

Der Coronarkreislauf. Berlin: Julius Springer 1932 — Münch. med. Wschr. 1933, 1729 — Z. Kreislaufforsch. 1934, 896 — Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1935, 51. — MAX HOCHREIN u. H. BECKER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 173, 466 (1933). — MAX HOCHREIN u. CH. J. KELLER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 164, 529, 552 (1932); 166, 552 (1932) — Klin. Wschr. 1932, 1574; 1934, 1383. — MAX HOCHREIN, CH. J. KELLER u. K. MATTHES, Arch. f. exper. Path. 176, 429 (1934). — MAX HOCHREIN u. KARL MATTHES, Naunyn-

Schmiedebergs Arch. 167, 687 (1932) — Pflügers Arch. 231, 207 (1932); 233, 1 (1933) — Dtsch. Arch. klin. Med. 177, 1 (1934). — MAX HOCHREIN u. KLAUS SCHNEYER, Brugsch Erg. ges. Med. 18, 1 (1933) — Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 265 (1937) — Münch. med. Wschr. (im Druck). — PFEIFER, Z. Kreislaufforsch. 26, 906 (1934). — REIN, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1931. — ROEMHELD, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1931. — THIEL, RUHNAU u. GERLACH, Z. exper. Med. 97, 65 (1935).

## ORIGINALIEN.

### ERFOLGE MIT EINEM NEUARTIGEN DEPOT- INSULIN OHNE PROTAMINZUSATZ (SURFEN-INSULIN).

(III. Mitteilung.)

Von

F. UMBER, F. K. STÖRRING und W. FÖLLMER.

Aus der I. Inneren Klinik des Krankenhauses Westend-Berlin  
(Direktor: Prof. F. UMBER).

Auf Grund umfangreicher klinischer und nachfolgender ambulanter Überprüfung der verschiedenen Protamin- und Protamin-Zink-Insuline konnten wir auf die sehr brauchbare Depotwirkung dieser Präparate und ihrer Überlegenheit gegenüber der Verwendung von Altinsulin hinweisen (UMBER, STÖRRING und GLET<sup>1</sup>). Als wesentliche Vorzüge wurden von uns festgestellt: Einsparung der Zahl täglicher Insulininjektionen bei gleichzeitig geringerem Insulinbedarf, bessere Nivellierung der Blutzuckertageskurve mit geringerer Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen und schließlich die Möglichkeit der Erleichterung der täglichen Kostform besonders unter Anwendung eines morgendlichen und abendlichen Depots bei schwerem Diabetes.

Bei Verwendung dieser Depotinsuline haben wir auch bis heute durch den Protaminzusatz bedingte lokale oder allgemeine Unverträglichkeit nicht beobachtet. Unseren in dieser Beziehung bisher günstigen Erfahrungen stehen diejenigen JOSLINS<sup>2</sup> gegenüber, der über Fälle berichtete, bei denen der Protaminzusatz zu lokalen und allgemeinen Reizerscheinungen führte (Infiltrationen an der Einstichstelle, Urticaria). Wenn auch solche Unverträglichkeiten bisher nicht häufig beobachtet wurden, so glauben wir doch, daß der Protaminzusatz bei täglichen Depot-Insulin-Injektionen auf lange Sicht hin derartige Überempfindlichkeiten in steigendem Maße hervorrufen wird. Unseren Bedenken, durch Zusatz von artfremdem Eiweiß (Protamin) eine Depotwirkung zu erzielen, wird sich niemand verschließen können, der sich der schweren Zwischenfälle erinnert, die die geringen Eiweißbeimengungen der noch nicht gereinigten Insuline in den ersten Jahren der Insulinära verursachten. Nach endlich erreichter weitgehendster Ausmerzung dieser Eiweißkomponenten aus den Handelsinsulinen — eine Entwicklung, die schließlich zu der Schaffung eines krystallinen Insulins führte — muß es widerspruchsvoll erscheinen, einem gereinigten Insulin nachträglich wieder einen artfremden Eiweißkörper in Form des Protamins zuzusetzen. Bei aller Würdigung der guten Depotwirkung der Protamin- bzw. Protamin-Zink-Insuline mußte deshalb das Bestreben dahin gehen, gleich gut wirksame Depotinsuline ohne Zusatz von Eiweiß bzw. Eiweißabbauprodukten zu gewinnen.

