

Zur Geschichte der Blutalkalimetrie.

Von Dr. med. F. Glatzel.

Mit der Prüfung eines neuen Verfahrens zur Bestimmung der Alkalescenz des Blutes beschäftigt, habe ich mich in erster Linie mit den bisher gebräuchlichen dem gleichen Zweck dienenden analytischen Methoden, ihren Vorzügen und ihren Fehlern vertraut machen müssen.

Da die einschlägige Litteratur sehr umfangreich ist, so war auch die litterarische Vorarbeit keine geringe. Aus dieser Arbeit ist die nachfolgende historische Darstellung der Blutalkalimetrie hervorgegangen. Zu ihrer Abfassung veranlasste mich die Erwägung, dass die Bestimmung der Alkalescenz des Blutes nicht allein physiologisches, sondern vielmehr noch klinisches Interesse beanspruchen darf. Je mehr durch die neueren hieher gehörigen Publikationen die praktisch wichtige Seite dieser Art der Blutanalyse in den Vordergrund gerückt worden ist, umso mehr dürfte ein kritischer Überblick über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Blutalkalimetrie gerechtfertigt erscheinen.

Sieht man von einigen um die Mitte des 17. Jahrhunderts aufgestellten Hypothesen, so vor allem von dem chemiatrischen System des de la Boë-Sylvius ganz ab, so gebührt nach Landois' und Drouin's¹⁾ übereinstimmend lautenden Angaben das Verdienst, das Augenmerk der Forscher auf die Alkalescenzbestimmung des Blutes gerichtet zu haben, Dr. Cahen²⁾ fils,

1) Drouin: Hémo-acidimétrie, hém-alkalimétrie. Thèse. Paris 1892.— Auf diese umfassende Arbeit, die sich durch eine sorgfältige Zusammenstellung der einschlägigen Litteratur auszeichnet, soll hier noch besonders aufmerksam gemacht werden.

2) Dr. Cahen fils. — „Recherches expérimentales sur l'acalinité du sang humain.“ Bull. de l'Ac. de med. t. XV, p. 933—937, Séance du 2. juillet 1850, et t. XVI, p. 906—908, Séance du 3. juin 1851.

der 1850 der Académie de Medécine zu Paris eine Arbeit vorlegte, betitelt: *Recherches expérimentales sur l'acalinité du sang*, in der er über eine Anzahl von Bluttitrationen mittelst Phosphorsäure berichtete.

Für lange Zeit war dies der erste und letzte derartige Versuch. Erst 15 Jahre später wandte man sich diesem Gegenstande wieder zu, nur versuchte man jetzt auf einem andern Wege als dem der Titration zum Ziele zu kommen.

Es war im Jahre 1865, als Kühne¹⁾ in *Virchow's Archiv* sein bekanntes einfaches Verfahren, die Reaktion hämoglobinhaltiger Flüssigkeiten zu prüfen, veröffentlichte. Das Verfahren bestand darin, dass er Blut in einen Dialysator aus Pergamentpapier brachte, es gegen Wasser dialysieren liess und die Reaktion des farblosen Diffusates prüfte. Den Dialysator selbst stellte er sich auf ganz einfache Art her, indem er ein Stück feuchten vegetabilischen Pergamentpapiers zwischen eine bis zur Siedebitze erwärmte Kugelform und die derselben entsprechende vom Zapfen nicht abgelöste Bleikugel presste und ihm auf diese Weise die Gestalt eines Löffelchens verlieh. („Löffeldialysator“). Die Ausführung des Experiments geschah folgendermassen: Er brachte einen kleinen Tropfen Blut in den Dialysator und einen Tropfen Wasser in ein feuchtes Uhrschälchen, setzte das Löffelchen auf das Wasser und bedeckte das Ganze mit einem zweiten Uhrgläschen. Nach einiger Zeit war die Diffusion beendet und das Diffusat zur Prüfung fertig.

Gerade das Bestreben, durch seine Methode eine ungefärbte, zur Prüfung mit Lakmus vorzüglich geeignete Flüssigkeit zu erhalten, wurde für Kühne die Ursache einer grossen Fehlerquelle; denn, da ein Teil des Blutalkalis an nicht diffusible Eiweisskörper gebunden ist, mithin nicht im Diffusat vorhanden sein kann, ist die gefundene, die Stärke des wirksamen Alkalis veranschaulichende Zahl viel zu niedrig, besonders da, wie Landois im Gegensatz zu Kühne nachgewiesen hat, die Blutkörperchen, die beim Dialysieren zurückgehalten werden, in viel höherem Grade alkalisch reagieren als das Serum.

1) W. Kühne: Ein einfaches Verfahren die Reaktion hämoglobinhaltiger Flüssigkeiten zu prüfen. *Archiv f. patholog. Anat. u. Physiol.* Bd. XXXIII, S. 95 u. 96.

Es ist daher das Kühne'sche Verfahren für qualitative Untersuchungen ganz wohl geeignet, dagegen für quantitative aus dem eben angeführten Grunde fast ganz unbrauchbar.

Zwei andere, allerdings ebenfalls nur qualitativ verwertbare Methoden wurden 1867 und 68 von N. Zuntz¹⁾ und O. Liebreich²⁾ angegeben.

Zuntz gibt in seinem Aufsatz „Über den Einfluss des Partiardrucks der Kohlensäure auf die Verteilung dieses Gases im Blute“ folgende Anleitung zur Ausführung der Alkaleszenzbestimmung: Um die Reaktion des Blutes zu prüfen, befeuchte man Reagenspapier mit einer konzentrierten Lösung von Chlor-natrium oder Natriumsulphat und bringe dann mittels eines Glasstabes einen möglichst kleinen Tropfen des Blutes darauf. Der Farbstoff diffundiert nicht ins Papier und am Rande des Tropfens erscheint nach einiger Zeit die Reaktion. In einer zweiten, etwa 3 Monate später erschienenen Arbeit erweiterte er dieses Verfahren noch etwas, indem er angibt, man solle das Blut nach einigen Sekunden mit Fliesspapier wieder absaugen, damit die Reaktion klarer hervorträte. Auch gibt er in dieser zweiten Arbeit bereits ein quantitatives Verfahren zur Alkaleszenzbestimmung an, auf das wir später bei Besprechung dieser Methoden zurückkommen werden.

Ganz ähnlich wie Zuntz verfährt O. Liebreich, nur verwendet er statt des Reagenspapiers dünne, mit roter Lakmuslösung getränktes und dann getrocknete Alabaster-Gipsplättchen. Er bringt auf ein Gipsplättchen einen Tropfen Blut, entfernt ihn nach kurzer Zeit mit einem Strahl destillierten Wassers und erhält so einen scharf begrenzten blauen Fleck auf rotem Grunde. Wie aus den Versuchen Dr. Baldi's³⁾, der nach der Liebreich-schen Methode arbeitete, aber nicht das Blut in toto, sondern nur das Plasma prüfte, hervorgeht, ist das Verfahren auch in geringem Grade geeignet, quantitativ verwertet zu werden, insfern es bei einiger Übung gestattet, Unterschiede in der Farbenintensität der hervorgebrachten Flecken wahrzunehmen.

1) Zuntz, Zentralblatt für die med. Wissenschaften Bd. V, S. 529 und 801. 1867.

2) Liebreich, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. I, S. 48—49.

3) Dano Baldi: Lo Sperimentale Bd. XV, p. 400—404. 1885.

Ungefähr gleichzeitig mit D. Baldi beschäftigten sich auch De Renzi¹⁾ und Marotta mit der Blutalkalimetric, wandten aber das von Nicola Reale²⁾ im Jahre 1884 modifizierte Liebreich'sche Verfahren an; sie brachten nämlich den Blutstropfen auch auf eine Gipsplatte, beobachteten jedoch die Reaktion nicht auf derselben Seite, sondern auf der Rückseite mittelst Lakmuspapier, das sie dagegen hielten. Auch sie machten gleichzeitig neben der qualitativen Bestimmung einige vergleichende quantitative Untersuchungen, indem sie Blut einer Anzahl verschiedener Kranken auf seine Reaktion hin prüften.

An letzter Stelle seien unter den Methoden der qualitativen Alkalescenzbestimmung hier noch ganz kurz die von Mosler³⁾ und E. A. Schäfer⁴⁾ angewendeten erwähnt. Mosler, der zum ersten Male das frische Blut eines an lienaler Leukämie leidenden Mannes auf seine Reaktion prüfen wollte, liess das durch Schröpfen erhaltene Blutquantum in eine verdünnte Lakmuslösung fliessen und beobachtete hierbei, dass die blaue Farbe des Lakmus bestehen blieb, wenn auch die rötliche Farbe des Blutes etwas durchschimmerte.

E. A. Schäfer schliesslich brachte den Tropfen Blut einfach auf einen Streifen schwachroten glatten Lakmuspapiers (feinen Postpapiers) und entfernte ihn wieder nach einer nur wenige Sekunden währenden Einwirkung. Diese Methode ersetzt die anderen angegebenen auf das Vollkommenste und genügt auch zum Nachweis der von Zuntz ermittelten Thatsache, dass die Alkalescenz des Blutes nach seiner Entleerung aus der Ader rasch in erheblichem Grade abnimmt, um so mehr, je stärker sie ursprünglich war. (cfr. A. Grunhagen, Lehrbuch der Physiologie Band I. Seite 10. 1885).

Eine Art Mittelstellung zwischen den bisher angeführten und den bald zu besprechenden, eine genaue Bestimmung der Alkalescenz bezweckenden Methoden nehmen die beiden von

1) De Renzi u. Marotta: *Rivista clinic. e terapeut. Jahrg. 7*, S. 268—271. 1885.

2) Nicola Reale: *Giornale di Farmacia, di Chimica e di sc. affini XXXIII*, p. 553—555. 1884.

3) Mosler: *Zeitschrift für Biologie VIII*, S. 147. 1872.

4) E. A. Schäfer: *The journal of Physiol.*, vol. III, p. 292—293, 1880—82.

Drouin¹⁾ einerseits und John Berry Haycraft und R. J. Williamson²⁾ anderseits in die Blutalkalimetrie eingeführten, jedoch nicht in allgemeine Aufnahme gekommenen Methoden ein. Nur des geschichtlichen Interesse halber soll ihrer hier noch besonders gedacht werden.

Wie Drouin in seiner Inauguraldissertation mitteilt, stellte er sich zunächst zehn verschieden starke, in ihrem Titer genau bekannte Oxalsäurelösungen her und imprägnierte mit diesen Lösungen 10 kleine viereckige Fliesspapierstücke, die er zuvor mit Lakmuslösung getränkt und dann getrocknet hatte. Im Augenblick, wo er eine Alkalescenzbestimmung machen wollte, brachte er in die Mitte dieser so mit Lakmustinktur und Oxalsäurelösung behandelten Papiere erst einen Tropfen einer Natriumsulphatlösung und dann den Blutstropfen. Unter den Bedingungen, wie Drouin sie hergestellt hatte, blieben die Blutkörperchen im Zentrum des Reagenspapiers liegen, und nur das Plasma diffundierte ringsherum nach aussen.

Auf den Papiere nun, die mit der schwächsten Oxalsäurelösung getränkt waren, nahm die an den Tropfen angrenzende mit dem Blutplasma imbibierte Zone eine blaue Farbe an. Der Farbenton verlor bei den anderen Papiere allmählig in dem Maasse an Intensität, als die Konzentration der von dem betreffenden Papierquadrat aufgesaugten Oxalsäure zunahm. Auf einem der Papiere war eine Farbenänderung schliesslich gar nicht mehr zu beobachten; es war das dasjenige, auf dem sich Alkalescenz und Acidität das Gleichgewicht hielten, oder mit anderen Worten, wo die Neutralitätsgrenze erreicht war.

Ganz gleiche Versuche stellte Drouin weiterhin mit Streifen von geglättetem, sogenanntem Wathman-Papier an; er tränkte auch diese mit verschieden starken, vorher mit Lakmus leicht rot gefärbten Säurelösungen und brachte auf jeden einen Blutstropfen, den er dann mit einem Stückchen feuchter Leinwand wieder absaugte, wie es vor ihm schon E. A. Schäfer gethan hatte. Das Blut liess auch hier auf dem ersten, säureärmeren Papieren einen blauen Fleck zurück, der um so schwächer wurde,

1) l. c. pag. 33. 34.

2) J. B. Haycraft und R. J. Williamson, Zentralblatt für Physiologie III, S. 222—223. 1889.

je reicher an Säure das Reagenspapier war; bei den säurereicherem Papieren verschwand der Fleck schliesslich ganz, sobald die Alkalinität des Blutes durch den Säuregehalt des Papiers völlig neutralisiert war.

Der leitende Gedanke bei diesen beiden Methoden war der, dass aus dem allmählichen Verschwinden des Grundtones ein Schluss auf die Stärke der Alkalescenz gezogen werden sollte. Es musste deshalb vorher durch Titration mit einer Lauge von bekannter Stärke die in jedem der zehn Papiere enthaltene Säuremenge ganz genau bestimmt werden, so dass man am Schluss jedes Versuches sagen konnte: Da der Neutralisationspunkt z. B. auf Papier V erreicht wurde, entspricht die Alkalescenz des Blutes einem Quantum Natriumhydroxyd von so und so viel Milligramm, welches gleichfalls imstande ist, die in Papier V vorhandene Säure zu neutralisieren.

