

Zusammenfassung

Vorbehandlung mit Heparin hat keinen Einfluss auf die Verminderung der Ascorbinsäure der Nebennierenrinde nach Verabfolgung von Natriumsalicylat, Epinephrin, Histamin und Kälteeinwirkung.

DISPUTANDUM

Zur Entstehung der Magensalzsäure über einen «Precursor»

Bisher war man der Ansicht, dass die Salzsäure erst in einer inaktiven Form in der Schleimhaut des Magens entsteht, als eine Abhandlung von BRADFORD und DAVIES¹ erschien, die auf Grund von drei brauchbaren Indikatorergebnissen das Gegenteil beweisen will. In dieser Arbeit haben beide Autoren überzeugend nachgewiesen, dass in der Parietalzelle der sezernierenden Schleimhaut des Magens vom Frosch und auch anderer Tiere die pericanaliculären Partien des Zytoplasmas ein stark saures Milieu mit einem $\text{pH} < 1,4$ aufweisen.

Sie folgern daraus, dass die Salzsäure nicht erst an der Oberfläche der Schleimhaut entsteht – nachdem sich in der Parietalzelle der Schleimhaut ein «Precursor», eine inaktive Form der Salzsäure, gebildet hat – sondern direkt in der Parietalzelle in der Tiefe der Schleimhaut.

Bevor wir zu dieser *Deutung* Stellung nehmen, sei kurz die besondere Technik wiedergegeben, deren sich die Verfasser bedient haben: Die frisch entnommenen Froschmägen werden zurechtgestutzt; an beiden Enden zugebunden, kommen sie in eine entsprechende wässrige Nährlösung, die mit einem Gemisch von 5% Kohlensäure und 95% Sauerstoff beatmet wird. In diese Lösung wird der Indikator und Histamin gegeben. Das besondere an dieser Färbweise liegt darin, dass die Lösung von der nutritiven Seite des noch tätigen Magens her, fast wie im Leben, zur Einwirkung kommt.

Die drei brauchbaren Indikatoren sind Neutralrot, Acridin und Aminoazotoluol (AAT).

Der erste Farbstoff, der als «quaternary ammonium salt» gut in Wasser löslich ist, ist schon bei einem $\text{pH} < 6,8$ rot (KOLTHOFF 1932), was über die Azidität in der Parietalzelle nicht viel aussagt.

Der zweite Stoff Acridin ist bekanntlich eine farblose Verbindung, die bei einem $\text{pH} < 4,85$ im ultravioletten Licht grün und bei einem $\text{pH} > 4,85$ blassblau fluoresziert. Da die mit Blut gefüllten Gefässe im ultravioletten Licht auch grünlich erscheinen, so sprechen sich die Autoren in dem Sinne aus, dass das mikroskopische Bild nur mit der grössten Sorgfalt interpretiert werden darf; doch kommen sie bei Innehaltung aller Vorsichtsmassnahmen zur Annahme, dass das $\text{pH} < 4,85$ sein muss.

Der für die Autoren schlagende Beweis wird mit AAT geliefert, welches bei einem $\text{pH} < 1,4$ rot und $> 2,8$ gelb ist. Den beiden letztgenannten «öslöslchen» Indikatoren werden die wässrigen Partien der Magenschleimhaut dadurch zugänglicher gemacht, dass sie vorher aus salzsaurer Lösung durch rasche Neutralisation in Form von Mikrokristallen gefällt werden. Die Autoren sprechen davon, dass Mikrokristalle durch ihre grössere Oberflächenaktivität löslicher als gröbere Kristalle sein dürften, was unseres Erachtens nicht zutreffen kann; wohl aber können sie sich rascher lösen. Um eine kolloidale Lösung handelt es sich hier nicht.

Im Gegensatz zu BRADFORD und DAVIES ist für uns die von diesen Autoren nachgewiesene Rotfärbung der Partien um die Canaliculi und Sekretgänge des Zytoplasmas mit AAT und die grüne Fluoreszenz mit Acridin *kein Beweis* dafür, dass im Gewebe freie Salzsäure vorhanden war; letztere kann nämlich, gebunden in einem Precursor, vorhanden gewesen sein, aus dem während der Färbung unter Mitwirkung des Indikators freie Salzsäure sekundär gebildet und freigesetzt wird.

Unter einem Precursor verstehen wir ein salzsaures Salz, das durch eine Schutzvorrichtung daran gehindert wird, freie Salzsäure zu bilden.

So wäre zum Beispiel Betainhydrochlorid (Acidol) dann als ein Precursor der Salzsäure anzusehen, wenn es durch entsprechende Abschirmung vor Wasser geschützt ist.

Ein HCl enthaltendes Protein oder ein amphoterer bzw. betainartiges Gebilde im wässrigen Medium der Schleimhaut ist also *erst dann* ein Precursor der Magensalzsäure, wenn es in einem nicht ionogenen *ölgigen* Medium gelöst ist, wo es den Einflüssen der wässrigen Gewebsflüssigkeit entzogen ist, wie wir kürzlich dargelegt haben².