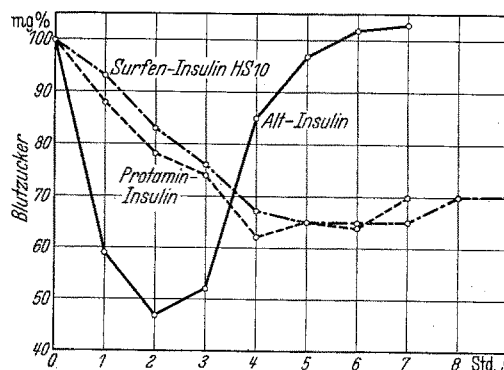
Das neuartige Depotinsulin-System. In dem letzten Bericht über unsere klinischen und ambulanten Erfahrungen mit verschiedenen Insulin-Depot-Präparaten an 250 insulinbedürftigen Diabetikern teilten wir bereits mit, daß wir — in Verbindung mit den Laboratorien des I. G. Werkes Höchst — damals schon die Überprüfung ganz neuartiger Depotinsuline ohne Protaminzusatz in Angriff genommen hatten. Die protrahierte Wirkung wird in dem von Höchst hergestellten Präparat durch Zusatz einer synthetisierten cyclischen Verbindung in Form des Surfens\* zum Insulin erzielt. Der resultierende neuartige kolloidale In-

sulinkomplex stellt ähnlich dem Protamin-Insulin-Präcipitat eine homogene Suspension dar.

Die ersten uns zur Verfügung gestellten 5 verschiedenen Versuchspräparate ergaben eine gegenüber dem Protamin-Insulin zum Teil unterwertige Depotwirkung und waren bei einer Reihe von Kranken von lokalen Reizerscheinungen begleitet. In enger Zusammenarbeit mit Höchst ist es endlich gelungen, ein nicht nur reizlos verträgliches, sondern auch in der Depotwirkung dem Protamin-Insulin zumindest gleichwertiges neuartiges Insulinsystem, nämlich das Surfen-Insulin\*, zu gewinnen.

Anwendungsweise: Dieses Surfen-Insulin hat gegenüber dem Protamin-Insulin-Retard den praktischen Vorzug, daß es ebenso wie die Mehrzahl der Protamin-Zink-Insuline in gebrauchsfertigem Zustand in einer Ampulle vorliegt, also nicht von dem Kranken gemischt werden muß. Dadurch werden Irrtümer, wie sie bei der Pufferung des Protamin-Insulin-Retard trotz eingehendster Unterweisung der Patienten nach der Entlassung zu wiederholten Malen von uns beobachtet wurden, ausgeschlossen. Da das Surfen-Insulin ebenso wie die Protamin-Insuline keine Lösung, sondern eine Suspension darstellt, muß auch das Surfen-Insulin vor der Entnahme durch mehrfaches Schwenken der Ampulle in homogene Verteilung gebracht werden. Die Einheitenberechnungsweise entspricht der des Altinsulins gleicher Stärke, da in 1 ccm = 40 Einheiten Insulin enthalten sind.

Depotwirkung: Den Ergebnissen unserer klinischen Überprüfung des Surfens-Insulins sei die von den Höchster Laboratorien an Hungerkaninchen mit einer Einheit Surfen-Insulin erzielte Blutzuckerauswirkung im Vergleich zu derjenigen des Altinsulins und Protamin-Insulin-Retard vorangestellt. Die aus den Durchschnittswerten an je 40 Tieren gewonnenen Blutzuckercurven lassen sehr deutlich eine gute protrahierte Wirkung dieses Surfens-Insulins erkennen.



Kurve 1. Blutzuckerlauf nach Injektion von 1 Einheit Insulin (Durchschnittswerte von je 40 Kaninchenversuchen).