Der grosse Vorteil dieses Verfahrens lag einmal in der Schnelligkeit, mit welcher man arbeiten konnte, und dann in seiner Einfachheit. Leider aber findet der Übergang vom blauen Flecken zur ursprünglichen roten Farbe nur so allmählig statt, dass die exakte Bestimmung der Grenze zwischen Alkalescenz und Acidität ziemlich unsicher wird, allerdings noch eben so sicher, wie bei der oben angegebenen Liebreich'schen Methode zur Prüfung tierischer Gewebe.

Ebensowenig zur exakten quantitativen Hämalkalimetrie geeignet ist das nur durch eine vorläufige Notiz aus dem Jahre 1889 bekannt gewordene Verfahren von J. B. Haycraft und R. J. Williamson¹⁾, welche den Vorschlag machen, man solle sechs oder sieben Lakmuspapierstreifen, die ebenfalls mit Säuren von verschiedener Konzentration getränkt sein müssen, mit dem zu untersuchenden Blute in Berührung bringen. Das stark alkalische Blut würde dann, so sagen sie, auf dem stark-sauren Papier eine deutliche Reaktion hervorrufen, das schwach alkalische auf dem säurearmen Papier und so stufenweise fort für die anderen Papiere auch. Die in jedem Streifen enthaltene Säuremenge soll auch hier zuvor durch Titrieren mit Kalilauge festgestellt werden. Ausserdem empfehlen die Autoren noch, — es ist nicht ganz klar, zu welchem Zwecke — das getrocknete Reagens-

1) s. v.

papier mit Petroleum zu tränken und darauf sorgfältig zu glätten.

Da man nach jener vorläufigen Mitteilung in der Litteratur der folgenden Jahre gar nichts weiter über dieses alkalimetrische Verfahren angegeben findet, so hat es den Anschein, als wären die Erfinder desselben selbst ganz von seiner Verwertung zurückgekommen.

Wenden wir uns nun den rein quantitativen Bestimmungen der Alkalescenz des Blutes zu. Es wird sich bei der Darstellung der von verschiedenen Seiten angegebenen Methoden empfehlen, sich der Übersichtlichkeit halber einer gewissen Einteilung zu bedienen, und es scheint mir am zweckmässigsten, hierin Drouin zu folgen, der die empfohlenen Methoden in hämoalkalimetrische, hämoacidimetrische und in gasometrische einteilt.

Beginnen wir mit der Besprechung der Blutalkalimetrie.

Als erste Arbeiten, welche in diese Kategorie hineingehören, muss man eigentlich die — bereits anfangs erwähnten — von Cahen und N. Zuntz betrachten, die beide Titrationen des Blutes mit Phosphorsäure ausführten. Zuntz, welcher die Phosphorsäure allen anderen Mineralsäuren vorzog, weil sie Eiweiss nicht koagulierte und vor organischen den Vorzug hatte, dass sie nicht die Möglichkeit der Oxydation durch ozonisierten Sauerstoff darbot, leitete das Blut, um Zersetzung zu vermeiden und die Änderungen der Alkalescenz nach der Entleerung momentan zu sistieren, direkt aus der Ader in ein in Eis stehendes Gefäss, titrirt mit der stark verdünnten Säure und prüfte von Zeit zu Zeit die Reaktion mit feinem Seidenpapier, das er sich auf die bereits früher angegebene Weise hergestellt hatte. Oder er digerirte das Blut, ehe er es auf O° abkühlte, eine gewisse Zeit bei Körpertemperatur und versetzte es vor dem Titriren mit einer entsprechenden Menge Wasser oder Salzlösung, fand aber hierbei die Alkalescenz niedriger als bei der ersten Methode. Da beide Verfahren, obschon sie zu dem Zweck, zu dem sie Zuntz angegeben, nämlich zum Nachweis der Säurebildung bei der Gerinnung, ausreichend sind, zu feineren Bestimmungen sich als unzulänglich erweisen — Zuntz selbst sagt: „Selbstverständlich kann man auf diese Weise keine absoluten Werte erhalten, denn um Zersetzung zu vermeiden, muss das Titriren in der Kälte geschehen, wobei CO₂ notwendig einen Fehler be-

dingt", — so kann man die Reihe der Forscher, die sich mit der Ermittelung der im Blute vorhandenen Alkalimenge befassten, mit O. Lassar¹⁾ beginnen lassen.

Lassar suchte durch direkte Blutuntersuchung die damals schon mehrfach ventilierte Frage, ob die Alkalescenz im Blute des lebenden Organismus durch Einführung von Säuren oder säurebildenden Substanzen alteriert werde, zu beantworten. Zu diesem Zwecke sah er sich genötigt, zuvor die Reaktion des normalen Blutes zu prüfen, und verfuhr hierbei auf folgende Weise: Er liess, nach den Angaben von Zuntz, das Blut aus der Arterie direkt in ein durch Eis gekühltes Gefäss fliessen und titrierte sofort. Zur Titration benutzte er jedoch nicht verdünnte Phosphorsäure, sondern die verschiedene Vorzüge besitzende Weinsäure. Versucht man nämlich nach Lakmuszusatz eine Flüssigkeit mittelst Phosphorsäure zu titrieren, so tritt der Umschlag der blauen Farbe in die rote bei weitem nicht so plötzlich auf als bei Weinsäure oder Schwefelsäure, sondern das entstehende Gemisch von saurem und neutralem phosphorsauren Natron färbt die Flüssigkeitsmenge erst violett, so dass der Neutralitätspunkt nicht mit genügender Sicherheit zu bestimmen ist. (Vgl. Heintz im Journal für praktische Chemie, Neue Folge, Bd. VI. S. 374). Mit Hilfe einer Weinsäurelösung, die 7,5 g acid. tartaric. in einem Liter enthielt, also eine $\frac{1}{10}$ Normallösung war, bestimmte Lassar die Alkalescenz des normalen Blutes von Hunden, Katzen, Kaninchen und Schafen. Zur Übertragung auf das Blut des Menschen aber war diese Methode nur selten geeignet, da stets mit ca. 30 g Blut gearbeitet wurde, eine Menge, die man heutzutage, wo der Aderlass fast ganz aufgegeben ist, nicht so leicht einem gesunden, viel weniger einem kranken Menschen entziehen wird.

Das Bestreben, diese alkalimetrischen Versuche auch auf das Blut des Menschen auszudehnen und ein möglichst einfaches, nicht nur für physiologische, sondern, wenn angängig, auch für klinische Zwecke geeignetes Verfahren zu gewinnen, veranlasste Lépine²⁾ und seine Schüler Canard³⁾ und

1) O. Lassar: Archiv für die ges. Physiologie IX, S. 44 ff. 1874.

2) Lépine: C. R. de la Soc. de Biol. — Ser. VI, t. V, p. 84—86. 1878. und Rev. mens. de méd. et de chir. IV, p. 946—949.

3) Canard: Thèse de Paris 1878.

Garel¹⁾ eine neue, allerdings teilweise auf früheren Arbeiten basierende Methode auszuarbeiten. Sie brachten in einen Messzylinder genau 2 oder 3 ccm einer gesättigten Natriumsulfatlösung, stachen dann mit einer Lanzette einen Finger an und liessen 1 bis 2 ccm Blut unmittelbar in die Salzlösung hineintropfen. Nun titrierten sie das wiederum genau gemessene Gemisch nach dem von Zuntz gemachten Vorschlage, benutzten jedoch abwechselnd Oxalsäure und Weinsäure, ohne irgend einen wesentlichen Unterschied finden zu können.

Drouin, der über dieses Verfahren berichtet, wirft ihm Mangel an Schnelligkeit vor, ein Fehler, der deshalb ins Gewicht fällt, weil in der Zeit („quelques minutes“), die zur Entnahme des Blutes und zur Titration erforderlich ist, das nun nicht mehr mit der lebenden Gefässwand in Berührung stehende Blut Veränderungen erleidet, bei denen es einen Teil seiner Alkalescenz einbüsst. Auch ohne die noch besonders hinzugefügte Vorschrift der Autoren, man solle langsam („avec une certaine lenteur“) arbeiten, um die Kohlensäure entweichen zu lassen, gibt eine so ausgeführte Titration ungenaue Werte. Die Erfinder des Verfahrens gestehen selbst, sie wären ausserstande, die unter ganz gleichen Bedingungen erhaltenen Resultate mit einander zu vergleichen. Trotz alledem muss man, wie Drouin hervorhebt, anerkennen, dass Lépine und seine Schüler die ersten waren, welche ein für klinische Zwecke verwertbares Verfahren angegeben haben.

Bei diesem nur zum Teil geglückten Versuch hatte man einsehen gelernt, dass, wollte man das hämoalkalimetrische Verfahren auch in der Klinik am Krankenbette üben, zwei Bedingungen zu erfüllen seien: man muss erstens schnell und ohne grossen Apparat arbeiten und zweitens mit möglichst wenig Blut auskommen.

Dieser doppelten Bedingung suchte das im Jahr 1885 von Landois²⁾ ausgearbeitete Verfahren gerecht zu werden, über das hier nur der Vollständigkeit wegen berichtet werden soll,

1) Garel: Mém. et. C. R. de la Soc. des Sc. méd. de Lyon t. XX, p. 261—266. 1880.

2) Landois: Real. Encyklopädie Bd. III, Artikel Blut, und sein Lehrbuch der Physiologie S. 16. 1885.

zumal dasselbe in Landois' Lehrbuch der Physiologie genau beschrieben ist.

Landois versetzte eine konzentrierte neutrale Glaubersalzlösung mit wechselnden Mengen von Weinsäure — 1 Liter enthielt, wie bei Lassar, 7,5 g acid. tartaric. d. h. 1 cem sättigte 3,1 mg Natron — und bereitete sich auf diese Weise zehn Gemische, von denen das erste 10 Teile Weinsäurelösung und 100 Teile Natriumsulfatlösung, das zweite 20 Teile Weinsäurelösung und 90 Teile Salzlösung u. s. f., das letzte endlich 100 Teile Säurelösung und 10 Teile Glaubersalzlösung enthielt.

Um nun das Blut, das durch einen kleinen Einstich in den Finger gewonnen wird, zu prüfen, saugt er Weinsäure-Glaubersalzgemisch I bis zur ersten Marke eines mit zwei Teilstrichen versehenen Kapillarröhrchens ein und sodann Blut nach, bis die Flüssigkeiten die zweite Marke erreichen. Der Inhalt des Röhrchens, das nun Blut und Salzlösung zu gleichen Teilen enthält, wird dann in ein Uhrschälchen entleert, gut umgerührt und mit Lakmuspapier auf seine Reaktion geprüft. Hat man so der Reihe nach auch mit den anderen Gemischen die Proben gemacht, so sieht man an den Reagenspapieren leicht, wo die Alkalescenz aufhört und die saure Reaktion zu überwiegen anfängt. Auch hier gibt man ähnlich, wie es Drouin gethan, an, durch welche Weinsäure-Glaubersalz-Mischung die Alkalescenz des Blutes zum Verschwinden gebracht wird.

Eine kleine, das Aufsaugen der Flüssigkeit erleichternde und sicher ermöglichende Anordnung ist noch zu erwähnen: Landois bringt nämlich das obere Ende des Messröhrchens durch einen kurzen Gummischlauch mit einer Pravaz'schen Spritze in Verbindung, deren durch Schraubendrehung zu bewirkende Stempelbewegung eine ganz exakte Aufsaugung gestattet.

Wenngleich das eben geschilderte Verfahren nicht scharf genug ist (J. Munk), so sind doch mit demselben bemerkenswerte Resultate erzielt worden.

Peiper¹⁾ z. B. fand so die Alkalescenz des Blutes bei Frauen geringer als bei Männern, bei Kindern wieder niedriger

1) Peiper, Virchow's Archiv Bd. CXVI, S. 337—352. 1889.

als bei Erwachsenen. Graeber¹⁾), der gleichfalls nach Landois' Methode arbeitete, fand, dass die Alkalescenz bei Chlorose und bei anhaltendem Erbrechen gesteigert sei. Ähnliche Untersuchungen über das Verhalten der Blutalkalescenz bei Kranken wurden von W. Rumpf²⁾ und später von Anderen, allerdings mitunter nach anderen Methoden, angestellt, doch soll hier, wo es sich nur um eine Beschreibung der angewandten Methoden handelt, nicht weiter darauf eingegangen werden.

Dagegen mag hier die kleine, unbedeutende Modifikation des Landois'schen Verfahrens erwähnt werden, welche ein Amerikaner John A. Jeffries³⁾ angegeben hat. Jeffries setzte zunächst seinen Weinsäurelösungen etwas Sublimat hinzu, um sie vor dem Verderben zu schützen, außerdem aber befestigte er, ziemlich überflüssiger Weise, das Reagenspapier auf einem Korkstückchen und warf dieses sammt dem darauf befindlichen Blutstropfen in Wasser, um die Reaktion des Blut-Säuregemisches rasch und sicher beobachten zu können.

In Italien arbeiteten seit 1885 Mya und Tassinari⁴⁾ mit einer Methode der Alkalescenzbestimmung, die im Wesentlichen auf der Anwendung einer Natriumsulfatlösung und der Titration mit Oxalsäure beruhte. 15—20 ccm Blut, durch Aderlass entnommen, wurden mit 10—20 ccm einer 10 proz. Magnesium- oder Natriumsulfatlösung vermischt und titriert. Die Reaktion des Gemenges wurde von Zeit zu Zeit mit Lakmuspapier geprüft, indem man stets je einen Tropfen auf ein rotes und ein blaues Reagenspapier brachte. Das Papier muss jedoch vollkommen trocken sein, da die vorausgegangene Verdünnung mit der neutralen Salzlösung es nicht erlaubt, feuchtes Papier anzuwenden. Es ist wohl ohne Weiteres klar, dass auch diese Methode aus demselben Grunde, wie früher die Lassar'sche, d. h. wegen der Seltenheit der Fälle, in denen man zur Ader lassen kann, für den Kliniker keinen Wert hat.

