

# ÜBER DIE PRIMÄRE AZIDITÄT DER MAGENSÄURE

von

ERICH HEINZ\*

*"Department of Physiology" der Universität Liverpool (England)*

Nach der PAWLOW-HEIDENHAIN'schen Theorie sondern die Belegzellen der Magenschleimhaut während der Sekretionsphase eine Salzsäurelösung konstanter Azidität ab. Diese Azidität, meist Primäre Azidität genannt, wurde durch Extrapolation auf etwa 158 mVal pro Liter geschätzt, sie ist also annähernd blutisotonisch. Die Aziditätsschwankungen, die im ausgeheberten Magensaft auftreten, beruhen demnach auf sekundären Beimengungen anderer, nicht azider Magensekrete, welche die Primäre Azidität mehr oder weniger verdünnen, puffern oder neutralisieren.

In letzter Zeit haben LINDE, TEORELL UND ÖBRINK<sup>1</sup> diese Theorie mit verbesserter Methodik überprüft. Zu ihrer Überraschung fanden sie, dass die Primäre Azidität weder konstant noch blutisotonisch war. Ihre Werte bewegten sich zwischen 170 und 350 mVal/L und zeigten dabei eine eindeutig inverse Beziehung zur Sekretionsgeschwindigkeit. So fanden sich die höchsten Aziditäten bei den niedrigsten Sekretionszahlen und umgekehrt. Aus zahlreichen experimentellen Daten ermittelten die Autoren empirisch die Funktion:

$$PA = PA_{\infty} + (PA_0 - PA_{\infty}) e^{-cq} \quad (1)$$

welche die erwähnte Beziehung mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.964 befriedigte.  $PA$  bedeutet die Primäre Azidität,  $q$  die Sekretionsgeschwindigkeit.  $PA_{\infty}$ ,  $PA_0$  und  $c$  sind Konstanten, von denen die beiden erstgenannten jene  $PA$ -Werte darstellen, die sich durch Extrapolation für  $q = 0$  bzw. für  $q = \infty$  ergeben.

## I

Die Skepsis, mit der diese Befunde — u.a. von den Autoren selbst — aufgenommen wurden, veranlasste uns, dieselben zu reproduzieren und nach weiteren Möglichkeiten ihrer Interpretation zu suchen.

### Methodik

In unseren ersten Experimenten an Katzen lehnten wir uns weitgehend an die von den genannten Autoren<sup>1</sup> beschriebene Methode an. Die wesentlichen Einzelheiten seien kurz aufgezählt:

Der Magen einer dezerebrierten Katze wurde an Kardial und Pylorus abgebunden, mit einer Fistel versehen und reponiert. Nach Auslösung der Säuresekretion durch einmalige oder unterbrochene subkutane Injektion von insgesamt 1 mg Histamin wurde der Magen mit einer 0.2 molaren Glykokoll-Lösung gefüllt. In Abständen von 15 Minuten wurde der Magen völlig entleert und mit

\* Adresse: Neue Universität, Kiel (Deutschland)

einer neuen Füllung versehen. Dies wurde fortgesetzt, bis die Sekretionsphase annähernd abgeklungen war. Die dem Magen entnommenen Proben wurden auf Volumenzunahme in einem Messzylinder gemessen. Ausserdem wurde die Azidität durch elektrometrische Titration und die Glykokollkonzentration durch Formoltitration nach SOERENSEN bestimmt. Aus dem Verhältnis der Glykokollkonzentrationen vor und nach der Magenfüllung errechnete sich die Volumenzunahme nach der Formel:

$$\Delta V = \left( \frac{b}{s} - 1 \right) V \quad (2)$$

$\Delta V$  ist die Volumenzunahme,  $b$  das Ergebnis der Formoltitration vor der Magenfüllung,  $s$  dasselbe nach der Entnahme,  $V$  das in den Magen gefüllte Flüssigkeitsvolumen.

Das Glykokoll ist nach TEORELL<sup>3</sup> zur indirekten Volumenbestimmung geeignet, da es vom Magen in der kurzen Zeit praktisch nicht resorbiert wird. Ausserdem hält es durch Bindung von H-Ionen deren Konzentration innerhalb der Grenzen, in denen eine nennenswerte Diffusion von H-Ionen in die Magenschleimhaut noch nicht messbar in Erscheinung tritt (TURNER<sup>8</sup>).

Indem man  $\Delta V$  gleich dem in dem betreffenden Zeitraum abgesonderten Sekretionsvolumen setzte, konnte man die jeweilige Primäre Azidität nach der Formel:

$$PA = \frac{a(V + \Delta V)}{\Delta V} \quad (3)$$

errechnen.  $a$  ist die in der Probe durch Titration ermittelte Säurekonzentration.

Der Gesamt-Chloridgehalt der Probe wurde nach VOLHARD bestimmt. Aus diesem ergab sich nach Subtraktion der titrierten Säure ( $a$ ) der Gehalt an Neutral-Chlorid.

Aus dem Neutral-Cl erhält man durch Multiplikation mit dem Volumen die absolute Menge an Neutral-Cl, die während der 15 Min. im Magen in die Glykokoll-Lösung hineindiffundiert ist, nach der Formel:

$$m_{N,Cl} = \frac{V + \Delta V}{1000} [N.Cl]. \quad (4)$$

$m_{N,Cl}$  ist die im Volumen ( $V + \Delta V$ ) enthaltene Gesamtmenge an Neutral-Cl.  $[N.Cl]$  ist die Konzentration an Neutral-Cl pro Liter Lösung.