Unsere klinische und ambulante Überprüfung des Surfens-Insulins erstreckt sich bisher auf 75 besonders geeignete, insulinbedürftige Diabetiker. Zur Beurteilung des Wirkungseffektes eines Depotinsulins erschienen uns, worauf wir schon in früheren Arbeiten besonders hingewiesen haben<sup>1</sup>, nur solche Kranke geeignet, die schon seit Jahren Insulin benötigten, und deren Insulinbedarf auf Grund wiederholt vorausgegangener stationärer Beobachtung und nachgehender ambulanter Betreuung durch unsere Diabetesfürsorge uns als nahezu

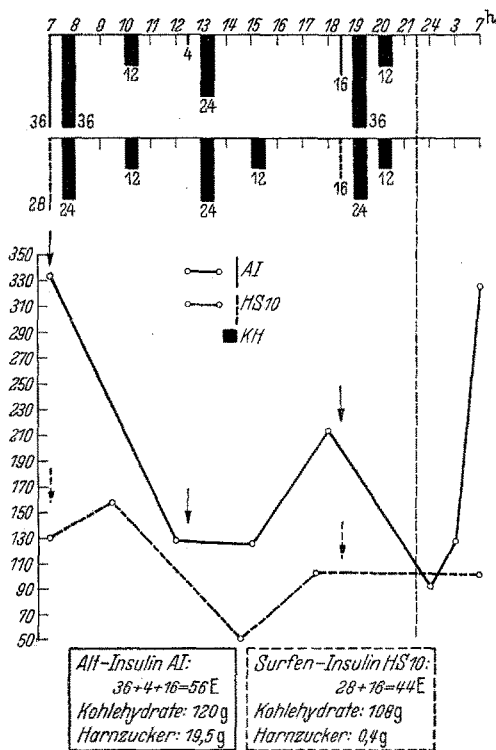
\* Surfen = Bis 2-methyl-4-aminochinolyl-6-carbamid-hydrochlorid. Es handelt sich um ein von den Laboratorien des I. G. Werkes Höchst in den Handel gebrachtes Oberflächen- und Tiefenantisepticum.

\* Demnächst im Handel als „Depot-Insulin Bayer“.

konstant bekannt war. *Es kann nicht genugsam darauf hingewiesen werden, daß nur an jahrelang insulinierter Diabetikern, und auch dann nur bei Vorliegen sicher nachgewiesener Stabilität der diabetischen Stoffwechsellaage, aus der Umstellung auf ein Depotinsulin Schlüsse auf die Wirksamkeit des verwandten Depotpräparates gezogen werden dürfen.* Bei genügender Beachtung dieser Forderung würden manche bedauerlichen Fehlschlüsse über die Brauchbarkeit von Depotinsulinen durch spontan eingetretene Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage vermieden worden sein!

**Wirkung des Surfen-Insulins im Vergleich zum Altinsulin:** Ebenso wie bei der Verwendung der Protamin-Insuline gelingt es mit dem Surfen-Insulin bei mittelschweren Formen von Diabetes, die vorher 2 Injektionen Altinsulin bedurften, mit einer morgendlichen Surfen-Insulin-Injektion auszukommen. Bei schwerem Diabetes mit einem Bedarf von täglich 3 und mehr Injektionen wurden niemals mehr als 2 Surfen-Insulin-Injektionen, nämlich ein morgendliches und ein abendliches Depot benötigt. Zugleich konnte bei der Umstellung auf Surfen-Insulin stets etwa  $\frac{1}{3}$  an Insulineinheiten pro Tag eingespart werden. Dabei ergab sich trotz geringerer Zahl der Injektionen und Einsparung an Insulineinheiten stets eine wesentlich günstigere diabetische Stoffwechsellaage als bei Anwendung von Altinsulin.

Bei zweckmäßiger zeitlicher Aufteilung der Kohlehydratgaben konnten entsprechend dem gleichmäßigeren und längere Zeit anhaltenden Insulineinstrom aus dem Depot die vorher unter Altinsulin beobachteten, zum Teil erheblichen Schwankungen im Blutzuckerniveau, wie aus den Blutzuckertagesprofilen ersichtlich, weitgehend vermieden werden. Unter dieser Nivellierung der Blutzuckertageskurve traten Insulinreaktionen sehr viel seltener auf und die Diabetiker fühlten sich entsprechend subjektiv wohler.



Kurve 2.