1) Graeber, Arbeiten aus d. med. klin. Inst. der Universität zu München Bd. II, 2. H., S. 289 ff.

2) Rumpf, Dissertation. Kiel. 27.

3) J. A. Jeffries, The Boston med. and surgic. Journal, vol. CXX, p. 503 ff.

4) Mya und Tassinari, Archiv. per le sc. mediche IX, p. 379—398. 1886 und Mya, Gazetta delle cliniche XXII, p. 243. 1885.

Die beiden italienischen Autoren waren jedoch noch nicht die letzten, die mit einer verhältnissmäsig grossen Quantität Blut arbeiteten oder dem Patienten durch die Art, wie sie ihm das Blut entzogen, Unbequemlichkeiten, wenn nicht gar Schmerzen bereiteten.

Gleich das nächste bekannt gewordene, von v. Jaksch¹⁾ mehrfach modifizierte Landois'sche Verfahren ist derart, dass es sehr gut für Untersuchungen von Tierblut, dagegen weniger für klinische Zwecke geeignet ist. v. Jaksch nahm die Gedanken Landois' auf, stellte sich also 18 mit Natriumsulfat in ähnlicher Abstufung versetzte Weinsäurelösungen her, von denen er kurz vor dem Gebrauch je 1 ccm in Uhrschälen brachte. Dann entzog er dem betreffenden Patienten durch Schröpfköpfe Blut, setzte 0,1 ccm davon zu jeder der Weinsäurelösungen, rührte die Mischung gut durcheinander und prüfte die Reaktion mit einem roten und einem blauen Reagenspapier.

Dieses sehr bequeme und, wie gesagt, für Versuche mit Tierblut sehr geeignete Verfahren wurde auch in der That von Winternitz²⁾ und J. Swiatecki³⁾ zu diesem Zwecke benutzt und hat in ihren Händen zu sehr interessanten Ergebnissen über die Physiologie des Blutes geführt.

Hugo Winternitz bestätigt durch seine Untersuchungen die Thatsache, dass das Blut nach seiner Entleerung aus der Ader rasch an Alkaliescenz verliert, und er glaubt auf Grund seiner Beobachtungen zu der Annahme berechtigt zu sein, dass diese Abnahme in zwei Etappen erfolge, erstens, sobald das Blut die lebende Gefässwand verlassen habe, ehe es gerinne, und dann während des Eintritts bezw. nach dem Eintritt der Gerinnung. Die Tabelle, welche er zum Beweise seiner Behauptung mitteilt, ist bereits des öfteren in anderen Arbeiten abgedruckt worden, so dass hier auf eine Wiedergabe derselben verzichtet werden kann. Dafür, dass auch die Gerinnung des

1) v. Jaksch: Klinische Diagnostik 1887. S. 3 und Zeitschrift für klinisch. Med. 1888. S. 350 ff.

2) Winternitz, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. XV, S. 505—512. 1891.

3) Swiatecki, Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XV, S. 49—61. 1890.

Blutes zur Verringerung der Alkalescenz beträgt, sprechen weitere Versuche von Winternitz, aus denen mit Evidenz hervorgeht, dass die Alkalescenz grösser war, wenn das Blut am Gerinnen verhindert wurde, als in dem Falle, wo das Blut gerann.

Die Versuchsanordnung war bei Winternitz folgende: Er führte in die freigelegte Carotis eines Kaninchens eine Kantile ein, deren Ende mit einem kurzen Gummischlauch versehen war, den man durch einen Quetschhahn verschliessen konnte. In diesen Schlauch wurde eine in $1/10$ ccm geteilte Pipette eingebracht und dann der Hahn geöffnet, sodass das Blut in die Pipette einströmen und sie vermöge des hohen arteriellen Druckes sofort füllen konnte. Dann wurde das so entnommene Blut zu je 0,1 ccm in Schälchen verteilt und weiter wie bei v. Jaksch resp. Landois verfahren.

Neben dieser Methode bediente sich Winternitz mehrmals noch einer anderen. Er fing eine grössere Quantität Blut unmittelbar in einem geeigneten Gefäss auf und suchte die Alkalescenz direkt durch Titrieren mit einer $1/10$ Normal-Weinsäure, die er aus einer gewöhnlichen Bürette zufliessen liess, zu bestimmen.

Die mit beiden Methoden gewonnenen Resultate stimmten stets ziemlich gut überein, jedoch erst, nachdem er die zweite etwas modifiziert hatte. Er änderte nämlich die letztere dahin ab, dass er die Weinsäurelösung nicht mit Wasser, sondern mit einer 10prozentigen Natriumsulfatlösung bereitete, weil die mit Wasser angestellte Weinsäure eine teilweise Lösung der roten Blutkörperchen herbeigeführt hatte, welche die Blutfarbe veränderte und die Beurteilung der Reaktion mittelst Lakmus erschwerte, so zwar, dass man meist zu hohe Zahlen für die Alkalescenz erhielt. Winternitz meint hierzu, Lassar hätte übrigens schon dieselbe Beobachtung gemacht, nur hätte er nicht die richtige Deutung dieses Faktums gefunden. Lassar sagt nämlich: Um ein bestimmtes Urteil über den Ausfall der Reaktion zu bekommen, bedarf es allerdings einiger Übung, weil der durch Chlornatrium — Lassar wandte dieses statt des Natriumsulfats an — modifizierte Farbstoff alle Nuancen zwischen gelbrot und hochrot zeigt.

Etwas früher, als Winteritz seine alkalimetrischen Untersuchungen veröffentlichte, hatte Jan Swiatecki ebenfalls in der Zeitschrift für physiologische Chemie eine Arbeit erscheinen lassen unter dem Titel „Über die Alkalescenz des durch Wirkung grosser Natrium sulfuricum-Gaben verdichteten Blutes“. Nach mancherlei theoretischen Erwägungen über die Brauchbarkeit der bei seinen Untersuchungen etwa zu verwendenden Methoden zog er die Landois-Jakisch'sche allen anderen vor, besonders der für ihn noch in Frage kommenden, später näher zu beschreibenden gasometrischen Alkalescenzbestimmung, die ihm nicht ganz einwandsfrei erschien.

Swiatecki wandte eine $\frac{1}{100}$ - und $\frac{1}{200}$ -Normal-Oxalsäurelösung an, die er in 18 Probiergläser derart verteilte, dass das erste Glas 4,5 ccm $\frac{1}{100}$ -Lösung enthielt, das zweite 4,0 ccm der $\frac{1}{100}$ - und 0,5 ccm der $\frac{1}{200}$ -Lösung, das dritte 4,0 ccm der $\frac{1}{100}$ -Lösung, das vierte 3,5 ccm der $\frac{1}{100}$ - und 0,5 ccm der $\frac{1}{200}$ -Lösung, u. s. w. Nun vermischt er 10 ccm Blut, das er direkt der Ader entnommen hatte, mit 90 ccm einer 10prozentigen völlig neutralen Lösung von Natriumsulfat und brachte in Probiergläser oder Uhrschälchen mittelst Pipette je 5 ccm der Mischung, so dass jede Portion 0,5 ccm reinen Blutes enthielt. Nach möglichst vollkommener Mischung mit den verschieden starken Säurelösungen legte er in jedes Uhrschälchen bzw. Probierglas je ein rotes und ein blaues Lakmuspapier: ein Vergleich der Farbennuancen zeigte an, in welchem Glase die Flüssigkeit eine neutrale Reaktion angenommen hatte. Alle diese scheinbar so zeitraubenden Prozeduren waren in nicht mehr als zwei Minuten vollendet, vorausgesetzt dass man die ganzen Versuche ohne Unterbrechung zu Ende führte.

Wie bereits erwähnt, war schon von mehreren Seiten der Versuch gemacht worden, die roten Blutkörperchen, welche einen störenden Einfluss auf die Reaktionsbestimmung mit Hilfe von Farbstoffindikatoren ausüben, bei der Titration ganz auszuschalten. Das ist z. B. bei fast allen qualitativen Methoden der Fall gewesen, besonders bei der von Baldi¹⁾ vorgeschlagenen, der überhaupt nur das Plasma abgetrennt und dessen Reaktion bestimmt wissen will. Es ist von vornherein einleuchtend, dass

1) l. c.

die Werte, die man so erhält, viel zu niedrig ausfallen müssen, und dass daher das Verfahren keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben kann.

Neuerdings wurde nun eine Methode bekannt, die ebenfalls auf dem Prinzip der Trennung in Plasma und Cruor beruht; es ist das von Kraus¹⁾ in zwei Modifikationen angegebene. Kraus, der vielleicht selbst nicht ganz von der Genauigkeit seiner Werte überzeugt ist — wenigstens geht dies aus einigen Andeutungen in seiner Arbeit hervor —, schlug vor, man solle das Blut mit dem vierfachen Volumen konzentrierter neutraler Ammoniumsulfatlösung versetzen, möglichst schnell filtrieren und das farblose Filtrat unter Verwendung von Lakmoid, einem von Traube und Hock²⁾ empfohlenen Indikator, titrieren. Dem Hinweis auf den Fehler, der sich offenbar einstellen muss, weil das an die Blutzellen gebundene Alkali nicht mit zur Titration gelangt, glaubt er durch folgende Überlegung begegnen zu können. Beim Ausfällen des Hämoglobins und der Eiweisskörper schrumpfen die Blutkörperchen und gestatten der in ihnen enthaltenen alkalischen Flüssigkeit in die Salzlösung überzutreten. Man darf somit annehmen, sagt er, dass hier die gesamte Alkalescenz des Blutes zur Titration gelangt.

Es ist jedoch im höchsten Grade unwahrscheinlich, dass die Blutzellen, selbst wenn sie schrumpfen, ihr Alkali so leicht abgeben, wie Kraus es annimmt; zumal Loewy³⁾ nachgewiesen hat, dass bei einer dem Gefrierpunkt nahen Temperatur die Ausgleichsprozesse im ruhenden Blut sehr langsam ablaufen und sogar nach 12 Stunden der Übertritt der Alkalien in das Plasma noch nicht beendet ist. Daher erscheint es wohl unbedingt nötig, die Blutkörperchen erst aufzulösen und zerstören, ehe man das ganze in ihnen enthaltene Alkali titrieren kann.

1) Kraus: a) Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXVI, S. 186—222. 1889/90.

b) Zeitschrift f. Heilkunde Bd. X, S. 106—162.

2) Traube u. Hock: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. XVII, S. 2615.

3) Loewy: a) Pflüger's Archiv Bd. LVIII, S. 462 ff. 1894.

b) Centralblatt d. med. Wissenschaft. 1894. S. 785.

c) du Bois-Reymond's Archiv 1893. S. 556.

d) Centralblatt f. kl. Medizin 1892. Nr. 34.

Dieselbe Ungenauigkeit kann man auch der zweiten Methode von Kraus zum Vorwurf machen, allerdings muss man hierbei bedenken, dass Kraus selbst das „Titrationsergebnis nur insfern als Maass der Gesamtalkaleszenz des Blutes gelten lässt, als man annehmen muss, dass zwischen Blutkörperchen und Plasma ein reger Austausch stattfindet, und eine wesentliche Reaktionsdifferenz auf die Dauer kaum bestehen kann.“ Bei seinem zweiten Verfahren nun versetzt er das Blut mit dem 9fachen Volumen einer 1 prozentigen Kochsalzlösung und lässt es bei der Temperatur des tauenden Eises 12 Stunden lang ruhig stehen. Dabei senken sich die Blutkörperchen zu Boden, und das über ihnen stehende klare Serum kann abgehebert und unter Verwendung von Phenolphthalein oder Lakmus auf seine Reaktion geprüft werden.

Dass die gegen die Kraus'schen Methoden erhobenen Einwände nicht ungerechtfertigt waren, hat A. Loewy bewiesen, der, angeregt durch Professor Zuntz, sich nicht mit der Kritik der Untersuchungen von Kraus begnügte, sondern eingehende Versuche anstellte, um die Resultate, die er nach seiner eigenen Methode erhielt, mit denen von Kraus zu vergleichen und etwaige Differenzen aufzuklären. Es zeigte sich in der That ganz deutlich, dass die Kraus'schen Werte für das Gesamtblut, wie nicht anders zu erwarten, viel zu niedrig lagen, sogar so niedrig, dass sie nicht einmal an die Loewy'schen Werte für das Serum heranreichten. Loewy fand ferner, dass die Kraus'schen Werte nicht in konstantem Verhältnis zu den seinen stünden, was wohl auf der Verschiedenheit der Temperatur, der grösseren oder geringeren Schnelligkeit der Filtration bei der ersten Kraus'schen Methode und der Dauer des Absitzenlassens bei der zweiten beruhen möchte. Ein weiterer Grund für die Niedrigkeit der nach dem ersten Verfahren gefundenen Werte liegt nach Loewy in der geringen Menge des angewandten Ammoniumsulfats, da bei einer Erhöhung der Spannungsdifferenz zwischen diesem und dem Alkali der Blutzellen, die bei Anwendung grösserer Ammoniumsulfatmengen eintritt, die Werte viel höher ausfallen.