Die *Ergebnisse* sind in Fig. 1 dargestellt. Sie bestätigen eindeutig die Befunde von LINDE, TEORELL UND ÖBRINK.

Es muss einschränkend hinzugefügt werden, dass die besagte Beziehung zwischen  $PA$  und Sekretionsgeschwindigkeit sich nur in denjenigen Proben zeigte, die während und nach dem Sekretionsmaximum entnommen wurden. Die Gesetzmässigkeit hat anscheinend den Zustand voll entfalteter Sekretionstätigkeit der Belegzellen zur Voraussetzung.

## II

Falls die Ergebnisse auf einer Täuschung beruhen, so muss, wie von den oben genannten Autoren bereits erörtert wurde, entweder die Säurekonzentration ( $a$ ) zu gross oder die Volumenzunahme ( $\Delta V$ ) zu klein ermittelt worden sein. Fehlerquellen der ersten Art konnten wir weitgehend ausschliessen. Eine zu geringe Volumenzunahme kann auf verschiedene Weise vorgetäuscht sein, z.B. durch Sekretion irgendwelcher formoltitrabler Substanzen, welche die indirekt bestimmte Glykokoll-Konzentration scheinbar erhöhen. Dagegen spricht die Tatsache, dass die direkt gemessenen  $\Delta V$ -Werte, obwohl sie stärker streuten als die indirekt bestimmten, in der gleichen

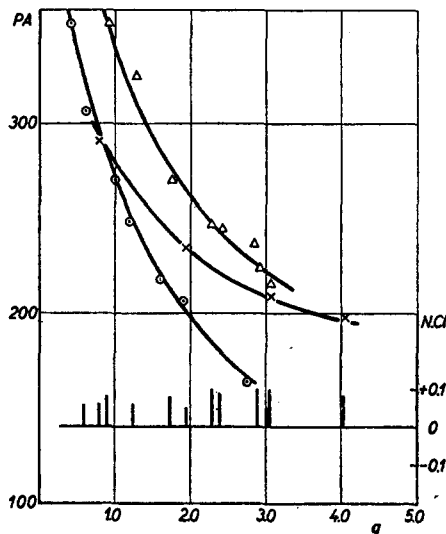


Fig. 1. Drei Experimente mit 0.2 m Glykokoll-Lösung

Abszisse: Sekretionsgeschwindigkeit in ml/15 Min.

Ordinate: links: Primäre Azidität in mVal/l

rechts: ausgeschiedene Menge Neutral-Chlorid in mMol/15Min.

Größenordnung lagen wie diese und ausserdem den charakteristischen  $PA$ -Anstieg ergaben. Bei Füllung des Magens mit glykokollfreien Lösungen ermittelten wir nach 15 Minuten in der Tat regelmässig formeltritable Substanzen im Werte von 0.03–0.05 mVal/l. Doch lässt sich leicht nachrechnen, dass diese zur Erklärung des gesamten  $PA$ -Anstiegs nicht annähernd ausreichen.

Auch Wasserresorption im Magen kann, sofern die resorbierte Menge grösser ist als das gleichzeitig abgesonderte Volumen nichtazider Sekrete, erhöhte  $PA$ -Werte vortäuschen. Diese Differenz zwischen Resorption und nicht-azider Sekretion müsste im Durchschnitt 0.5–1.0 ml in 15 Min. betragen, wenn sie die beobachteten  $PA$ -Werte und deren charakteristische Abhängigkeit von der Sekretionsgeschwindigkeit erklären soll. Dass die Magenschleimhaut Wasser in nennenswerten Mengen hindurchlässt wurde von HUNT<sup>4</sup> und COPE<sup>5</sup> gezeigt.

Eine derartige Fehlerquelle schien durch unsere bisherigen Experimente nicht mit Sicherheit ausgeschlossen zu sein, zumal die angewendeten Glykokoll-Lösungen mit 0.2 M/l stark hypotonisch waren. Das dadurch gesetzte osmotische Gefälle zwischen Mageninhalt und Umgebung wurde, wie wir kryoskopisch feststellten, durch die in die Lösung hineindiffundierenden körpereigenen Ionen in der kurzen Zeit von 15 Minuten bei weitem nicht ausgeglichen. Ausserdem wirkt im Falle isotonischer HCl-Sekretion diese wie eine weitere Verdünnung, da die H-Ionen durch Bindung an das Glykokoll osmotisch unwirksam werden.

Es wurde eine Anzahl Experimente der in Abschnitt I geschilderten Art, jedoch ohne gleichzeitige Auslösung der HCl-Sekretion ausgeführt. In keiner einzigen der etwa

30 Einzelproben wurde eine negative Flüssigkeitsbilanz gefunden, obwohl in den meisten Proben nicht die Spur einer HCl-Sekretion nachzuweisen war. Dies spricht gegen die Möglichkeit einer wirksamen Wasserresorption.

In weiteren Experimenten stimulierten wir wiederum die HCl-Sekretion, füllten den Magen aber mit isotonischen und leicht hypertonischen Lösungen, die ausser 0.1 M/l Glykokoll noch 0.11 und 0.12 M/l NaCl enthielten. In diesen Lösungen hatten wir den Gehalt an Neutral-Cl möglichst weitgehend demjenigen der Körperflüssigkeiten angepasst, um Cl-Bewegungen zwischen Mageninhalt und Umgebung zu reduzieren. Durch regelmässige kryoskopische Kontrolle stellten wir fest, dass der osmotische Druck dieser Lösungen sich während der Verweildauer im Magen nicht oder nicht nennenswert änderte.