Als Beispiel für den großen Vorzug des Surfen-Insulins gegenüber dem Altinsulin möge die folgende Beobachtung dienen:

**Beispiel 1 (Kurve 2\*):** Otto Prü., 54 Jahre, Kaufmann. *Diabetes seit 5 Jahren, schwere insulinempfindliche Form.* Tagesbedarf an

\* **Generelle Erklärung unserer Kurven:** Die Kostform unserer Diabetiker ist, falls nicht ausdrücklich anders vermerkt, eingestellt auf 25-30 Calorien und etwa 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht bei Erwachsenen. Die Bemessung und Verteilung der Kohlehydrate ist jeweils in den Kurven vermerkt. Am Kopf der Kurven sind die Kohlehydratmengen in Gramm (die Kohlehydrate der KH-armen Gemüse nicht inbegriffen) als schwarze Stäbe und die Insulin-Injektionen als Pfeile eingezeichnet. In der Mitte verläuft die Blutzuckertageskurve (Doppelbestimmung). Unsere Beobachtungen schließen am 26. Februar 1938 ab.

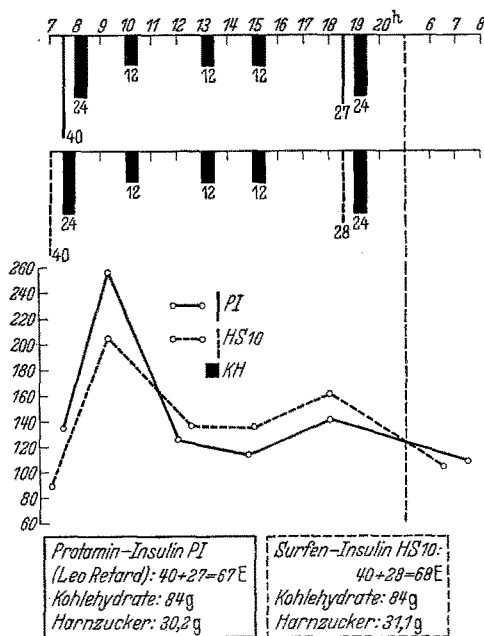
Altinsulin in den letzten 2 Jahren um 56 Einheiten bei 108-120 g Kohlehydraten in der Standardkost. Die *Blutzuckertageskurve* unter *Altinsulineinstellung* wurde während 2 monatigen Klinikaufenthaltes nach 3 wöchiger stabiler Stoffwechseleinstellung bestimmt. In dieser Blutzuckerkurve, die Tag und Nacht durchgeführt wurde, Schwankungen um Werte über 200 mg% innerhalb weniger Stunden. Typische W-Form. Starke Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen, besonders gegen Mitternacht. Wechselnd hohe Zuckerausscheidungen während 24 Stunden.

*Surfen-Insulin-Blutzuckerkurve* nach voraufgegangener 12 tägiger DepotEinstellung. Bei geringerer Einheitenzahl und nur 2 Injektionen nurmehr geringe Schwankungen in dem nahezu normoglykämisch verlaufenden Tagesprofil. Aglykosurie und Fehlen hypoglykämischer Reaktionen. Berufsfähig mit 40 Einheiten (28-12) Surfen-Insulin bei 120 g Kohlehydraten in ambulante Nachbeobachtung entlassen.

**Wirkung des Surfen-Insulins im Vergleich zum Protamin-Insulin-Retard und Protamin-Zink-Insulin (Degewop\* und Novo):** Angesichts der nachweislich guten Depotwirkung des Protamin-Insulin-Retard und erst recht der Protamin-Zink-Insuline mußte das Surfen-Insulin, um einen Fortschritt gegenüber den protaminhaltigen Insulinen bedeuten zu können, eine dem Protamin-Insulin-Retard zumindest gleichkommende protrahierende Wirkung aufweisen.

Wenn auch die Zahl unserer unter größter Kritik durchgeführten 75 vergleichenden Untersuchungen ein abschließendes Gesamturteil noch nicht zuläßt, so können wir doch schon soviel mit Sicherheit sagen, daß das Surfen-Insulin dem Protamin-Insulin-Retard in seiner protrahierenden Wirkung zumindest ebenbürtig ist. Ob sich unser bisheriger Eindruck einer noch besseren und zwar derjenigen der Protamin-Zink-Insuline gleichkommenden Depotwirkung in allen Fällen bestätigen wird, müssen die weiteren Überprüfungen ergeben.