An die Arbeiten von Kraus schliessen sich nun, wenn wie die zeitliche Reihenfolge innehalten wollen, die von Freudberg auf der Berner medizinischen Klinik angestellten Versuche an.

Freudberg¹⁾ brachte einen Blutstropfen — 0,05 ccm —, den er aus der Fingerbeere mittelst Schnäpper erhielt, mit konzentrierter Natriumsulfatlösung zusammen, die mit $\frac{1}{10}$ — 1 Volumen einer $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{100}$ Lösung von Weinsäure versetzt war, und probierte aus, welche Sulfat-Säure-Blutmischung gegen empfindliches Lakmuspapier neutral reagierte. Er fand so die Alkalescenz von 100 ccm Blut entsprechend 200—240 mg NaOH.

Weiterhin gibt wiederum Drouin²⁾ in seiner viel zitierten Arbeit ein neues alkalimetrisches Verfahren an, dem er verschiedene Vorzüge vor anderen Methoden nachtröhmt. Das Kapital, das er der Besprechung desselben widmet, beginnt er damit, dass er sagt, der hauptsächlichste Fehler der Landois'schen Methode bestehe darin, dass man mit einem viel zu grossen Apparat zu arbeiten gezwungen sei. So müsse man sich stets zehn leicht verderbende Säurelösungen und eine Kochsalzlösung, die zur Reinigung des Kapillarröhrchens gebraucht wird, bereit halten und alle diese an das Krankenbett transportieren, wenn man eine Blutuntersuchung zu machen beabsichtige.

Drouin selbst bedient sich nur einer Oxalsäurelösung, die 2 g Oxalsäure im Liter Wasser enthält, und einer 20prozentigen Natriumsulfatlösung. Die Säure schützt er durch einige Tropfen Thymol vor dem Verderben und bewahrt sie ausserdem im Dunkeln auf.

Beide Flüssigkeiten befinden sich in Flaschen, deren Stopfen mit Tropfenzählern, die man sich selbst leicht herstellen kann, versehen sind.

Will man nun eine Alkalescenzbestimmung machen, so lässt man zunächst in eine Reihe kleiner Schälchen eine Anzahl Tropfen von Oxalsäure fallen, und zwar in das erste einen, in das zweite zwei u. s. f., in das letzte endlich 10 Tropfen; dann setzt man, ebenfalls tropfenweise, die Salzlösung hinzu, jetzt aber in umgekehrter Reihenfolge, so dass in das erste Schälchen zehn, in das letzte aber ein Tropfen kommen. Da nun der Titer einer jeden Mischung bekannt, bleibt nur noch übrig, Blut hinzuzufügen und die Änderung der Reaktion zu beobachten. Um nun in jede Schale die gleiche Menge Blut hineinbringen

1) A. Freudberg, Virchnos Archiv Bd. CXXV, S. 555—600.

2) l. c. S. 46 ff.

zu können, bediente sich Drouin eines kleinen Cylinders von 15 ccm Länge und 2 mm Durchmesser, dessen unteres Ende in eine Spitze ausgeht, während das obere Stück zu einem Spritzenrohr erweitert ist, in dem ein Stempel auf und ab bewegt werden kann. Der eigentliche Cylinder ist noch in 10 gleiche Teile von je 50 cmm Inhalt geteilt, deren jeder abermals in 4 Unterabteilungen zerfällt. Mit diesem Apparat saugt man zuerst 250 cmm der Natriumsulfatlösung auf und spritzt diese in ein kleines Kelchglas aus, dann lässt man aus einem Einstich in eine Fingerbeere das gleiche Quantum Blut zu der Salzlösung zutropfen, mischt beides sorgfältig und verteilt die 500 cmm Blutmischung mit Hilfe der Spritze gleichmässig auf die in oben angegebener Weise mit Oxalsäure und Natriumsulfat beschickten Schälchen. Den Inhalt der Schälchen prüft man jetzt, ähnlich wie bei den anderen Methoden, mit Lakmuspapier auf seine Reaktion.

Diese ganze Operation dauert in Wirklichkeit bei weitem nicht so lange, als zu ihrer Erklärung notwendig ist; es vergehen vielmehr nur wenige Sekunden zwischen dem Einstich in den Finger und dem Ablesen der Reaktion.

Auch in diesem Falle begnügte sich Drouin nicht mit der Angabe einer einzigen Methode, sondern er empfiehlt gleichzeitig eine zweite, die jedoch nur den Zweck hat, die Alkalescenz des Serums allein zu bestimmen. Untersucht man zuerst die Alkalescenz oder, wie Kraus sagt, die Säurekapazität des Gesamtblutes und dann die des Serums, so kann man für beide Zwecke ein und dieselbe Fingerwunde benutzen. Man lässt, wenn man eine Alkalescenzbestimmung des Serums ausführen will, etwa 3 ccm Blut in einen kleinen graduierten Glascylinder fliessen, der ungefähr 4 ccm Inhalt und einen lichten Durchmesser von 10 mm hat. Drouin wählte absichtlich so kleine Masse, die er auch sorgfältig innegehalten wissen will, weil in einem derartigen Gefäss die Bildung eines Blutkuchens sehr begünstigt werde, der sein Serum energisch auspresse. Hat man die Cylinder mit Blut gefüllt, so wird er mit einem Kautschukstopfen verschlossen und an einem kühlen Orte etwa 10—11 Stunden aufbewahrt. Wenn sich nach Ablauf dieser Zeit das klare Serum oben angesammelt hat, holt man mit einer gebogenen Platinennadel den Blutkuchen heraus. Etwaige bei dieser Prozedur

entstehende Trübungen, die durch losgelöste Blutkörperchen bedingt sind, beseitigt man dadurch, dass man das Serum nochmals für eine gewisse Zeit in einen Kühlapparat bringt, wobei sich dann die suspendierten Blutzellen zu Boden senken und das Serum ganz klar wird und ohne Schwierigkeit titriert werden kann. Je nachdem man Lakmus oder Phenolphthalein als Indikator bei der Titration braucht, muss man jetzt verschieden verfahren. Für Lakmus bedient man sich des gewöhnlichen Verfahrens, indem man erst den Farbstoff zugefügt und dann allmälig soviel Säure zutropfen lässt, bis man einen Farbumschlag erzielt. Bei der Anwendung von Phenolphthalein ist man aber gezwungen anders zu verfahren. Man entnimmt zunächst mit einer graduierten Pipette 0,5 ccm Serum und entleert es in ein kleines Gefäss. Dann setzt man einen ccm destillierten Wassers und einen Tropfen Phenolphthalein hinzu, erhitzt das Ganze in einer Abdampfschale auf dem Sandbade und verjagt so die gesamte Kohlensäure; dabei koaguliert das Eiweiss und trübt die Flüssigkeit etwas. Nach dem Erhitzen taucht man das Gefäss unter gleichzeitigem Umschütteln seines Inhaltes 4—5 Mal in kaltes Wasser. Jetzt lässt man die als Titrationsflüssigkeit dienende Schwefelsäure — 1 g H_2SO_4 auf 1 Liter Wasser — aus einer Bürette langsam zu dem Serum zufliessen und schüttelt dabei gehörig um. Ist die ursprünglich rote Flüssigkeit weiss geworden, so bringt man sie von neuem auf das Sandbad. Rötet sie sich nun wieder, so fügt man solange Säure zu, bis die rote Farbe nicht mehr zu erkennen ist, und erhitzt wiederum. In dieser Weise wird fortgefahrene, bis zum ersten Male beim Erhitzen die rote Farbe nicht mehr zum Vorschein kommt. Dann ist die Grenze zwischen Alkalescenz und Acidität erreicht, und man berechnet nun aus der Menge der verbrauchten Schwefelsäure die Grösse der Säurekapazität des Serums.

Gegen das schon von mehreren Autoren angewandte Verfahren, zur Verhütung der Blutgerinnung dem Blut Natriumsulfat- oder Magnesiumsulfatlösung zuzusetzen, erhob auch A. Loewy¹⁾ den Einwurf, dass dabei das in den Blutkörperchen enthaltene Alkali in mehr oder weniger grosser Menge in diesen

1) Loewy, Pflüger's Archiv Bd. LVIII, S. 474 ff.

zurückgehalten und bei der Titration der Einwirkung der zugesetzten Säure entzogen werde. Er empfiehlt daher, zur Alkalimetrie ausschliesslich lackfarbenes Blut zu verwenden, das durch Einfliessenlassen des frischen Blutes in Eiswasser oder Glycerin hergestellt wird.

Es ist sehr interessant zu verfolgen, wie Loewy zur Titration lackfarbenen Blutes gelangt, und wir wollen an der Hand mehrere seiner Arbeiten, vor anderen einer in Pflüger's Archiv erschienenen, betitelt „Untersuchungen zur Alkalescenz des Blutes“ den Entwicklungsgang seiner Methoden kennen zu lernen versuchen. Loewy titrierte zunächst das Blut nach dem ursprünglich Zuntz'schen Verfahren, indem er es in eine neutrale Salzlösung, gewöhnlich Magnesiumsulfat, einfließen liess und die Mischung mit Weinsäure oder einer anderen Säure titrierte. Hierbei fand sich nun, dass es, wenn man bei Zimmertemperatur arbeitete, sehr schwer war die Neutralisationsgrenze exakt zu bestimmen; fast in allen Fällen, wo man sie erreicht zu haben glaubte, wurde die Flüssigkeit nach einiger Zeit wieder alkalisch. Diese Erscheinung wiederholte sich mehrmals, mitunter konnte man sogar nach 24 Stunden noch beobachten, dass das Gemenge alkalisch reagierte, obwohl man es vorher sicher neutralisiert hatte. Es war also ganz augenscheinlich die Dauer der Titration von ganz besonderem Einfluss auf ihr Resultat. Weiter zeigte sich aber auch, dass die Temperatur eine wichtige Rolle spielte, sofern bei Eistemperatur das erneute Auftreten der alkalischen Reaktion viel länger auf sich warten liess als bei Zimmertemperatur. Es waren demnach die Werte, die man durch Titration in der Kälte, etwa bei 2° C., gefunden hatte, weit weniger schwankend als die bei Zimmertemperatur gewonnenen d. h. man geriet bei den letzteren leicht in Zweifel, ob die Neutralitätsgrenze wirklich erreicht war, weil der Übergang von der neutralen bzw. sauren Reaktion in die alkalische oft schon nach kurzer Zeit wieder einzutreten begann.

Die durch Titration in der Kälte erhaltenen Resultate sind nun, wie Loewy überzeugend nachwies, denen gleich, die man bekommt, wenn man statt des Gesamtblutes ein diesem gleiches Volumen des aus ihm abgesetzten Serums titriert. Noch augenfälliger werden die Differenzen zwischen den bei verschiedenen Temperaturen vorgenommenen Titrationen, wenn man an Stelle

des gesammten Blutes den Körperchenbrei benutzt, wie er sich in defibriniertem Blute vom Serum abscheidet. So ergab beispielsweise ein Versuch Loewy's, dass 5 ccm Blutkörperchenbrei, aus defibriniertem Pferdeblut gewonnen und in Magnesiumsulfatlösung eingetragen, bei einer Temperatur von 2° C. 4,2 ccm Säure neutralisierten, bei 22° C. schon 7,6 ccm und bei 37,5°—40° C. gar 19,05 ccm Säure.

Dass alle diese besprochenen Eigentümlichkeiten nicht etwa durch den Zusatz von Magnesiumsulfat bedingt waren, geht mit Sicherheit daraus hervor, dass auch mit anderen, die Blutzellen konservierenden Flüssigkeiten wie der physiologischen Kochsalzlösung, der Hayem'schen und der Pacini'schen Flüssigkeit, dieselben Resultate erzielt wurden. Jedes deckfarbene Blut zeigte ganz dasselbe Verhalten, mochte man nun Magnesiumsulfat oder eine andere diesem in seiner Wirkung gleiche Flüssigkeit anwenden.

Ganz anders gestaltete sich die Sache, wenn man das Blut mit Mitteln verdünnte, welche es lackfarben machten d. h. die Blutkörperchen auflösten. Alle Mittel sagt Loewy, welche das Blut lackfarben machen, bewirken für die Titration folgendes:

1. Die Resultate sind von der Temperatur der zu titrierenden Flüssigkeit ganz unabhängig.
2. Wenn einmal der Neutralisationspunkt respektive der Beginn der deutlich sauren Reaktion erreicht ist, findet ein Wiederauftreten alkalischer Reaktion nicht mehr statt.
3. Die Titration lackfarbigen Blutes kann bedeutend schneller ausgeführt werden, in 3—5 Minuten jede Probe.
4. Die erreichten Alkalescenzwerte sind höher als die nach den gewöhnlichen Methoden von deckfarbigem Blute gewonnenen.