Die Ergebnisse dieser Experimente sind auf Fig. 2 dargestellt. Sie zeigen, dass Ausschaltung oder gar Umkehr des osmotischen Gefälles den charakteristischen Anstieg der  $PA$ -Werte nicht zu verhindern vermag. Eine osmotische Wasserresorption kommt demnach als Fehlerquelle nicht in Frage.

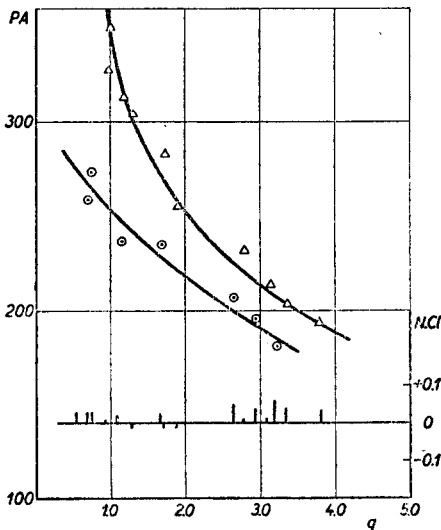


Fig. 2. Zwei Experimente mit isotonischer (—○—○—) und hypertonischer (—Δ—Δ—) Glykokoll-NaCl-Lösung

Abszisse: Sekretionsgeschwindigkeit in ml/15 Min.

Ordinate: links: Primäre Azidität in mVal/l  
rechts: ausgeschiedene Menge Neutral-Chlorid in mMol/15 Min.

Eine kolloid-osmotische Resorption, bei der nicht reines Wasser sondern etwa physiologische NaCl-Lösung aus dem Magen verschwindet, ist hier unwahrscheinlich, da dem kolloidosmotischen Druck des Blutes der wesentlich höhere Druck des nicht resorbierbaren Glykokolls entgegenwirkt. Dieser muss wirksam werden, sobald nennenswerte Mengen an NaCl-Lösung den Mageninhalt verlassen. Eine derartige Resorption können wir aus unseren Befunden ausserdem mit ziemlicher Sicherheit ausschliessen. Die absolute Menge an Neutral-Chlorid hätte um die Menge, die gemeinsam mit dem Wasser resorbiert worden wäre, vermindert sein müssen. Statt dessen war, wie der untere Teil von Fig. 2 zeigt, das Neutral-Chlorid in fast allen Proben um 0.02–0.03 mVal vermehrt.

## III

Obwohl nach den bisherigen Befunden die Steigerung der *PA*-Werte nicht auf einen Versuchsfehler zurückgeführt werden kann, besteht einstweilen kein Zwang zu der Schlussfolgerung, dass tatsächlich eine derart hochkonzentrierte HCl-Lösung abgesondert wird. Wir möchten an dieser Stelle einen Mechanismus erörtern, der die Beobachtungen ohne eine derartige Annahme zwanglos erklärt. Bereits LINDE, TEORELL UND ÖBRINK<sup>1</sup> wiesen am Schluss ihrer Abhandlung u.a. auf die Möglichkeit hin, dass neben der sezernierten, evtl. isotonischen HCl noch eine zusätzliche HCl-Menge durch Diffusion in den Mageninhalt gelangt. Wir haben diesen Gedanken weiter verfolgt und versucht, die darauf aufgebauten Vorstellungen zu präzisieren und auf ihre Stichhaltigkeit zu untersuchen.

Gesetzt den Fall, dass die Belegzellen primär eine isotonische HCl-Lösung absondern, so wird diese, nachdem sie die Drüsenschläuche verlassen hat, recht bald durch die Glykokoll-Lösung verdünnt und gepuffert werden. Auf diese Weise wird für die H-Ionen ein Konzentrationsgefälle errichtet, welches zu Diffusionsvorgängen Anlass geben muss. Da nun die diffundierenden Ionen aus der gleichen Quelle stammen und den gleichen Weg benutzen wie die mit dem Sekretstrom beförderten Ionen, ist es im Grunde sinnlos, zwischen beiden zu unterscheiden. Man wird zweckmässig Ionen und Wasser gesondert betrachten und sich vorstellen, dass in unserem Falle die Ionen relativ schneller fortbewegt werden als die entsprechende Wassermenge. Dies ist verständlich, da das Wasser nur vom hydrostatischen Sekretionsdruck, die Ionen der HCl aber ausser von diesem noch vom Konzentrationsgefälle getrieben werden. Das thermodynamische Potentialgefälle ist also für die HCl grösser als für das Wasser.

Wir haben diesen Mechanismus an einem Diffusionsmodell zu verwirklichen versucht. Wir verwendeten zwei Kammern, die durch eine Kollodiummembran getrennt waren (Fig. 3).

Während des Versuchs wurde durch Kammer I eine 0.1 *n* HCl-Lösung unter Druck hindurchgeführt. Die angrenzende Kammer II war vorher mit einem bestimmten Volumen einer isoosmotischen Eiweiss-NaCl-Lösung gefüllt worden. Das Eiweiss wurde

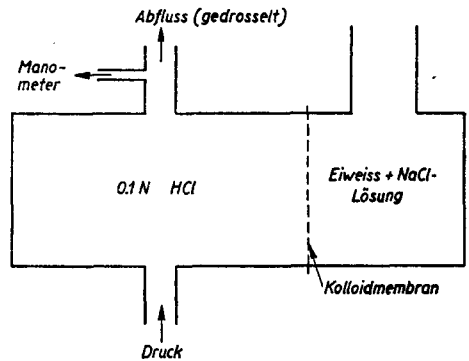


Fig. 3. Modell für Filtrationsversuche

anstelle des Glykokolls verwendet, um die puffernde Wirkung auf die Kammer II zu beschränken, denn das Glykokoll würde durch die Membran hindurch in die Kammer I hinüberdiffundieren.