Zur Veranschaulichung der Auswirkung gleicher Dosen Protamin-Insulin-Retard und Surfen-Insulin auf den Verlauf der Blutzuckertageskurve und die Glykosurie bei gleichbleibender Menge und zeitlicher Verteilung der Kohlehydratgaben diene folgendes Beispiel:



Kurve 3.

**Beispiel 2 (Kurve 3):** Gertrud Pei., 19 Jahre, Hausangestellte. *Schwerer Diabetes seit 3 Jahren.* Während der letzten 2 Jahre täglich 100 (40-24-36) Einheiten Altinsulin bei 84 g Kohlehydraten. Klinikaufnahme erfolgte zwecks Umstellung auf Depotinsulin. Nach 7 tägiger *Protamin-Insulin-Einstellung* Bestimmung der Blutzuckertageskurve, dann Umschaltung auf *Surfen-Insulin* und nach 5 Tagen erneutes Blutzuckertagesprofil. Während der ganzen Dauer der vergleichenden Depotüberprüfung ließen wir mit Absicht in diesem Falle Glykosurien bestehen, um auch aus der Höhe der Zuckerausscheidungen Rückschlüsse auf die Depotwirkung ziehen

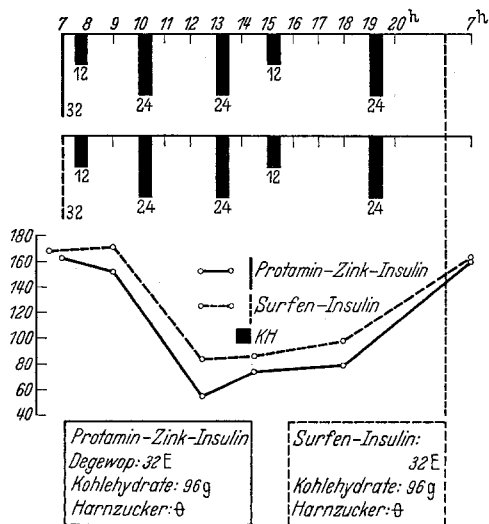
\* Noch nicht im Handel.

zu können. Durch die von uns absichtlich durchgeführte Insulinunterdosierung, die in beiden Blutzuckerkurven übereinstimmend zum Ausdruck kommt, ist unseres Erachtens eine besonders gute Vergleichsmöglichkeit gegeben. Aus diesem Grunde haben wir gerade diesen, und nicht einen aglykosurisch eingestellten Fall aus der Reihe unserer Beobachtungen herausgestellt.

Der Vergleich der Blutzuckerkurven läßt eine etwa gleichwertige protrahierende Wirkung beider Depotpräparate erkennen.

Unsere vergleichenden Untersuchungen von *Surfen-Insulin* mit *Protamin-Zink-Insulin* erstrecken sich bisher erst auf 10 Fälle.

Der Eindruck, den wir an diesen Beobachtungen gewonnen haben, geht dahin, daß das Surfen-Insulin dem Protamin-



Kurve 4.

Zink-Insulin (verglichen wurde mit Novo und Degewop) in seiner Depotwirkung nicht nachsteht. Wir führen folgendes Beispiel an:

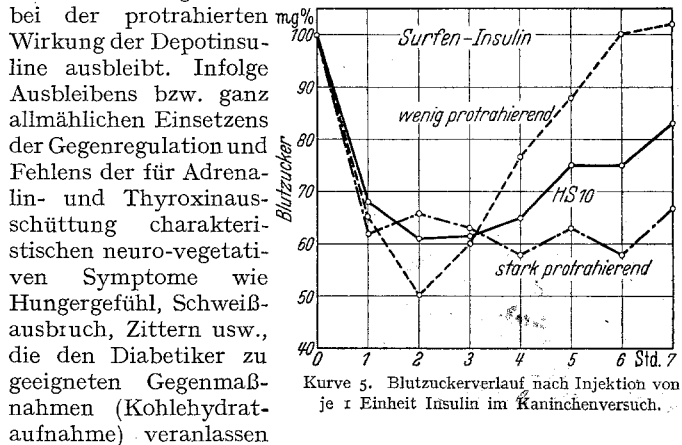
**Beispiel 3 (Kurve 4):** Werner Flei., 38 Jahre, Kaufmann. Mittelschwerer, klassisch-insularer Diabetes seit 2 Jahren. Altinsulineinstellung 32—24 = 56 Einheiten bei 120 g Kohlehydraten. Nach rotägiger Einstellung auf 32 Einheiten *Surfen-Insulin* bei 96 g Kohlehydraten Bestimmung der Blutzuckertageskurve. Nach Umstellung auf *Protamin-Zink-Insulin*, 32 Einheiten bei 96 g Kohlehydraten am 4. Tage erneutes Blutzuckertagesprofil. Beide Blutzuckerkurven lassen, bei nahezu übereinstimmender Verzögerung der Insulinabgabe aus dem Depot eine gute 24 Stunden anhaltende Wirkung erkennen.