Die Mittel, deren man sich bedient, um das Blut lackfarben zu machen, müssen natürlich derartig sein, dass sie die Brauchbarkeit der Indikatoren nicht beeinträchtigen. Bei frischem Blute wendet man am besten solche Medien an, die zugleich gerinnungshemmend wirken z. B. Eiswasser, Glycerin. Letzteres stört bei der Titration etwas wegen seiner dicklichen Konsistenz. Loewy wandte sich deswegen schliesslich einer 0,2% Lösung von oxalsaurem Ammoniak zu, das, wie zuerst von Arthus und

Pagés¹⁾ angegeben wurde, die Blutgerinnung aufhebt, und verfuhr bei seinen Untersuchungen nunmehr folgendermassen: Er liess das Blut direkt in eine abgemessene Menge der Lösung laufen, so zwar, dass auf 1 Teil Blut 9 Teile Ammoniumoxalatlösung kamen, was er am besten und genauesten mit Hilfe eines 50 ccm fassenden Messgefäßes erreichte, dessen enger Hals zwischen 49,5 und 50,5 in $\frac{1}{10}$ ccm geteilt war. In dem Messgefäß befinden sich zunächst 45 ccm der Lösung, dann lässt man das Blut bis zu der kalibrierten Partie des Halses einlaufen und ist nun in der Lage durch eine einfache Ablesung genau abmessen zu können. Den kleinen Übelstand, der sich bei einem derartigen Titrationsmodus herausstellt, dass nämlich bei Anwendung von Lakmuspapier der Übergang von Blau in Rot nicht immer ganz scharf hervortritt, kann man bei einiger Übung im Titrieren leicht beseitigen. Man setzt nämlich nach dem Auftreten der grünen oder schmutziggrünblauen Übergangszone noch weiter Säure hinzu, bis der Umschlag in Rot deutlich wahrnehmbar ist, und sieht diesen als die Grenze an. Verfährt man nach dieser Vorschrift, so ergibt sich die sehr interessante Thatsache, dass sehr langsame Titrierung deckfarbigen Blutes bei Körpertemperatur (37—40° C.) ungefähr gleiche Werte wie die lackfarbigen Blutes bei jeder Temperatur aufweist.“

Die naheliegende Frage, wie sich denn diese Differenzen bei der Titration deckfarbigen und lackfarbigen Blutes erklären lassen, finden wir von Lehmann und Loewy in befriedigender Weise beantwortet. Wir wollen hier die Antwort im wesentlichen in Anlehnung an einen Vortrag von Zuntz²⁾, gehalten in der physiologischen Gesellschaft in Berlin, und an die Untersuchungen zur Alkalescenz des Blutes von A. Loewy zu geben versuchen.

Die Unsicherheit der am deckfarbigen Blute gewonnenen Titrationsergebnisse ist in erster Linie durch die Langsamkeit bedingt, mit der das Blutalkali der Titrersäure zugänglich wird, wenn man nicht bei Körpertemperatur arbeitet. Diese Thatsache allein lässt schon vermuten, dass es wohl die Blutkörperchen

1) Arthus u. Pagés, Archiv de Physiol. II, S. 379.

2) Zuntz: du Bois-Reymond's Archiv 1893 S. 557.

sein werden, denen hierbei eine ganz besondere Rolle zufällt. Und wirklich zeigt sich denn auch, dass die Alkalescenzwerte des Serums, also des Blutes ohne die körperlichen Elemente unter allen Umständen die gleichen sind. Bei der eigentümlichen Art der Bindung der Alkalien in den Blutzellen, wird die Unsicherheit und die Verzögerung der Endreaktion bei der Titrierung noch erhöht durch niedere Temperatur und unzureichende Mischung der Blutelemente und der zugesetzten Säure. Es ist im übrigen gleichgültig, welche Säure man zur Titration anwendet; so arbeitete Loewy, ohne Unterschiede zu finden, mit Weinsäure, Salzsäure und Hippursäure. Höhere Temperatur und innige Durchmischung des Blutes mit der Säure beschleunigen den Übertritt des Alkalis aus den Zellen in die Flüssigkeit und ergeben Resultate, die denen nach Zerstörung der Blutkörperchen gleichkommen.

Die Alkalescenzwerte vom lackfarbenen Blut, die mit denen vom deckfarbenen langsam titrierten und auf Körpertemperatur erwärmten Blut übereinstimmen, sind sehr hoch, so hoch, dass sie durch das in anorganischen Verbindungen des Blutes enthaltene Alkali nicht erklärt werden können. Es scheint deshalb die Annahme berechtigt, dass durch die zugesetzte Säure Alkali aus anderen Verbindungen frei gemacht wird, eine Annahme, welche durch die Versuche Lehmann's über Blutalkalescenz und speziell über die Einwirkung der Kohlensäure auf diese als bewiesen angesehen werden darf.

Lehmann¹⁾), dessen Untersuchungen ihrer Wichtigkeit halber hier mitgeteilt werden sollen, ging von der schon von Zuntz gemachten Beobachtung aus, dass durch Kohlensäure eine Überwanderung des Alkalis aus den Zellen in das Serum hervorgerufen werde, und studierte diese Erscheinung nach drei verschiedenen Methoden: der Titration, der Bestimmung der gebundenen Kohlensäure und der Aschenanalyse. Es ergab sich hierbei das sehr bemerkenswerthe Resultat, dass die Werte, die er nach den drei Methoden erhielt, ausserordentlich weit von einander abwichen. So zeigte sich bei einem Versuche, den er mit Pferdeblut ausführte, dass die Blutalkalescenz, durch Aschenanalyse bestimmt, 240 mg NaOH entsprach; durch die

1) Lehmann, Pflügers Archiv. Bd. LVIII. S. 428 ff.

Bestimmung der gebundenen Kohlensäure dagegen erhielt man einen Wert, der 376 mg Na OH gleichkam, und durch Titrieren mit Weinsäure gelangte man gar zu dem Ergebnis, dass 100 ccm Blut, auf welche auch in den beiden ersten Fällen die Zahlen berechnet waren, eine Menge von 832 mg Na OH zu neutralisieren vermochten.

Hieraus folgert nun Lehmann mit Recht, dass die titrimetrisch ermittelte Alkalescenz des Blutes zum grössten Teil durch organische Substanzen bedingt sein muss. Die Bindung so beträchtlicher Mengen von Kohlensäure und mehr noch von Weinsäure ist nach ihm am einfachsten so zu deuten, dass man annimmt, Kohlensäure und Weinsäure machen erst durch ihre Gegenwart basische Affinitäten aus ursprünglich wohl neutralen Stoffen in den Blutkörperchen frei.

Aus der Analogie mit vielen anderen bekannten chemischen Reaktionen ist es leicht begreiflich, dass die durch Säurezusatz bedingte Abspaltung basisch reagierender Substanzen durch Schütteln und Erwärmen beschleunigt wird. Es ist fernerhin auch bekannt, dass alle Dissoziationsprozesse durch Verdünnung der Flüssigkeit, in der sich die dissoziablen Verbindungen befinden, sehr befördert werden, so dass der Nutzen, den der Wasser- oder Glycerinzusatz zum Blute bringt, ganz leicht eingesehen werden kann. Hieraus erklärt sich also, dass diese Prozesse in den roten Blutzellen, die ja die wasserärmsten Bestandteile des Blutes sind, so langsam ablaufen, und dass durch Zerstörung der Blutkörperchen mittelst Wasserzusatz die Dissoziationsvorgänge wesentlich beschleunigt werden. Durch seine oben entwickelte Anschauung über die Vorgänge bei der Alkalescenzbestimmung wurde Lehmann zu einer Titrationsmethode geführt, welche hier den früher besprochenen Methoden als eine der jüngst bekannt gewordenen angereiht werden soll. Er vermischt zunächst das Blut mit konzentrierter Glaubersalzlösung und versetzt eine ganze Reihe kleiner Blutproben mit verschiedenen, aber genau bekannten Mengen von $\frac{1}{10}$ Normal-Weinsäure, und zwar mit soviel Säure, dass die letzten Proben anfangs stark saure Reaktion zeigen. Je einen Tropfen der Blut-Salz-Säuremischung bringt er dann auf Reagenspapierstreifen, lässt nach oberflächlichem Wegwischen des Tropfens die vom Papier aufgenommene Flüssigkeit eintrocknen und beobachtet

nun das Verhalten der Papierstreifen. Derjenige Streifen, der mit der geringsten Menge Säure eine dauernde Rotfärbung annimmt, zeigt die Grösse der Alkalescenz an.

Die Gründe, welche Lehmann zur Wahl seiner Methode veranlasst haben, brauchen wir nicht nochmals zu erörtern.

In Verfolg einer Arbeit über den Einfluss von Säure und Alkali auf defibriniertes Blut beschäftigte sich Hamburger¹⁾ mit Alkalescenzbestimmungen und suchte zuverlässige Werte dadurch zu erreichen, dass er das Eiweiss des Blutes ganz ausschaltete und die übrig bleibende klare Flüssigkeit der Prüfung unterwarf. Um das Eiweiss zu entfernen, standen ihm verschiedene Wege offen, doch erforderten die meisten derselben eine Erhitzung des Blutes, was nach der Erfahrung verschiedener Forscher zur Vermehrung des Alkaligehaltes Anlass geben soll. Von den Salzen, welche in gesättigten Lösungen schon bei gewöhnlicher Temperatur Eiweiss füllen, kamen nur Ammoniumsulfat und Kaliumacetat in Betracht; beide aber wirken in der grossen Menge, in der sie angewandt werden müssen, sehr nachteilig auf die Empfindlichkeit der Indikatoren ein. Phenolphthalein ist z. B. bei Gegenwart von Ammoniumsulfat als Indikator ganz unbrauchbar. Hamburger kam daher auf den Gedanken, die Eiweissstoffe mit dem doppelten Volumen Alkohol von 95% zu fällen; er erhielt auch ein Filtrat von klarer Beschaffenheit und fand seine Indikatoren in ihrer Empfindlichkeit nicht im mindesten geschädigt.

Wie ich später an den Ergebnissen meiner eigenen Versuche zeigen werde, ist die Methode zur Alkalescenzbestimmung im Serum allein wohl brauchbar, wenn man sie aber auf das Gesamtblut ausdehnen will — was Hamburger anscheinend nicht gethan hat —, so lässt sie wegen mancher nicht zu be seitigender Schwierigkeiten im Stich.

In allerjüngster Zeit ist nun wiederum auf eine neue für klinische Zwecke verwendbare Methode zur Bestimmung der Alkalescenz des Blutes aufmerksam gemacht worden, und zwar durch eine vorläufige Mitteilung von C. Schultz-Schultzen-

1) Hamburger, du Bois Reymond's Archiv 1892. S. 525.

stein¹). Dieser berichtet in dem Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften gegen Ende des verflossenen Jahres über sein Verfahren, das er in der Göttinger medizinischen Klinik ausgearbeitet und einige Male versucht hat. Soviel aus der kurzen Notiz hervorgeht, bediente er sich, abweichend von früheren Forschern, einer ätherischen Lösung von Jodeosin (Erythrosin), das zuerst von F. Mylius und F. Förster bei der Titration sehr kleiner Alkalimengen und zur Erkennung der Neutralität des Wassers als Jndikator benutzt und sehr gerühmt wurde. Schultz-Schultzenstein verwendet nur eine ganz geringe Menge Blut, nämlich nur 7,5 mg, gerade soviel, als die Kapillarröhre des Haemometers von Fleischl fasst. Diese kleine Blutquantität verdünnt er auf 12 ccm mittelst destillierten Wassers, fügt 1,5 ccm einer $\frac{1}{500}$ Normal-Schwefelsäure hinzu und titriert mit $\frac{1}{500}$ Normal-Kalilauge den Säureüberschuss zurück.

Da dies Verfahren, wie bemerkt, nur durch eine vorläufige Mitteilung bekannt geworden ist, und da keine grosse Anzahl von Analysen mitgeteilt wird, so muss man sich bis jetzt jedes zustimmenden oder abfälligen Urteils darüber enthalten. Wir wollen deshalb nicht weiter auf dieses letzte Verfahren eingehen, sondern uns, da wir am Ende der Besprechung der alkalimetrischen Methoden angelangt sind, einstweilen mit Übergehung der acidimetrischen, gleich den gasometrischen Methoden zuwenden.

Alle bisher angeführten Methoden zur quantitativen Bestimmung der Blutalkalescenz beruhten auf der Titration einer gewissen Blutmenge mit Säure von bekanntem Gehalt. Der Grenzpunkt der alkalischen Reaktion wurde immer durch die entsprechende Färbung von Lakmus, Lakmoid, Cyanin (Lassar), Kurkuma (Fr. Hofmann²), Phenolphthalein und anderen Farbstoffindikatoren angezeigt. Gegen die prinzipielle Zulässigkeit

1) C. Schultz-Schultzenstein, Centralblatt für die med. Wissenschaften 1894. Nr. 46. S. 801.

2) Fr. Hofmann „Über den Übergang von freien Säuren durch das alkalische Blut in den Harn“. Zeitschrift für Biologie Bd. VII, S. 338—346. 1871.

solcher Titrationen hat nun besonders H. Meyer³⁾ gewisse Bedenken erhoben und zu begründen gesucht.

Die Titrationsmethoden, sagt Meyer, sind sämtlich für eine genaue quantitative Bestimmung unbrauchbar, was zum Teil in der Schwierigkeit liegt, die Endreaktion sicher zu erkennen, da diese durch die Eigenfarbe des Blutes und die Einwirkung der freiwerdenden Kohlensäure auf die Farbstoffindikatoren gestört und ausserdem noch dadurch beeinflusst wird, dass sich die Alkalescenz des Blutes durch Zusatz von Reagentien und schon allein beim Ausströmen des Blutes aus der Ader ändert. (Zuntz). Ferner sind die Resultate aber auch von den zur Bestimmung der Reaktionsänderung angewandten Indikatoren abhängig, wie dies Maly²⁾ für Lakmus und Phenolphthalein gezeigt hat. Die sicherste Bestätigung seiner Ansicht glaubt Meyer zu finden, wenn er die Resultate, die Zuntz bei frischem arteriellen Hundeblut gewonnen hat, mit denen vergleicht, die er selbst durch zahlreiche Gasanalysen gleichfalls am arteriellen Hundeblut erhielt. Nach Zuntz enthalten, titrimetrisch bestimmt, 100 ccm Blut 202 mg Na_2CO_3 , entsprechend 32,25 Volumprozent CO_2 , bei 0° und 760 mm Druck. Die Gasanalysen ergaben jedoch bei gleicher Temperatur und gleichem Druck nur 26,07 Volumprozent CO_2 .