Durch Veränderung des hydrostatischen Druckes in Kammer I liessen sich durch die Membran hindurch verschiedene Mengen HCl-Lösung in der Zeiteinheit in Kammer II hineinpressen. Auf diese Weise konnte man die verschiedenen Geschwindigkeiten der HCl-Sekretion des Magens nachahmen, wobei Kammer II dem Magenlumen und die Kollodiummembran der sezernierenden Schleimhaut entsprach. Um die Vermischung der filtrierten HCl mit der Lösung in Kammer II zu beschleunigen, was *in vivo* offenbar durch die respiratorischen Bewegungen des Magens besorgt wird, haben wir den Inhalt der Kammer II während des Filtrationsvorganges dauernd in Bewegung gehalten. Wie bei den Magenexperimenten wurde die Füllung der Kammer II in viertelstündlichen Abständen erneuert und auf Volumenzunahme und HCl-Gehalt untersucht.

Da die HCl-Lösung der Kammer I sich ständig erneuerte, musste zwischen den beiden Kammern durch die Membran hindurch ein Konzentrationsgefälle für H-Ionen bestehen. Es war zu erwarten, dass ausser der filtrierten HCl-Menge gleichzeitig eine zusätzliche Menge hinüberdiffundierte. Bei Anwendung der Formel (3) mussten sich also  $PA$ -Werte für das filtrierte Volumen errechnen, die entsprechend grösser waren als die HCl-Konzentration in Kammer I. Dies fanden wir in den 6 Versuchsserien, die wir mit unserem Modell durchführten, ausnahmslos bestätigt. Die Befunde der letzten 4 Versuchsserien sind in Fig. 4 eingezeichnet. Die  $PA$ -Werte sind beträchtlich erhöht und steigen mit abnehmender Filtrationsgeschwindigkeit stark an.

Die Kurve ist denjenigen der Magensekretionsversuche sehr ähnlich. Sie gehorcht annähernd der Funktion

$$PA = A + \frac{1000 B}{q_F} \quad (5)$$

$A$  ist die Konzentration der HCl-Lösung in Kammer I,  $B$  ist die Diffusionsgeschwindigkeit d.h. die Menge an H-Ionen, die in der Zeit von 15 Min. von I nach II diffundiert ist,  $q_F$  ist die Filtrationsgeschwindigkeit, auf den gleichen Zeitraum bezogen.  $B$  ist, zumindest im mittleren Teil der Kurve, annähernd konstant. Demnach ist die Diffusionsgeschwindigkeit in gewissen Grenzen unabhängig von der Filtrationsgeschwindigkeit.

Die Modellversuche zeigen, dass der angenommene Mechanismus grundsätzlich möglich ist.

#### IV

Die Übertragung des am Modell demonstrierten Mechanismus auf den sezernierenden Magen setzt voraus, dass für die H-Ionen ständig ein ausreichendes Konzentrationsgefälle zwischen dem Ort ihrer Bildung und der angrenzenden Glykokoll-Lösung besteht. Dies hängt zunächst davon ab, ob die Belegzellen in der Lage sind, in ihrer unmittelbaren Umgebung die abdiffundierenden Ionen ständig durch Neubildung zu ergänzen, sodass dort eine bestimmte H-Ionen-Konzentration aufrechterhalten bleibt. An dieser Fähig-

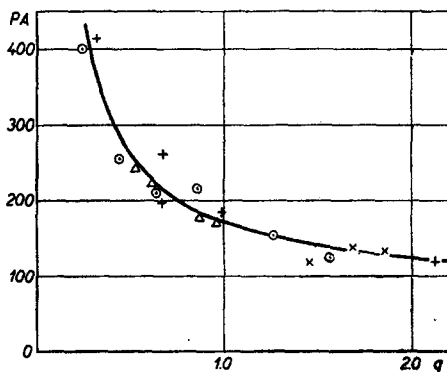


Fig. 4. Ergebnisse der Filtrationsversuche mit 0.1  $\%$  HCl. Abszisse: Filtrationsgeschwindigkeit in ml/15 Min. Ordinate: errechnete Azidität des filtrierten Volumens

keit der Belegzellen ist nach den bisherigen Befunden nicht zu zweifeln. Das Diffusionsgefälle hängt ferner davon ab, wie weit das Glykokoll in den Magenrübchen entgegen dem Sekretionsstrom an die Stätten der H-Ionen-Entstehung herandiffundieren kann. Hierüber soll eine kurze Übersichtsrechnung anhand der verfügbaren anatomischen Daten Auskunft geben, bei der die Geschwindigkeit des Diffusionsstroms und die der Glykokolldiffusion miteinander in Beziehung gebracht werden.

Die Magenrübchen, in denen sich diese Diffusionsvorgänge abspielen haben etwa die in Fig. 5 schematisch vereinfachte Gestalt.