Als Bausteine eines derartigen physiologischen Precursors, der die erwähnten Eigenschaften aufweist, kommen allein die öllöslchen Phosphatide und (nach BERSIN³) die Acetalphosphatide der sogenannten Lipoid-Lipide in Betracht, sofern sie eine betainartige Gruppe wie die Cholinphosphorsäure besitzen. In Verbindung mit HCl entsteht dann daraus der Precursor. Ein bevorzugter Vertreter dieser Gruppe ist das Lecithin, das in Verbindung mit HCl, in Öl gelöst, den gesuchten physiologischen Precursor abgibt.

Wie kommt es nun, dass gerade mit den beiden öllöslchen Indikatoren Acridin und AAT in dem pericanaliculären Teil des Zytoplasmas das Milieu freier Salzsäure nachgewiesen wurde?

Die Base AAT ist in Wasser sehr wenig (wir fanden nur $5 \gamma/\text{cm}^3$), aber in Öl sehr leicht löslich; ihr Hydrochlorid ist dagegen nicht mehr fett-, sondern wasserlöslich. Im Gegensatz dazu bleibt Lecithin infolge seiner langen Fettketten auch als Hydrochlorid öllöslich.

Kommt nun die in Wasser suspendierte Base AAT in Berührung mit den Lipoid-Lipiden der Parietalzelle in der sezernierenden Schleimhaut des Magens, in denen HCl, an Lecithin gebunden, als Precursor im Öl vorkommt, so wird die Farbstoffbase in das bessere Lösungsmittel (Fett) gehen. In den Fettstoffen gelöst, wird dann die Farbstoffbase das HCl des Lecithinhydrochlorids binden, weil sie eine stärkere Base als Lecithin ist. Es entsteht das nicht mehr öllösliche AAT-Hydrochlorid, welches wasseraffin ist. Letzteres geht in die Wasserphase, wo es durch teilweise Hydrolyse in die Base AAT und Salzsäure gespalten wird. Die Base löst sich von neuem in der Fettphase, wobei sich der Prozess solange wiederholt, bis die Konzentration der Salzsäure in der Wasserphase so gross ist, dass das Farbstoffsalz beständig bleibt und nicht weiter hydrolysiert, also bei einem $\text{pH} < 1,4$. Damit ist es zur Rotfärbung gekommen.

Diese Schritte lassen sich in Modellversuchen nachweisen.

Auch Acridin ist in Wasser fast unlöslich und in Fettstoffen löslich, während es sich mit seinem salzsauren Salz ebenso verhält wie beim AAT. Acridin ist eine schwache Base, die immerhin Lackmuspapier noch blau

¹ N. M. BRADFORD und R. E. DAVIES, Biochem. J. 46, 414 (1950).

² E. SOLMS und J. BRAS, Z. Biol. 107, 321 (1954).

³ Briefliche Mitteilung.

färbt; sie löst sich in der Fettphase der Parietalzelle und entzieht das HCl dem Lecithinhydrochlorid. Das Hydrochlorid des Acridins ist dann als Salz wasserlöslich und geht in die Wasserphase über, in der es im Ultraviolettlicht grün fluoresziert.

Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass auch die Richtung des elektrischen Oberflächenpotentials darauf hindeutet, dass keine freie Salzsäure in der Tiefe der sezernierenden Schleimhaut des Magens vorhanden ist⁴.

Ähnlich verhält es sich mit der negativ verlaufenden Cl⁻-Reaktion nach LISON⁵ und anderen; es wurden keine freien Chlorionen im wässrigen Zytoplasma der Parietalzelle nachgewiesen.

Der Befund, den BRADFORD und DAVIES bei ihren Indikatorproben einwandfrei erhalten haben, deutet also im Verein mit den anderen Untersuchungsergebnissen darauf hin, dass nicht im Zytoplasma freie Salzsäure, sondern in den Lipoid-Lipiden der Parietalzelle ein Precursor, das Lecithinhydrochlorid, vorkommt. Die um die pericanaliculären Partien des Zytoplasmas der Parietalzelle nachgewiesene freie Salzsäure dürfte ein Artefakt sein, gebildet durch Wechselwirkung der Indikatoren (AAT bzw. Acridin) mit dem physiologischen Precursor im diphasischen System der Magenschleimhaut. – Damit kommt es zum Ausgleich aller bisher sich widersprechenden Untersuchungsbefunde.

Es darf nicht übersehen werden, dass das Leben der Zelle gefährdet ist, wenn freie Salzsäure im Zytoplasma der Parietalzelle entsteht. Die Eiweisskörper des Zytoplasmas kommen als Proteinate vor; es sind Anionen, die in der Hauptsache an Kalium gebunden sind. Sollte nun der nach BRADFORD und DAVIES physiologische, nach unserer Meinung patho-physiologische Fall eintreten, dass in irgend einer Weise im Zytoplasma Salzsäure entsteht, so wird letztere sofort mit dem Kalium des Eiweisskörpers reagieren, wobei zunächst isoelektrisches Protein entsteht, das zur Präzipitation kommt. Beim Weitergehen des Prozesses bildet sich aus dem koagulierten Eiweiss Proteinhydrochlorid, in dem das Protein in umgekehrter Weise nun als Kation fungiert. Es dürfte klar sein, dass keine Zelle einen derartigen Eingriff überleben wird.