Die gasanalytischen Methoden, mit denen wir uns jetzt zuwenden, sind zuerst von Walter³⁾ im Jahre 1877 für die Bestimmung der Blutalkalescenz verwertet worden.

Um die Wirkung von Säuren auf den tierischen Organismus zu studieren, untersuchte Walter, inwieweit das Blut, das neben der Lymphe die grösste Menge Alkalien enthält und daher als eine Art von Reservoir und als Quelle aller Alkalien für die anderen Organe betrachtet werden kann, in seiner Normalalkalescenz durch Säuren alteriert werde. Bei der Wahl der zur Entscheidung dieser Frage zu benutzenden Methode kamen ihm ge-

1) H. Meyer: a) Archiv für exp. Pathologie und Pharmakol. Bd. XIV, S. 313—344.

b) ibidem Bd. XII, S. 30 ff.

2) Maly: Sitzungsberichte d. Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien. LXXVI. Bd., II Abtlg., S. 21—50.

3) Walter: Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. VII, S. 148 ff.

wisse Bedenken über die Zulässigkeit der Titration oder der Aschenanalyse. Die Titration mit einer Säure erschien ihm bei dem kohlensäurereichen Blute sehr schwierig und ungenau, zumal schon das Titrieren wässriger Lösungen von Alkalicarbonaten mit Schwierigkeiten verbunden wäre. Was die Aschenanalyse angehe, so würden aus den im Blute vorhandenen schwefel- und phosphorhaltigen organischen Körpern so grosse Quantitäten von Schwefelsäure und Phosphorsäure gebildet, dass die Bestimmung der Menge freien Alkalis in der Asche unmöglich wäre. Um daher zum Ziele zu gelangen, schlug er einen anderen, vor ihm zu diesem Zweck noch nicht benutzten Weg ein. Er bestimmte nämlich den Kohlensäuregehalt des Blutes als relativen Maassstab für den Alkaligehalt, indem er annahm, dass die Kohlensäure des Blutes zu einem kleinen Teil frei, zum grösseren aber an Alkali gebunden sei, sodass der Kohlensäuregehalt im Wesentlichen proportional sei dem Gehalt des Blutes an Alkalien, eine sehr wahrscheinliche, jedoch noch nicht strikt bewiesene Annahme. Bei der Ausführung der Gasanalyse — genauere Angaben über die gasanalytischen Methoden finden sich bei H. Meyer, Geppert, („Gase des arteriellen Blutes im Fieber.“ Zeitschrift für klinische Medizin Bd. II, S. 355. 1882), v. Noorden O. v. Minkowski (Über den CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes beim Fieber.“ Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. Bd. XIX. 1895) — stand ihm eine Ludwig'sche Quecksilberluftpumpe zur Verfügung. Das Blut entnahm er der Carotis, fing es über Quecksilber auf, defibrinierte es durch Schütteln und unterwarf es der Analyse nach der Bunsen'sche Methode.

Walter's Versuche wurden mehrere Jahre später in einer Dissertation von H. Meyer¹⁾ verwertet, der den Einfluss verschiedener Gifte auf die Blutalkalescenz untersuchte und, da ihm die Titration, wie erwähnt, zu unsicher erschien, nach dem gasometrischen Verfahren arbeitete. Er spricht sich ganz offen gegen die Verwendbarkeit der Titrationsmethode aus und zieht ihr die Gasanalyse unbedingt vor. „Denn, wir kennen nur eine genau definierbare, messbare und zweifellos hervorragend wichtige Funktion der Blutalkalescenz, nämlich die Bindung der Kohlensäure. Demnach scheint, bevor wir nicht exaktere Daten über

Grösse und Bedeutung der verschiedenartigen Komponenten der Blutalkaleszenz besitzen, als einziger brauchbarer Maßstab und Indikator derselben die Kohlensäure und zwar die gebundene Kohlensäure des Blutes betrachtet zu werden müssen.“

Er versuchte zunächst die chemisch gebundene Kohlensäure im lebenden Blute durch Aufsaugen desselben in Chlorbaryumlösung, Fällen mit Alkohol und gasometrische Bestimmung der an das Baryum gebundenen Kohlensäure zu messen. Er fand aber an der langsamsten und, wie es scheint, unvollständigen chemischen Umsetzung in der zähen Blutflüssigkeit eine kaum zu überwindende Schwierigkeit. Er wandte sich deshalb, da er so zur genauen Bestimmung der Kohlensäure und demnach zu einer exakten alkalimetrischen Methode nicht gelangte, dem gasanalytischen Verfahren zu, wie es Walter geübt hatte. Auf die Resultate, die H. Meyer mittelst dieses Verfahrens erhielt, soll später näher eingegangen werden.

Die Auseinandersetzungen H. Meyer's erschienen Vielen, darunter auch C. v. Noorden¹⁾, so einleuchtend, dass sie der Gasanalyse den Vorzug vor der Bluttitration gaben, obwohl letztere durch verschiedene Forscher, insbesondere Landois, wesentliche Verbesserungen erfahren hatte. v. Noorden bediente sich des von Geppert in seiner Monographie „Die Gasanalyse und ihre physiologische Verwendung“ beschriebenen Kugelapparates zur Messung und direkten Aufnahme des Blutes. Dieser Apparat gestattete es, mit geringen Blutmengen zu arbeiten, im Allgemeinen mit 10 cem Blut, ein Quantum, bei dessen Entnahme sich der Gasgehalt des Blutes nicht ändert, während die Entziehung grösserer Blutmengen den Gasgehalt wesentlich beeinflussen kann. Aus dieser Messkugel liess v. Noorden das Blut in eine grosse luftleere Kugel stürzen, in der sich etwas Quecksilber und Phosphorsäure befanden, schüttelte den Inhalt kräftig durcheinander, sodass jede Klumpenbildung vermieden wurde, und entgaste das Blut unter gleichzeitigem Erwärmen auf 45° C. Die Analyse wurde nach der bequemen und zuverlässigen Methode gemacht, wie sie Geppert in seiner Arbeit empfiehlt.

Dass von den zu Zwecken physiologischer und pathologischer Forschung benutzten Methoden zur Bestimmung der Blutalkales-

1) C. v. Noorden: Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXII, S. 325—336.

cence keine in dem Maasse auf Exaktheit Anspruch erheben könne, wie die von Walter zuerst angewendete gasanalytische Methode, war auch die Überzeugung von Fr. Kraus¹⁾). Er räumte aber auch der Bluttitration gewisse, nicht zu unterschätzende Vorzüg, ein und war so der erste, der dem von H. Meyer so arg diskreditierten titrimetrischen Verfahren wieder zu Ansehen in der wissenschaftlichen Welt verhalf, indem er ihm nicht nur einen Wert für die rein praktisch-physiologischen Zwecke vindicierte sondern auch an der Hand theoretischer Darlegungen, die er durch Beibringung von Beispielen aus seinen eigenen oben besprochenen titrimetrischen Untersuchungen bekräftigt, die theoretischen Zweifel Meyer's zu widerlegen sucht. Ausser mit Hilfe seiner beiden eigenen alkalimetrischen Methoden wollte Kraus aber auch noch durch das Walter'sche Verfahren die Alkalescenz des Blutes und seine durch den Zerfall der roten Blutzellen bedingte Reaktionsänderung studieren. Da er selbst die beiden alkalimetrischen Methoden als wohl brauchbar, aber noch als verbesserungsbedürftig bezeichnet, will er der Gasanalyse, wie er sie ausführt, grösseren Wert beigelegt wissen. Aus äusseren Gründen stand ihm der zur gasometrischen Untersuchung notwendige, etwas umfangreiche Apparat nicht zur Verfügung. Er musste sich deswegen nach einem Verfahren umsehen, welches bei ebenso grosser Exaktheit mit geringeren Mitteln zum Ziele führen konnte. Als ein solches Verfahren stellte sich denn auch bei näherer Prüfung die so mannigfach angewendete Bestimmung der Kohlensäure aus der Gewichtszunahme eines CO₂-Absorptionsapparates heraus. Kraus hoffte gleichzeitig der Gasanalyse durch diese Modifikation Eingang in die Klinik zu verschaffen und dadurch Anlass zu häufigeren Blutuntersuchungen bei gesunden und kranken Individuen zu geben.

Bezüglich der Versuchsanordnung, wie sie von Kraus getroffen wurde, sei hier auf dessen Arbeit verwiesen, in der sich auch eine kleine Zeichnung des ganzen Apparates findet. Nur soviel, als gerade zur Orientierung über die Methode erforderlich ist, soll hier gesagt werden. Kraus fängt das Blut in einem

1) l. c.

von Hofmeister angegebenen Gefäss, das er „Blutrezipient nennt“, auf. Dasselbe ist so konstruiert, dass das Blut in ihm über eine ziemlich grosse Fläche verteilt wird und nur eine etwa 3 mm dicke Schicht bildet, wodurch man eine sehr grosse gasabgebende Oberfläche erhält. An seinem vorderen Ende ist dem Rezipienten ein mit einer Kugel von 3 cm Durchmesser versehenes Ableitungsrohr angeblasen, an dem hinteren Ende trägt er ein T-Rohr, dessen einer Schenkel mit einem Trichterrohr ausgerüstet ist, während der andere ein kurzes horizontales Zulaufrohr darstellt. Dieses letzte Rohr steht mit den Chlorcalcium- und Kaligefässen in Verbindung, die zur Befreiung der Luft von Kohlensäure und Wasserdampf dienen. An das Ableitungsrohr schliesst sich ebenfalls ein mit Chlorcalcium gefülltes Gefäss an und an dieses endlich der Kohlensäureabsorptionsapparat und ein abermals mit Kalistücken beschicktes Rohr. Die beiden zuletzt genannten Apparate werden zu Beginn und am Ende der Analyse gewogen. Die Differenz zwischen beiden Wägungen ergibt dann die Menge der absorbierten Kohlensäure. Der Gang der ganzen Analyse ist nun folgender:

Vor dem Einschalten des Blutrezipienten werden durch kurzdauerndes Saugen mit einer Wasserstrahlpumpe die Vorlagen mit kohlensäurefreier Luft gefüllt und verschlossen gehalten. Dann beschickt man den Rezipienten mit Blut, nachdem man ihn erst auf Centigramme ausgewogen, durch einen Strom kohlensäurefreier Luft von Kohlensäure befreit und etwas evakuiert hat. Ist das Blut, das Kraus der A. carotis zu entnehmen pflegte, eingetreten, so defibriniert man es durch Schütteln mit einigen Quecksilbertropfen und bestimmt seine Menge durch Wägen. Nun erst schaltet man den Rezipienten ein und lässt, indem die Hähne des Zulaufrohrs noch geschlossen bleiben, die saugende Kraft der Pumpe auf das im Rezipienten befindliche Blut einwirken. Zeigt das Manometer ein gewisses Vakuum an, so werden alle Verschlüsse bis auf den des Trichterrohres geöffnet, so dass nun die Luft durch alle Röhren streichen kann und die Kohlensäure in den Absorptionsapparat überführt. Schliesslich setzt man die in Gestalt von Karbonaten vorhandene Kohlensäure durch langsames Zufließenlassen von Schwefelsäure aus dem Trichterrohr in Freiheit und leitet sie durch den Luftstrom gleichfalls in den Absorptionsapparat über.

Die ganze Bestimmung dauert zusammen mit den beiden Wägungen etwa zwei Stunden. Die Resultate weichen allerdings etwas von einander ab, jedoch sind die Differenzen so unbedeutend, dass sie kaum über die Grenze der Wägungsfehler hinausgehen. Ein Fehler, der sich leicht einschleichen kann, wäre übrigens noch zu berücksichtigen. Lässt man nämlich das Blut aus der Ader erst in das Trichterrohr und dann in den Rezipienten fliessen, so stellt sich eine kleine Ungenauigkeit heraus, wie sich aus folgenden beiden Beispielen ergibt: Wenn Kraus das Blut direkt in den Rezipienten leitete, erhielt er 25,4 Volumprozent Kohlensäure, dagegen 26,2 Volumprozent für den Fall, dass das Blut erst das Trichterrohr passieren musste. Es hat daher das Blut offenbar auf dem längeren Wege, den es im zweiten Falle zurücklegen musste, Kohlensäure aus der Luft, mit der es verhältnismässig lange in Berührung war, aufgenommen.

Die Gasanalyse, die man in etwa 3 Modifikationen auf die Alkalescenzbestimmung des Blutes angewendet hatte, wurde noch von verschiedenen Autoren benutzt. So arbeitete z. B. Burkhardt¹⁾ mit ihr, um die Veränderungen, welche die Reaktion des Blutes durch krampfartige Kontraktionen der Körpermuskulatur erleidet, festzustellen. In Italien beschäftigte sich im Jahre 1884 C. Raimondi mit der gasanalytischen Bestimmung der Blutreaktion.