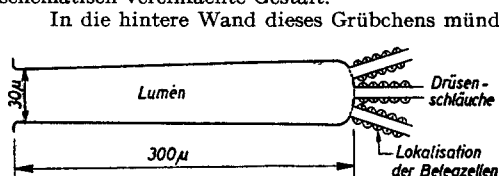


Fig. 5. Schematische Darstellung eines Magenrübchens

In die hintere Wand dieses Rübchens münden beim Säugetier etwa 3–5 Drüsen-schläuche, in deren Halspartie sich die Belegzellen befinden. Im Magenfundus einer normalen, ausgewachsenen, mittelgrossen Katze zählten wir insgesamt etwa 2,300,000 Rübchen\*. Das Lumen dieser Rübchen hat nach eigener Schätzung im Mittel einen Durchmesser von etwa  $3 \cdot 10^{-3}$  cm. Die Tiefe der Rübchen schwankt nach verschiedenen Literaturangaben um einen Mittelwert von  $30 \cdot 10^{-3}$  cm. Wenn wir der Einfachheit halber die Rübchen als einseitig geschlossene Hohlzylinder betrachten, so errechnet sich die Gesamt-Querschnittsfläche aller Fundusrübchen zu etwa 16 cm<sup>2</sup>.

Bei unseren Katzenexperimenten beträgt demnach die mittlere Geschwindigkeit des Sekretionsstroms ( $v$ ) in den Rübchen:

$$v = \frac{q}{16 \cdot 15 \cdot 60} \text{ cm/sek} \quad (6)$$

$q$  ist die Sekretionsgeschwindigkeit in ml/15 Min.

Bei den höchsten von uns beobachteten Sekretionsgeschwindigkeiten, nämlich bei  $q = 4.5$  ml/15 Min., benötigt das Rübchen etwa  $1 \frac{1}{2}$  Minute, um seinen Inhalt einmal zu erneuern.

Für die Diffusion von gelösten Substanzen in einen einseitig geschlossenen Hohlzylinder gilt nach DOBROWSKY<sup>6</sup> die Gleichung:

$$\frac{c}{c_0} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{2n+1} e^{-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D t}{4 l^2}} \cdot \sin (2n+1) \frac{\pi x}{2l} \quad (7)$$

$x$  = Abstand vom Zylindereingang

$t$  = Zeit, vom Diffusionsbeginn an gerechnet

$c$  = Konzentration bei  $x$  zur Zeit  $t$

$c_0$  = (konstante) Konzentration am Zylindereingang

$l$  = Tiefe des Zylinders

$D$  = Diffusionskoeffizient

$n$  = laufende Nummer des Reihengliedes von 0 —  $\infty$

Die Glykokollkonzentration am Rübcheneingang kann als konstant betrachtet werden.

Nach der Formel (7) muss die Glykokollkonzentration an der hinteren Rübchenwand, wenn wir die Diffusionskonstante des Glykokolls annähernd gleich  $10^{-5}$  cm<sup>2</sup>sec<sup>-1</sup> setzen, bei ruhender Flüssigkeit bereits nach 2 Minuten mehr als 90% der Konzentration am Drüseneingang ( $c_0$ ) betragen. Indessen wird dieser Diffusionsvorgang durch den entgegengesetzt gerichteten Konvektionsstrom verlangsamt, und durch die Bindung der entgegenkommenden H-Ionen beschleunigt werden. Der Gesamteffekt dieser drei

\* Bei der Auszählung half mir Herr Prof. R. ORTMANN vom Anatomischen Institut Kiel.

Faktoren lässt sich unter vereinfachenden Annahmen überschlagsmässig, wie folgt ermitteln:

Vermutlich werden die im Grübchen sich abspielenden Diffusions- und Bindungsvorgänge bereits nach kurzer Zeit in einen stationären Zustand übergehen, in welchem sich weder das Konzentrationsgefälle des Glykokolls noch das der H-Ionen wesentlich verändern. Dies ist dann der Fall, wenn die Glykokollmoleküle und H-Ionen, die in entgegengesetzter Richtung auf einander zukommen, einander gerade äquivalent sind. In einer bestimmten Tiefe ( $h$ ) des Grübchens müssen die Konzentrationen des Glykokolls und der H-Ionen einander gleich sein, nämlich dort, wo die Diffusionsgradienten beider Substanzen sich schneiden. Diese Konzentration folgt aus dem Massenwirkungsgesetz

$$[H^+] \cdot [Glyk^\pm] = k [H Glyk^+] \quad (8)$$

Da die Konzentration der links stehenden Komponenten an dieser Stelle sehr klein gegenüber den Ausgangskonzentrationen im Grübcheneingang, bzw. in der Umgebung der Belegzellen ist, begehen wir für Ermittlung von Diffusionsgradienten keinen wesentlichen Fehler, wenn wir die Konzentrationen am Gradientenschnittpunkt gleich 0 setzen. Wir nehmen gleichsam an, dass H-Ionen und Glykokoll, wo immer sie zusammentreffen, einander quantitativ binden. Zwischen Grübcheneingang und dem erwähnten Gradientenschnittpunkt, der bei der Entfernung  $h$  vom Grübcheneingang liegen mag, gilt für das Glykokoll bei Diffusion gegen einen Konvektionsstrom von der Geschwindigkeit  $v$  die Konzentrationskurve von JACOBS<sup>7</sup>

$$c = \frac{c_0}{1 - e^{-\frac{vh}{D}}} \cdot \left( e^{-\frac{vx}{D}} - e^{-\frac{vh}{D}} \right). \quad (9)$$

$x$  ist der Abstand vom Grübcheneingang in cm, die übrigen Symbole haben die gleiche Bedeutung wie bisher. Die Glykokollmenge, die pro Zeiteinheit in dem bei  $h$  gelegenen Grübchenquerschnitt verschwindet ist proportional dem dort bestehenden Diffusionsgradienten  $\left(\frac{dc}{dx}\right)_{x=h}$ . Sie beträgt nach Formel (9) also

$$\left(\frac{dm}{dt} gl\right)_{x=h} = - \frac{v \cdot c_0 \cdot e^{-\frac{vh}{D}}}{1 - e^{-\frac{vh}{D}}} F \quad (10)$$