Dieser Hinweis erscheint uns wichtig, da die Deutung von BRADFORD und DAVIES zunehmende Beachtung findet⁶.

E. SOLMS und J. BRAS

Aus den Laboratorien Vondelingenplaat, Rotterdam, den 30. November 1955.

Summary

BRADFORD and DAVIES did not succeed in demonstrating with their indicator-experiments that free hydrochloric acid is formed without a precursor in the oxyntic cells of the gastric mucosa. The free hydrochloric acid, as shown by them, is formed as an artefact owing to the action of the indicator.

⁴ Siehe H. REIN, *Einführung in die Physiologie des Menschen* (Springer-Verlag Berlin 1941), S. 205.

⁵ Siehe B. ROMEIS, *Mikroskopische Technik* (Leibniz-Verlag, München 1948), § 2064.

⁶ Siehe H. REIN und M. SCHNEIDER, *Einführung in die Physiologie des Menschen* (Springer-Verlag Berlin 1955). – B. FLASCHEN-TRÄGER und E. LEHNARTZ, *Physiologische Chemie* (Springer-Verlag Berlin 1954).

PRO LABORATORIO

— —

Investigation of the Circulation with Fluorescent Substances

A New Technique

Fluorescent substances have been used in the investigation of the circulation by SCHLEGEL¹, ALGIRE *et al.*², MOSES *et al.*³. They employed Thioflavine-S (methyl dehydrotio-p-toluidine-sulphonate) or a polymer of it (Vasoflavine). The vessels were examined either *in vivo* (ALGIRE *et al.*²) or *post mortem* (freeze-dried specimens: SCHLEGEL *et al.*¹, or prepared in glycerin: MOSES *et al.*⁴, SCHLEGEL and MOSES⁵).

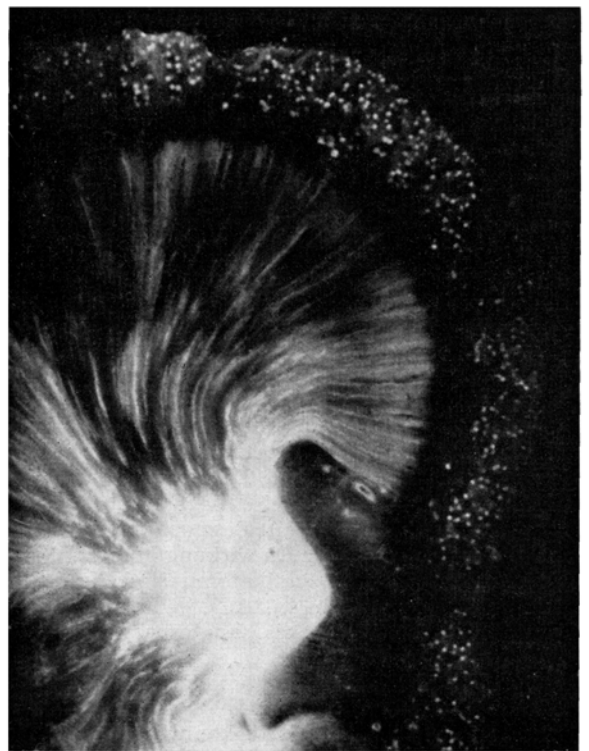


Fig. 1. — Kidney from a rabbit weighing 1 kg. The animal had received 80 mg Vasoflavine 20 s before it was killed. The glomeruli and the vessels in the medulla are readily recognized. Photographic plate: Gevaert superchrome 32°. Enlargement $\times 5$.

In the investigation of intra-osseous circulation (BRODIN⁶) the above mentioned methods were found unsuitable, and a new technique was devised.

Method and Material. The fluorescent substance is injected intravenously into the experimental animal (rabbit), which is killed about 20 s afterwards. The or-

¹ J. U. SCHLEGEL, *Anat. Rec.* 105, 433 (1949).

² G. H. ALGIRE and J. U. SCHLEGEL, *J. cell. comp. Physiol.* 35, 95 (1950).

³ J. B. MOSES and J. U. SCHLEGEL, *Anat. Rec.* 114, 149 (1952).

⁴ J. B. MOSES, A. J. EMERY, and J. U. SCHLEGEL, *Proc. Soc. exper. Biol. med.* 77, 233 (1951). – J. B. MOSES and J. U. SCHLEGEL, *Anat. Rec.* 114, 149 (1952).

⁵ J. U. SCHLEGEL and J. B. MOSES, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 74, 832 (1950).

⁶ H. BRODIN, *Acta orthop. Scand.* [Suppl.] 20, (1955).