Wie es scheint, hat v. Noorden zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Kohlensäurebestimmung, welche die durch H. Meyer in Misskredit gebrachte Bluttitration verdrängen sollte, noch nicht auf so sicheren Füßen stehe, dass man sie als die einzige brauchbare Methode empfehlen könne. In der Natur derselben, wir zitieren hier v. Noorden²⁾, ist es gelegen, dass die gefundenen Kohlensäurewerte nicht direkt proportional dem vorhandenen Alkali gesetzt werden dürfen, so dass etwa eine Zunahme der Kohlensäure um zehn Volumprozent einer Zunahme des Alkali um zehn Gewichtsprozent entspräche, denn nur ein Teil der Kohlensäure des Blutes ist an Alkali fest gebunden, ein anderer Teil befindet sich nur in lockerer Bindung.

1) Burkhardt: Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1881. Nr. 17, S. 552.

2) l. c.

Die Kritik v. Noorden's fand bald weitere Unterstützung. War es einmal schon nicht gut möglich, die gasometrische Methode als für klinische Zwecke wohl geeignet zu erklären — ist doch der Apparat, den sie erfordert, so kompliziert, dass er sich am Krankenbett ohne Weiteres gar nicht anwenden lässt, — so kann man wiederum, wie es Swiatecki¹⁾ und Kraus²⁾, der selbst Gasanalysen ausführte, gethan haben, schwere Bedenken hegen gegen die Annahme, dass zwischen der Blutalkalescenz und dem Kohlensäuregehalte eine Proportionalität bestehe. Denn einerseits lasse die ausgepumpte Kohlensäure die an andere Säuren z. B. an Phosphorsäure gebundenen Alkalien unberücksichtigt, andererseits ergeben sich dadurch zu grosse Werte, dass sämtliche Kohlensäureportionen (die absorbierte, die an Hämoglobin gebundene u. s. w.), nicht nur die an Alkalien gebundene bei der Entgasung frei würden, (Cohnstein: Virchow's Archiv Bd. CXXX, p. 336).

Auf den Umstand, dass ein bedeutender Teil der Blutkohlensäure an Hämoglobin gebunden sei, wie es Bohr³⁾ und Torup⁴⁾ durch ihre Untersuchungen nachgewiesen haben, und dass gerade durch das Freiwerden dieser Kohlensäure die Resultate der Analyse störend beeinflusst würden, wies auch Freudberg hin, der gleichfalls für die Titration eintrat und die Zweifel Meyer's zu widerlegen suchte.

Cohnstein⁵⁾, der nächste Verteidiger der tritrimetrischen Methode, erkennt zwar die Berechtigung der zuletzt gemachten Einwände rückhaltlos an, meint aber, es handele sich hierbei nur um geringe Fehlerquellen. Wichtiger erscheint ihm, dass der Kohlensäuregehalt nicht nur von der Menge der im Blute vorhandenen Alkalien, sondern ebenso sehr von der Kohlensäurespannung in den Lungenalveolen abhängig ist. Letztere schwankt jedoch mit dem äusserst labilen Typus der Atmung in weiten Grenzen. Durch die Arbeiten von Ewald⁶⁾, Zuntz und

1) l. c.

2) l. c.

3) Bohr: Festschrift f. C. Ludwig 1887.

4) Torup: Über die CO₂-Verbindungen des Blutes etc. Kopenhagen 1887.

5) Cohnstein: Virchow's Archiv Bd. CXXX, S. 332.

6) Ewald: Pflügers Archiv Bd. VII, S. 575.

Geppert¹⁾ u. A. ist es bekannt, dass die Lungenventilation schon durch leichte sensible Reize, durch Fesseln und Aufbinden der Versuchstiere u. s. w. auf das Doppelte, ja Dreifache des Ruhewertes gesteigert werden kann, und dass hierdurch die Zusammensetzung der Blutgase in hohem Masse geändert wird. Daraus folgt, dass bei allen Blutgasanalysen die Atmungsmechanik kontrolliert und berücksichtigt werden muss. Letzteres ist aber von Seiten Walter's und seiner Nachfolger nicht geschehen und war auch, sollten die Versuche nicht zu kompliziert werden, nicht möglich. Jedenfalls ist aber durch diesen prinzipiellen, gegen die ganze Methode zu richtenden Vorwurf die Beweiskraft der so angestellten Versuche wesentlich herabgesetzt (Cohnsteins a. a. O). Cohnstein bediente sich deshalb aus diesen und noch manchen anderen Gründen zu seinen Untersuchungen des titrimetrischen Verfahrens, wie es von Zuntz in die Praxis eingeführt war.

Während nun so von allen Seiten Stimmen zu Gunsten der Bluttitration laut wurden, entstanden mit einem Male neue Zweifel an der Brauchbarkeit dieses Verfahrens durch eine Mitteilung Hamburger's²⁾. Derselbe gibt an, er habe, wenn er erst den Alkaligehalt des Serums bestimmt, dann zu einer neuen Quantität desselben Serums eine bekannte Alkalimenge hinzufügt und endlich den Alkaligehalt der also erhaltenen Flüssigkeit bestimmt habe, das hinzugesetzte Alkali nicht ganz wiedergefunden. Dieses Ergebnis beruht jedoch allem Anschein nach auf einem Irrtum, denn Loewy³⁾, der sich der Mühe einer Nachprüfung der Hamburger'schen Versuche unterzog, war stets imstande, alles zugesetzte Alkali wiederzufinden. Worauf sich diese Differenz zwischen Hamburger's und Loewy's Resultaten zurückführen lässt, vermag Letzterer allerdings nicht anzugeben, jedoch wird seine Behauptung dadurch unterstützt, dass auch Jaquet⁴⁾ beim Zurücktitrieren immer das ganze hinzugefügte Alkali wieder fand.

1) Zuntz u. Geppert, ibidem. XLII, S. 233.

2) du Bois Reymonds Archiv Jahrgang 1892, S. 528f.

3) Loewy, l. c. S. 465f.

4) Jaquet: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXX, S. 311.

Jaquet, der nach der Zuntz'schen Methode arbeitete, — er verwendete $\frac{1}{10}$ Normal-Oxalsäure, von der Gaglio (Über die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im tierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. und Pharm. XXII, 235 ff.) nachgewiesen hat, dass sie durch Blut nicht zersetzt werde; auch benutzte er defibriniertes Rinderblut wegen der geringeren Schwankungen seiner Alkalescenz — ist übrigens der letzte, der es unternommen, H. Meyer zu widerlegen und dem titrimetrischen Verfahren allgemeine Geltung zu verschaffen. Ein Scheim von Berechtigung, meint Jaquet, sei den Erwägungen Meyer's nicht abzusprechen, doch wende er sich nach reiflicher Überlegung aller dafür und dagegen sprechenden Gründe der Titration zu. Er erklärt die von H. Meyer geäusserten Befürchtungen für übertrieben, weil er den enormen Unterschied der Avidität zwischen dem Alkali und den Titriersäuren einerseits und den anorganischen Stoffen andererseits zu wenig in Betracht zieht. Die möglicher Weise störenden Substanzen wirken nur mit einer sehr geringen chemischen Masse. Auch dürften wohl ihre Mengen bei dem gewöhnlich verwendeten Blute nur innerhalb enger Grenzen variiert haben und die Versuche zum mindesten unter einander vergleichbar sein. Auf die Vergleichbarkeit, auf einen relativ richtigen Massstab, kommt es aber bei allen derartigen Blutuntersuchungen hauptsächlich an. Da sich überhaupt, wie Jaquet sagt, kein wesentlicher Unterschied zwischen Titration, Aschenanalyse und Kohlensäurebestimmung herausstellte, so glaubt er zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass seinen Werten auch absolute Sicherheit zuzuerkennen sei. Ohne hier näher darauf eingehen zu wollen, wie es zu erklären sei, dass Zuntz bei seinen Arbeiten so sehr differente Werte mit den einzelnen Methoden erhielt, Jaquet dagegen durch Titration und Kohlensäurebestimmung ziemlich übereinstimmende, wollen wir uns nunmehr einer anderen Art der Bestimmung der Blutreaktion zuwenden, nämlich der Bestimmung der Acidität oder, wie Kraus sich ausdrückt, der Basencapazität des Blutes.

Die erste der beiden bisher zu diesem Zwecke angegebenen acidimetrischen Methoden ist von Maly¹⁾ ausgearbeitet worden.

1) l. c.

R. Maly kam auf Grund seiner schon mehrmals wiedergegebenen Überlegungen dazu, folgende Vorbedingungen für eine Titration, die absolute Werte liefern sollte, aufzustellen. Erstens darf bei der Titration nichts verloren gehen, und zweitens müssen alle jene Salze, welche im neutralen Zustande eine abnorme Farbenreaktion zeigen, eliminiert werden. Zu diesen abnorm auf Pigmente reagierenden Salzen gehören nach Maly ausser den Karbonaten auch die Phosphate.

Diesen beiden eben gestellten Anforderungen sucht er nun durch sein Titrationsverfahren gerecht zu werden, das er früher bereits zur alkalimetrischen Bestimmung der Phosphorsäure und der alkalischen Phosphate angegeben hatte.

Er fügt zunächst zu dem Blute eine verdünnte Lauge von bekanntem Gehalte hinzu, dass sie reichlich genügt, alle Phosphorsäure in neutrale Phosphate und alle vorhandene Kohlensäure in neutrale Karbonate überzuführen. Diese so gebildeten Phosphate und Karbonate können aus der Lösung durch das theoretisch neutrale und gegen Pigmente indifferente Baryumchlorid ausgefällt werden, das dazu am besten geeignet ist, weil Baryum keine basischen Salze gibt. Man hat nun nur noch nötig zu filtrieren und das Filtrat mit Säure zurückzutitrieren, was scharf gelingt, weil die Kohlensäure und Phosphorsäure entfernt und die vorher an sie gebunden gewesenen Basen jetzt als Chloride in Lösung sind. Titriert man nun das Filtrat, wie gesagt, mit Säure zurück, so braucht man stets weniger Säure, als das vorher zugesetzte Alkali erwarten lässt, mit anderen Worten, man findet, dass das Blut sauer reagiert. Es ist das nur eine Bestätigung der von Maly gemachten Annahme, dass das Blut, weil es seine Alkalescenz dem Dinatriumphosphat und Natriumbikarbonat, beides theoretisch sauren Salzen, verdanke, eigentlich auch als eine saure Flüssigkeit aufgefasst werden müsse.

Eine zweite und bis heute letzte Methode, die Acidität des Blutes zu bestimmen, ist von Kraus¹⁾ mitgeteilt worden.

Obgleich Kraus die Kohlensäurebestimmung als die exakteste aller Methoden an die Spitze stellt, verliebt er sich doch nicht, dass sie zwar eine hervorragende, vielleicht sogar die hervor-

1) l. c.

ragendste Funktion der Blutalkalescenz, die Bindung der Kohlensäure, beleuchtet, aber trotzdem einen nicht unbedeutenden Teil des Alkalies vernachlässigt, der nicht als Karbonat bzw. Phosphat im Blute vorhanden ist. Er arbeitete deswegen auch mit den beiden von ihm selbst angegebenen Methoden, der alkalimetrischen, die wir bereits kennen, und der acidimetrischen, um so genauen Aufschluss über die Grösse der alkalischen resp. sauren Reaktion der Blutflüssigkeit zu erhalten.

Wenn man die Basencapazität des Blutes bestimmen will, so muss nach Kraus vor allen Dingen erst denselben beiden Bedingungen, wie sie die alkalimetrische Methode stellt, genügt sein. Es muss nämlich einmal der Blutfarbstoff beseitigt werden, sodass farblose Filtrate zur Titration gelangen, und ferner darf durch den Zusatz einer Base, wie überhaupt durch die ganze Prozedur der Säure-Basisbestand des Blutes nicht im mindesten geändert werden. Weil nun aber die Entfernung des Hämoglobins eine Beseitigung des Bluteiweisses zur notwendigen Voraussetzung hat, so suchte er zunächst nach einer allen Anforderungen entsprechenden Enteiweissungsmethode. Mancherlei Arten derselben standen ihm hier zu Gebote, doch konnte bei der einen das Hämoglobin nicht vollständig entfernt werden, bei einer anderen wieder war die zweite der oben aufgestellten Bedingungen nicht erfüllt, eine dritte gestattete es nicht, wie Kraus es in Anlehnung an Maly wollte, Baryt als Fällungsmittel für die Phosphate und Karbonate anzuwenden u. s. w. Nach mancherlei Hin- und Herprobieren fand er schliesslich in einer alkoholischen Kaliumacetatlösung das geeignete Fällungsmittel für die Eiweisssubstanzen. Unter Anwendung dieser Lösung verfuhr er nun folgendermassen. Aus der A. carotis des Versuchstieres — auf den Menschen wandte Kraus sein Verfahren nicht an — wurden 10 ccm Blut in einen Kolben geleitet, der schon vorher mit 15 ccm der alkoholischen Kaliumacetatlösung beschickt und gewogen war. Nachdem auch die dem Tier entnommene Blutmenge gewogen war, wurde das Blut im Ganzen mit Wasser im Verhältnis 1:5 verdünnt und filtriert. Von dem Filtrat wurden 20 ccm abgemessen und die Phosphate und Karbonate und die übrigen hieher gehörigen Salze in dieser Probe durch eine bekannte Menge im Überschuss zugefügten Baryts in die unlöslichen Verbindungen, Baryumphosphat, Baryumcarbonat u. s. w.,

übergeführt. Kraus verwendete meistens $\frac{1}{10}$ Normal-Barytlösung und setzte immer 3 ccm derselben zu 20 ccm des Filtrats hinzu. Gewöhnlich entsteht nach dem Barytzusatz ein geringer Niederschlag, von dem man nach kurzem Stehen abfiltriert. Dann titriert man mit $\frac{1}{100}$ - oder $\frac{1}{10}$ Normal-Salzsäure das Filtrat. Da die konzentrierte Kaliumacetatlösung die Verwendung des Phenolphthaleins als Indikator beeinträchtigen würde, so ist die Probe stark mit Wasser zu verdünnen. Es ist zu beachten, dass ein kleiner Bruchteil Baryt durch die alkoholische Lösung, welche Kohlensäure absorbiert hält, in Anspruch genommen wird; den auf das Blut selbst zu beziehenden Barytverlust rechnet man für 100 ccm Blut in Grammen Natriumhydrat aus. Schliesslich wäre noch darauf Rücksicht zu nehmen, dass man den Zutritt von Luft zu den barythaltigen Flüssigkeiten unbedingt zu verhindern sucht. Kraus suchte dies durch mehrere, hier aber nicht näher zu besprechende Vorrichtungen zu erreichen, die jedoch das Arbeiten etwas erschweren. So geschieht beispielsweise das Messen der Proben und Flüssigkeiten, soweit es durch Pipetten besorgt werden muss, nicht durch Ansaugen mit dem Munde, sondern mit Hilfe Mariotte'scher Flaschen.