$dm$  ist das Differential der Glykokollmenge.  $F$  = Diffusionsquerschnitt. Die in der gleichen Zeiteinheit an der gleichen Stelle ankommende H-Ionenmenge ergibt sich aus dem experimentell gefundenen  $PA$ -Wert bei der betreffenden Sekretionsgeschwindigkeit und beträgt

$$\frac{dm_H}{dt} = v \cdot PA \cdot F \quad (11)$$

Da sich beide Quantitäten an dieser Stelle gerade gegenseitig binden, kann man sie einander mengenmässig gleich setzen und den Wert  $h$  errechnen:

$$h = \frac{D}{v} \cdot \ln \frac{c_0 + PA}{PA} \quad (12)$$

Demnach sind im Verlauf des Grübchens die Konzentrationen etwa verteilt, wie in Fig. 6 angegeben worden ist.

Für eine 0.2 *m* Glykokoll-Lösung ergibt sich, dass *h* lediglich bei Sekretionsgeschwindigkeiten von mehr als 4 ml/15 Min. kleiner ist als  $30 \cdot 10^{-8}$  cm, d.h. als die durchschnittliche Tiefe *l* der Grübchen.

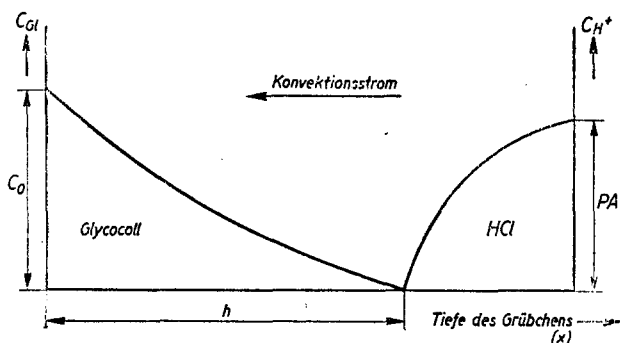


Fig. 6

Bei kleineren Sekretionsgeschwindigkeiten fällt der Gradientenschnittpunkt theoretisch hinter die hintere Grübchenwand. Da aber das Glykokoll kaum über diese hintere Wand hinaus diffundieren kann, so muss bei diesen Sekretionsgeschwindigkeiten die Glykokoll-Konzentration an der hinteren Grübchenwand im stationären Zustand grösser als 0 und die H-Ionen-Konzentration

dieselbst praktisch gleich 0 sein. Daraus können zwei Folgerungen gezogen werden:

1. Das Glykokoll diffundiert auch bei höheren Sekretionsgeschwindigkeiten weit genug in die Grübchen hinein, um in diesen praktisch das grösstmögliche Konzentrationsgefälle für H-Ionen aufrechtzuerhalten.

2. Das Konzentrationsgefälle für H-Ionen ist bei allen Sekretionsgeschwindigkeiten bis zu 4 ml/15 Min. praktisch unverändert. Demnach ist zu erwarten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit der H-Ionen in fast allen unseren Experimenten praktisch konstant und unabhängig von der Sekretionsgeschwindigkeit ist. Ähnlich wie bei den Filtrationsexperimenten müsste auch hier die Beziehung zwischen *PA* und *q* durch eine hyperbolische Formel von der Art

$$PA = A + \frac{1000 B}{q} \quad (13)$$

in der *A* und *B* konstant sind, zu charakterisieren sein.

Wie zu Anfang erwähnt, fanden LINDE, TEORELL UND ÖBRINK für eine grosse Zahl von *PA*-Werten empirisch eine Beziehung, die durch die Funktion

$$PA = 169 + (464 - 169) e^{-q} \quad (1a)$$

mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.964 ausgezeichnet festgelegt ist. Obwohl diese und die von uns abgeleitete hyperbolische Funktion äusserlich ähnliche Kurven liefern, sind sie von einander grundsätzlich verschieden. Bei der e-Funktion wird für die *PA* bei *q* = 0 der Wert 464 extrapoliert, bei der hyperbolischen Funktion dagegen im gleichen Falle ∞. Wir haben aber für die gleichen *PA*-Werte, für die die Autoren<sup>1</sup> ihre e-Funktion aufstellten, eine Hyperbel ermittelt, welche jene, wie der Korrelationskoeffizient 0.956 zeigt, praktisch ebensogut befriedigt wie die genannte e-Funktion. Dies ist auch aus der Fig. 7, in der die von den Autoren gemessenen *PA*-Werte und beide Kurven eingezeichnet sind, zu ersehen. Die Gleichung der von uns gefundenen Funktion lautet:

$$PA = 155 + \frac{1000 \cdot 0.108}{q} \quad (5b)$$

Dadurch wird unsere Folgerung bestätigt, dass die Diffusionsgeschwindigkeit, die in



diesem Falle 0.108 mVal/15 Min beträgt, innerhalb weiter Grenzen der Sekretionsgeschwindigkeit konstant ist. Tatsächlich weichen nur diejenigen  $PA$ -Werte, die bei extrem hohen Sekretionsgeschwindigkeit ermittelt wurden, nennenswert von der Kurve nach unten hin ab. Die aktuelle HCl-Konzentration des von den Drüsen abgesonderten Sekrets beträgt nach der Gleichung also 155 mVal/l, ist also praktisch gleich der nach der PAWLOW-HEIDENHAIN'schen Theorie zu erwartenden isotonischen Konzentration.

