachdem es aus der Schlachtbank gebracht worden war (am 30./V.), eine Alkaleszenz von 0,160 gr. NaOH. Dieser Alkaleszenzgrad blieb an den folgenden Tagen vollständig

unverändert (das Blut wurde im Eisschrank aufbewahrt). Am 2. Juni — hier zeigte das Blut schon deutliche Zeichen der Fäulniss — betrug die Alkalescenz 0,220 gr. NaOH und am 4. Juni war die Alkalescenz auf 0,260 gestiegen.

Eine weitere Frage, deren Beantwortung bis nun noch ausstand, war die, ob die Alkalescenz des Blutes noch abnimmt, wenn dasselbe durch die entsprechende Säuremenge neutralisirt ist. In allen diesbezüglichen Versuchen liess sich constatiren, dass eine solche Alkalescenzabnahme nicht mehr statthat, sobald einmal das Blut durch den Zusatz der entsprechenden Säuremenge neutralisirt worden ist.

Die Blutprobe (aus der vorstehenden Tabelle Versuch I), welche um 11 Uhr 55 Min. durch Zusatz von 0,5 cbcm. einer $\frac{1}{100}$ -Normal-Weinsäure neutralisirt worden war, erwies sich um 12 Uhr gleichfalls neutral. Es wurden dem Thiere, nachdem einmal die zur Erreichung der Neutralität nothwendige Säuremenge ermittelt war, 2 cbcm. Blut entzogen und mit 10 cbcm. der $\frac{1}{100}$ -Normalsäure versetzt. Das Blut erwies sich, eine halbe Stunde später geprüft, unverändert neutral.

Um zu prüfen, ob die Abnahme der Blutalkalescenz auch eintritt, wenn die Gerinnung desselben durch Salzlösung verhindert wird, habe ich folgenden Versuch angestellt:

11 Uhr 13 Min.: Kaninchenblut direct aus der Carotis. Die Alkalescenz beträgt 0,180 gr. NaOH.

11 Uhr 35 Min.: geronnenes Blut, Alkalescenz = 0,120 gr. NaOH.

11 Uhr 15 Min.: je 2 cbcm. Blut werden direct aus der Carotis a) in ein Reagensglas gebracht, welches mit 2 cbcm. einer 8procentigen Kochsalzlösung beschickt ist, b) in ein Reagensglas, in welchem sich die gleiche Menge einer 10procentigen Natriumsulfatlösung befindet; a) wurde verschlossen aufbewahrt. Um 12 Uhr wird die Alkalescenz dieser Blut-Salzgemeinde geprüft. Dieselbe beträgt übereinstimmend 0,140 gr. NaOH. Die Alkalescenzabnahme wurde sonach durch den Zusatz der Salzlösung nicht verhindert. Vergleicht man dieselbe indess mit der, welche beim geronnenen Blut

eintrat, so ergibt sich, dass die Abnahme in dem Falle, wo die Gerinnung verhindert worden war, geringer ist. Dies dürfte sich am einfachsten so erklären, dass hier nur der erste Factor, welcher für die Abnahme der Alkaleszenz massgebend ist, in's Spiel kam.

Eine weitere Untersuchung galt der Frage, ob die Abnahme der Alkaleszenz abhängig ist von der Menge des vorhandenen Sauerstoffs. Zur Entscheidung derselben wurde zunächst die Alkaleszenz des arteriellen Blutes eines Kaninchens bestimmt (Tabelle, Versuch II und III). Kurze Zeit darauf wurde das Thier durch energische Erdrosselung getödtet, der Thorax geöffnet und das Erstickungsblut durch Einstich in das Herz gewonnen. Die Reaction war die gleiche, wie die des arteriellen Blutes, wenigstens konnte eine Differenz bei der geübten Methode nicht gefunden werden. Da bei allen mit Sauerstoffmangel einhergehenden Todesarten, wie namentlich durch die Arbeiten Araki's¹⁾ festgestellt ist, Milchsäure im Blute auftritt, und diese natürlich eine Alkaleszenzabnahme zur Folge hat, so muss angenommen werden, dass bei dieser energischen Erdrosselung die Zeit der Einwirkung zu kurz ist, als dass es zur Bildung solcher abnormen Säuren im Blute kommen könnte.

Gelegentlich wurde endlich noch die Frage beantwortet, ob die Menge des zugesetzten Natriumsulfats die Reaction beeinflusst, ein Gedanke, der mir naheliegend schien, weil das Natriumsulfat die Blutkörperchen zur Schrumpfung bringt. 0,1 ccm. Blut wurde durch Zusatz von 0,4 ccm. $\frac{1}{100}$ -Normal-säure neutralisirt. Die Reaction blieb bei Zusatz von 1 ccm. Natriumsulfat unverändert. Sonach dürfte der Zusatz von Natriumsulfat zu den Blutproben die Richtigkeit des Reactionsausfalles nicht beeinflussen.

¹⁾ Araki, «Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel», diese Zeitschr., Bd. 15, Heft 4.