Der Erfinder dieses Verfahrens prüfte es selbst genau durch Kontrolversuche und fand nur ganz geringe Abweichungen bei den einzelnen Versuchen. Auch den Einwand, dass durch die doppelte Fällung der Eiweisskörper und des Hämoglobins einerseits und der Phosphate und Karbonate andererseits ein Fehler in das Experiment hineingelange, widerlegte er von vornherein. Einen anderen Einwurf gegen die Operationsweise könnte man aber machen, dass nämlich hierbei garnicht die Acidität des Gesamtblutes zur Geltung komme, da ja Hämoglobin und Eiweisssubstanzen, die man als sauer anzusehen sich gewöhnt hat, eliminiert werden. Für das Hämoglobin, meint Kraus, bestehe dieses Bedenken nicht; was aber das Eiweiss angehe, so glaubt er annehmen zu dürfen, dass dasselbe allerdings ein merklich basenbindendes Vermögen besitze, es aber unter gewöhnlichen Verhältnissen im Blute beim Kohlensäure-Wechsel nicht wirklich äussere.

Im Gegensatz zu Maly und Kraus, welche die Acidität des gesammten Blutes zu bestimmen suchen, gibt Drouin ein Verfahren zur Ermittlung der Basenkapazität des Serums an,

auf das wir hier nur anhangsweise zu sprechen kommen. In ein kleines Probiergläschen bringt er rasch nach einander c. $\frac{1}{2}$ ccm Serum, 2 ccm einer Natronlauge, die im Liter 1,25 g Natriumhydrat enthält, und 2 Tropfen einer gesättigten Chlorbaryumlösung. Dann verschliesst er das Röhrchen, schüttelt den Inhalt kräftig durcheinander und lässt das Ganze 24 Stunden im Kühlapparat stehen. Nach Verlauf dieser Zeit sind alle Phosphate und Karbonate, die sich im Serum befanden, gefällt „à l'état de de sels de baryte tribasiques et il ne reste plus à l'état libre que l'excès de NaOH qui n'a pas été neutralisé par les molécules acides du serum.“

Nun wirft er die Mischung von Serum, Natriumhydrat und wässriger Bayumchloridlösung auf das Filter und titriert dann 1,5 ccm des Filtrats unter Verwendung von Phenolphthalein mit Schwefelsäure. In ganz der gleichen Weise behandelt er nun ein Gemisch, das an Stelle des Serums $\frac{1}{2}$ ccm destillierten Wassers enthält, sonst aber dieselbe Zusammensetzung hat. „Le mélange exempt de serum“, sagt Drouin am Ende der Besprechung seiner Methode, „accuse une alcalinité plus forte que celle du mélange qui en contient: la différence exprime l'acidité de $\frac{1}{2}$ ccm de serum. Le chiffre de cette acidité peut être exprimé en H_2SO_4 ou en NaOH.“ Da er aber statt des gesammten Filtrats nur 1,5 ccm titriert, so muss er noch eine Umrechnung vornehmen, um die Acidität von $\frac{1}{2}$ ccm Serum angeben zu können.

Mit der Besprechung von 'Drouin's acidimetrischem Verfahren sind wir nun endlich am Ende unserer geschichtlichen Übersicht der zahlreichen zur Reaktionsbestimmung des Blutes angegebenen Methoden angelangt. Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die lange Reihe dieser Methoden, so kommen wir notgedrungen zu dem nicht gerade sehr erfreulichen Resultat, dass eigentlich keine einzige allen an sie gestellten Anforderungen ganz genügt, dass man mithin von keinem Verfahren mit voller Sicherheit sagen kann, es gebe vollkommen richtige absolut zuverlässige Resultate. Es ist nun wohl kaum zweifelhaft, dass die Ungleichheit der auf den verschiedensten Wegen gefundenen Werte zum grössten Teil auf dem Mangel klarer theoretischer Grundlagen beruht, wie sie zur Alkalimetrie des Blutes unumgänglich nötig wären. Das Blut stellt nach Maly's Unter-

suchungen ein Basen-Säuregemenge dar, in dem die Basen in höchst komplizierter Weise an einander und andere Körper gebunden sind, ohne dass wir ihre Verteilung und gegenseitige Bindung bis jetzt irgendwie genau zu übersehen vermöchten. Daher ist es auch wohl zu verstehen, wenn man heute in der Erkenntnis der chemischen Zusammensetzung des Blutes noch nicht weiter fortgeschritten ist, obwohl man auf allen möglichen Wegen hinter das Rätsel dieser Verhältnisse zu kommen trachtete. Uns speziell interessieren hier nur noch die Versuche, die man machte, um über das Verhalten des Blutes Säuren und Alkalien gegenüber etwas Näheres zu erfahren, und so wollen wir uns noch in Kürze diesen zuwenden.

Wir werden hierbei zum grössten Teil uns mit Autoren beschäftigen müssen, welche wir früher schon als Erfinder neuer alkalimetrischer Methoden kennen gelernt haben.

So hat Lassar, was für die Blutlehre von Wichtigkeit ist, mit Sicherheit nachgewiesen, dass bei verschiedenen Tierarten, z. B. Hunden, Kaninchen, Katzen, Schafen, durch Einführung verdünnter Mineralsäuren in den Verdauungstraktus die Alkalescenz des Blutes herabgesetzt wird.

Weiterhin hat Walter durch alkalimetrische Blutuntersuchungen eine alkaliertziehende Wirkung eingeführter Säuren konstatiert. Um die Aufgabe, die er sich gestellt hatte, zu lösen, nämlich die Wirkung von Säuren auf den tierischen Organismus aufzuklären, sah er vor allen Dingen zu, ob und inwieweit das im Blute vorhandene Alkali durch die eingeführte Säure neutralisiert werde, da ja der gesamte Organismus seinen Bedarf an Alkalien aus dem Blute deckt. Die Resultate, zu denen er auf Grund seiner Gasanalysen kam, sind folgende: Die Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes und proportional mit diesem auch des Alkaligehaltes tritt in allen Versuchen auf das Deutlichste hervor und geht in vier Versuchen so weit, dass nur noch ein ganz geringer Rest von Kohlensäure sich vorfindet, der innerhalb der engen Grenzen von 2,07—2,93 Volumprozenten schwankt. Eine weitere Abnahme kann nicht mehr stattfinden, weil schon bei diesem Gehalt der Tod eintritt.

Auch die Einwirkung von Phosphor auf den Organismus führt, wie es die Arbeiten H. Meyer's zeigen, zu einer Alkalescenzabnahme infolge einer im Körper vor sich gehenden, aus dem Stoffwechsel resultierenden Säurebildung. Da man ferner in der Muskelarbeit einen Anlass zur Säurebildung erkannt hatte, so lag die Vermutung nahe, dass eine ähnliche Wirkung wie der künstlich eingeführten und der nach Phosphoreinfuhr im Körper entstandenen Säure auch der im Organismus selbst durch Muskelkontraktionen gebildeten Säure zukomme. Und in der That haben die Arbeiten Burckhardt's¹), Minkowski's²), Zuntz' und Geppert's³), Peijper's⁴) u. A. — auch Drouin beschäftigte sich mit dieser Frage — bewiesen, dass die Blutalkalescenz durch Muskelarbeit herabgesetzt wird.

Aus der Zahl der Forscher, welche durch Untersuchung des Blutes bei Krankheiten und bei künstlich herbeigeführten abnormen Zuständen einen Einblick in die komplizierte Zusammensetzung der Blutflüssigkeit zu gewinnen bestrebt waren, seien noch Swiatecki und Freudberg genannt, deren Arbeiten wir kurz in ihren Ergebnissen mitteilen wollen.

Von mehreren Seiten war bereits auf eine Verminderung der Blutalkalescenz bei verschiedenen Krankheiten aufmerksam gemacht worden. Besonders auffallend war die Abnahme des Alkali gehaltes bei der Cholera, wo sie im algiden Stadium sogar so bedeutend sein soll, dass das Blut manchmal blaues Lakmuspapier rot färben kann. (Vergl. Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1883, p. 565 ff. — Soc. de Biol. 17. nov. et 29. déc. 1883. — Cantani, Centralblatt f. d. med. Wissenschaften 1884, S. 785—786. — Swiatecki, Zeitschr. für physiol. Chemie XV, S. 49 ff.)

Swiatecki unternahm es nun durch eine Reihe von Versuchen festzustellen, welche Veränderungen die Alkalescenz des Blutes erleide, wenn man es durch grosse Glaubersalzdosen verdichte, um so der Frage näher zu treten, ob auch in dieser

1) l. c.

2) Minkowski: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. XIX, S. 209. 1885.

3) l. c.

4) l. c.

Hinsicht eine Ähnlichkeit zwischen der Obligaemia *secca* und der durch Cholera sich entwickelnden Oligoæmie existiere. Das Résumé, zu dem er gelangt, fast er in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Alkalescenz des Blutes steigt bei einer Verdichtung mittelst grosser Glaubersalzgaben.

2. Diese Erscheinung kann durch eine grössere Transsudation von Säuren als von Alkalien aus dem Blute in den Darmtraktus erklärt werden, in Übereinstimmung mit den Gesetzen der Osmose.

3. Der Versuch, die Blutalkalescenzsteigerung bei Gebrauch von Mineralwässern ausschliesslich durch Übergang von basischen Salzen aus dem Darm ins Blut zu erklären, ist nicht befriedigend.

Es stimmen also, wie wir sehen, die Resultate Swiatecki's mit den bei Cholera gemachten Beobachtungen nicht überein, da er statt einer Verminderung eine Steigerung des Alkaligehaltes fand.

Eine Beeinflussung der Blutalkalescenz sehen wir auch in den Versuchen A. Freudberg's „Über den Einfluss von Säuren und Alkalien auf die Alkalescenz des menschlichen Blutes“ deutlich ausgeprägt. Wir geben auch dessen Resultat nur in einem kurzen Auszuge wieder. Er fand, dass die Alkalescenz durch 4—8 g Salzsäure *pro die* nicht verändert werde; bei Einführung von 10—30 g Milchsäure aber sank sie bedeutend, nämlich um $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$; durch 5—10 g Acid. tartaric. wurde sie um $\frac{1}{6}$ herabgedrückt und durch 5—15 g Natr. bicarbonic. *pro die* nahm sie in drei Fällen um $\frac{1}{14}$ zu, in zwei anderen Fällen dagegen gar nicht.

Eine nach dem Erscheinen von Freudberg's Aufsatz publizierte Arbeit Hamburger's, welche von dem Einfluss von Säuren und Alkalien auf defibriniertes Blut handelt, kommt für uns hier nicht in Betracht, da in ihr eine Einwirkung der Alkalien bezw. Säuren auf die Reaktion des Blutes nicht berücksichtigt wird.

Am Schlusse unserer Darlegung der Geschichte der Hämalkalimetrie angelangt, müssen wir uns gestehen, dass es überaus schwer ist, das Rätsel, das uns das Blut vermöge der ihm

innwohnenden chemischen Eigenschaften aufgibt, zu lösen, wir werden uns zugleich aber auch sagen, dass die Schwierigkeiten der Blutanalyse nicht durch die differenten wasserlöslichen Salze, die Alkaliphosphate und -karbonate, auf die man schlechthin die Blutalkalescenz zurückzuführen pflegt, bedingt sein können. Diese Schwierigkeiten sind vielmehr in den so kompliziert konstituierten und in ihrem Verhalten gegen chemische Agentien so wenig bekannten Eiweisskörpern des Blutes zu suchen. Zu dieser Erkenntnis waren, wie wir gesehen haben, allerdings schon die ersten Untersucher der Blutalkalescenz gelangt, aber erst Loewy hat durch seine Titration lackfarbenen und deckfarbenen Blutes, sowie des Serums und des Körperchenbreies evident bewiesen, dass es einzig und allein das Eiweiss ist, welches die Schuld an allen Differenzen trägt.



ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1895-1897

Band/Volume: [28](#)

Autor(en)/Author(s): Glatzel F.

Artikel/Article: [Zur Geschichte der Blutalkalimetrie. 82-124](#)