Es sei zum Schluss darauf hingewiesen, dass die Potentiale, die während der HCl-Sekretion zwischen beiden Seiten der Magenschleimhaut u.a. von R. E. DAVIES u.M. beim Frosch und von HOKIN u.M. beim Hunde gemessen wurden, der Richtung nach mit dem geschilderten Diffusionsmechanismus vereinbar sind.

Die obigen Ausführungen enthalten keinen Beweis für den geschilderten Diffusionsmechanismus und keinen Beweis gegen eine hypertonische HCl-Sekretion. Sie zeigen aber, dass die Sekretion einer hypertonischen HCl nicht zwangsläufig aus den erhöhten Primären Aziditäten zu folgern ist. Sie erwecken überdies Zweifel, ob man die Sekretion der Magensäure als Bildung einer fertigen HCl-Lösung mit definierter Konzentration auffassen kann, und ob daher die Frage nach der Primären Azidität überhaupt begründet ist. Es sei denn, dass man unter der Primären Azidität diejenige HCl-Konzentration versteht, welche die Belegzellen in ihrer Umgebung jeweils aufrecht zu erhalten vermögen. Diese Konzentration braucht aber mit der nach der geschilderten Methode ermittelten Primären Azidität keineswegs überein zu stimmen. Denn der Diffusionsmechanismus würde erhöhte  $PA$ -Werte selbst bei geringerer als blutisotonischer Ausgangskonzentration an HCl ermöglichen. Jedoch halten wir andere als isotonische HCl-Konzentrationen für wenig wahrscheinlich, da diese durch osmotischen Wasseraustausch mit der Umgebung wegen der grossen Grenzfläche vermutlich schnell ausgeglichen werden würden.

Die Tieroperationen wurden ausgeführt von den Herren Professor Dr GREGORY, Dr BRUNTON, Dr CALMA UND Dr HILL, alle vom *Physiol. Dept. Liverpool*. Ich möchte den Herren für ihre freundliche Hilfe nochmals meinen besten Dank aussprechen.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Professor GREGORY für die Anregung zu dieser Arbeit, für die grosszügige Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten, für sein Interesse und seine Hilfe verpflichtet.

Literatur S. 444.

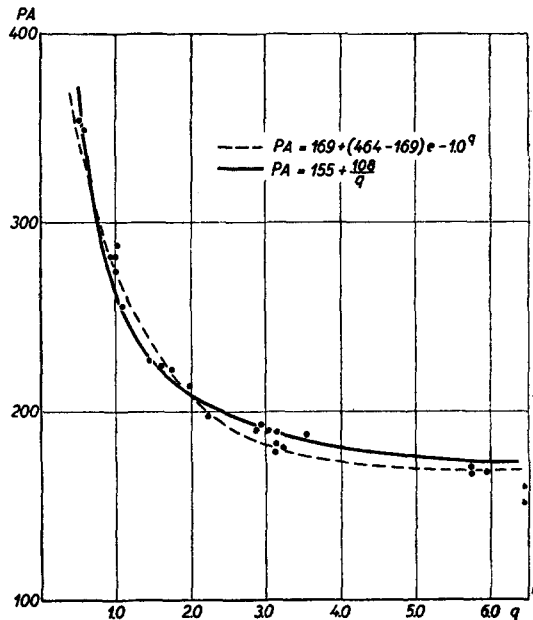


Fig. 7. Gegenüberstellung der Funktionen:

- $PA = 169 + (464 - 169)e^{-1.0 q}$  (gestrichelt)  
Korrel. Koeff. 0.964
- $PA = 155 + \frac{108}{q}$  (ausgezogen)  
Korrel. Koeff. 0.956  
( $PA$ -Werte nach LINDE, TEORELL, UND ÖBRINK<sup>1</sup>)

Die Arbeit wurde mit Hilfe einer "British Council Fellowship" ausgeführt.

I am indebted to members of the Department of Physiology for their assistance with the operative procedures involved in the experiments and especially to Professor R. A. GREGORY for the initial suggestions on which this work is based, for the facilities provided me in his department, and for his interest and encouragement.

This work was carried out with the aid of a grant from the British Council.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Die von LINDE, TEORELL UND ÖBRINK<sup>1</sup> beobachtete Steigerung der Primären Azidität der Magensäure bei abnehmender Sekretionsgeschwindigkeit wurde mit den gleichen Methoden an Katzen reproduziert und bestätigt.

2. Die Möglichkeiten einer Täuschung werden besprochen und z.T. experimentell ausgeschlossen. Vor allem wurde durch Experimente mit isotonischen und hypertonischen Magenfüllungen gezeigt, dass Wasserresorption aus dem Magen keinen wesentlichen Anteil an der Steigerung der Primären Azidität hat.

3. In Modellexperimenten pressten wir verschiedene Mengen einer 0.1  $\%$  HCl-Lösung durch eine Kollodiummembran in eine Eiweisslösung. Dabei trat regelmässig mehr HCl durch die Membran als dem filtrierten Flüssigkeitsvolumen entsprach. Dieser Effekt wuchs mit abnehmender Filtrationsgeschwindigkeit. Die auffallende Ähnlichkeit dieser Beobachtungen mit den entsprechenden am lebenden Magen lässt auf einen gemeinsamen Grundmechanismus schliessen, nach welchem offenbar der Transport der Salzsäure durch Überlagerung von Konvektions- und Diffusionskräften beschleunigt wird. Ein solcher Mechanismus erklärt die hohen Werte der Primären Azidität und deren Abhängigkeit von der Sekretionsgeschwindigkeit ohne dass an irgend einer Stelle des Sekretionsbezirks die aktuelle HCl-Konzentration hypertonisch zu sein braucht.

4. Die Wahrscheinlichkeit dieses Mechanismus wird unter Berücksichtigung der histologischen Verhältnisse im Magenfundus diskutiert. Berechnungen auf Grund der verfügbaren Daten scheinen zu zeigen, dass auch bei höheren Sekretionsgeschwindigkeiten die Voraussetzungen eines maximalen Diffusionsgefälles für die sezernierte HCl erfüllt sind. Es wird ferner gezeigt, dass die mathematische Beziehung, die nach dem erörterten Mechanismus zwischen Primärer Azidität und Sekretionsgeschwindigkeit zu erwarten ist, mit den experimentellen Befunden in Einklang steht.

### SUMMARY

1. The increase in Primary Acidity of gastric acid accompanying a decrease in secretion rate, which was first observed by LINDE, TEORELL AND ÖBRINK<sup>1</sup>, was studied by the same methods in cats and their results confirmed.

2. The significance of such observations is discussed and certain possible objections to the method are excluded. In particular it has been shown by experiments with isotonic and hypertonic instillations that water absorption from the stomach cannot account for more than a small part of the total increase in Primary Acidity observed.

3. In experiments with a model different amounts of a 0.1  $\%$  HCl-solution were forced through a collodion membrane into a protein solution. In all cases more HCl passed through the membrane than the amount corresponding to the filtered volume. This effect increased with decreasing filtration rate. As these observations are very similar to those in the living stomach, a similar mechanism may be involved in each case, the H- and Cl-ions being transported quicker than the corresponding amount of solvent by combination of hydrodynamic and diffusion forces. By such a mechanism the high values observed for the Primary Acidity and their dependence on secretion rate may be explained without postulating that the actual HCl-concentration is hypertonic anywhere in the secretion region.

4. The probability of the existence of such a mechanism is discussed in relation to the histological structure of the gastric fundus. Calculations based on the available data appear to show, that even at higher secretion rates the conditions of a maximal diffusion gradient are fulfilled for the HCl secreted. It is further shown, that the mathematical relationship between Primary Acidity and secretion rate which is to be expected on the basis of the above mechanism agrees with that found experimentally.

## RÉSUMÉ

1. Nous avons reproduit et confirmé les expériences de LINDE, TEORELL ET ÖBRINK<sup>1</sup> avec les mêmes méthodes chez le chat. Ces auteurs avaient trouvé que l'acidité primaire (*primary acidity*) s'élève à des concentrations hypertoniques à mesure que la vitesse de sécrétion diminue.

2. Nous avons discuté la signification de ces observations et exclu certaines objections qui pourraient être soulevées contre la méthode employée. En particulier, nous avons montré par des expériences avec des solutions isotoniques et hypertoniques, que la résorption d'eau par la muqueuse gastrique est trop petite pour expliquer une acidité primaire tellement élevée.

3. Dans des expériences avec un modèle artificiel nous avons pressé des quantités différentes d'une solution 0.1 *n* d'HCl à travers une membrane de collodion dans une solution de protéine. La quantité d'HCl traversant la membrane était chaque fois supérieure à celle correspondant au volume filtré. Cet effet devenait plus grand à mesure que la vitesse de filtration diminuait. A cause de la ressemblance frappante de ces observations avec celles effectuées dans l'estomac vivant, nous concluons que le mécanisme pourrait être le même dans les deux cas. Par conséquent les ions d'HCl étaient apparemment transportés plus vite que la quantité correspondante de solvant, à cause d'une superposition des forces de convection et de diffusion. Un tel mécanisme explique l'élévation de l'acidité primaire et sa dépendance de la vitesse de sécrétion sans que la concentration actuelle d'HCl soit hypertonique en aucun endroit du système sécrétoire de l'estomac.

4. Nous avons discuté la probabilité de ce mécanisme en tenant compte de la structure histologique de la muqueuse gastrique. Des calculs basés sur les données connues semblent montrer que les conditions requises pour que le gradient de diffusion soit maximum (pour la quantité d'HCl sécrétée) sont remplies même lorsque la vitesse de sécrétion est relativement élevée. La fonction mathématique déduite du mécanisme que nous venons de discuter est conforme aux résultats expérimentaux.

## LITERATUR

<sup>1</sup> S. LINDE, T. TEORELL UND K. J. ÖBRINK, *Acta Physiol. Scand.*, 14 (1947) 220.

<sup>2</sup> T. TEORELL, *J. Gen. Physiol.*, 23 (1939) 263.

<sup>3</sup> C. TERNER, *Biochem. J.*, 43, XLI (1948).

<sup>4</sup> HUNT, *J. Physiol.*, 109 (1949) 134.

<sup>5</sup> O. COPE, H. BLATT UND M. R. BALL, *J. Clin. Invest.*, 22 (1943) 111.

<sup>6</sup> A. DOBROWSKY, *Kolloid-Z.*, 105 (1943) 58.

<sup>7</sup> JACOBS, *Erg. d. Biol.*, XII, 12 (1935).

<sup>8</sup> E. E. CRANE, R. E. DAVIES U.M., *Biochem. J.*, 43 (1948) 321.

<sup>9</sup> L. E. HOKIN AND W. S. REHM, *Am. J. Physiol.*, 151 (1947) 380.

Eingegangen den 8. August 1950