Bezüglich der *Haltbarkeit* des *Surfen-Insulins* über 2 Monate hinaus kann ein Urteil noch nicht abgegeben werden, da das Surfen-Insulin nach längeren Vorversuchen erst neuerdings in der vorliegenden Form geschaffen wurde. Das Surfen-Insulin scheint immerhin durch Temperatureinwirkungen (Tropenschrank) an Wirksamkeit bisher nicht zu verlieren. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß bezüglich der fertig gemischten Protamin-Zink-Insuline unseres Wissens auch noch keine genauen Angaben über die Dauer der Haltbarkeit vorliegen.

**Verträglichkeit des Surfen-Insulins:** Lokale Reizerscheinungen haben wir in unserem Beobachtungsgut an bisher 75 Diabetikern bisher nur in einem Falle in leichtester Form feststellen können. Hierbei handelte es sich um eine junge überempfindliche Kranke, die schon wiederholt an Nesselfieber erkrankt und gegenüber einzelnen Handelsinsulinen (Altinsulin) allergisch gewesen ist. Angesichts dieser Vorgeschichte glauben wir, daß dieser einzigen Beobachtung eine allgemeinere Bedeutung nicht beigemessen werden kann. Allgemeinerscheinungen wie Urticaria und Fieber traten niemals auf. Selbstverständlich werden auch in dieser Beziehung erst umfangreichere und länger dauernde Beobachtungen ein abschließendes Urteil ermöglichen.

**Hypoglykämien:** Entsprechend dem wesentlich ausgeglicheneren Verlauf der Surfen-Insulin-Tagesblutzucker-Kurve gegenüber derjenigen unter Altinsulin sind hypoglykämische Reaktionen sehr viel seltener. Treten hypoglykämische Reaktionen

auf, so werden diese häufig nicht rechtzeitig genug als solche vom Kranken erkannt, da sie sich mit Vorliebe in *Kopfschmerzen*, mitunter von *migräneartigem Charakter*, in *herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit*, *Vergeßlichkeit* und schließlich in *Apathie*, die unter Umständen sogar in Benommenheit und Bewußtlosigkeit übergehen kann, äußern. Auf diesen bemerkenswerten Unterschied in der Art dieser hypoglykämischen Reaktionen gegenüber der neuro-vegetativen Reaktionsform (Hungergefühl, Schwitzen, Herzklopfen, Zittern usw.) durch Altinsulin und ihre Vermeidung haben wir bereits in unserer Arbeit über Protamin-Insuline hingewiesen (2. Mitteilung). Die Erklärung für die so außerordentlich verschiedene Ausdrucksform der hypoglykämischen Reaktionen möchten wir darin erblicken, daß der stoßartige Blutzuckersturz durch Altinsulin mit der folgenden reaktiven Ausschüttung der Insulinantagonisten bei der protrahierten



Kurve 5. Blutzucker Verlauf nach Injektion von je 1 Einheit Insulin im Kaninchenversuch.

Wirkung der Depotinsuline ausbleibt. Infolge Ausbleibens bzw. ganz allmählichen Einsetzens der Gegenregulation und Fehlens der für Adrenalin- und Thyroxinausschüttung charakteristischen neuro-vegetativen Symptome wie Hungergefühl, Schweißausbruch, Zittern usw., die den Diabetiker zu geeigneten Gegenmaßnahmen (Kohlehydrataufnahme) veranlassen könnten, kann es bei Überinsulinierung mit Insulin-Depot-Präparaten unter stetigem Abfall des Blutzuckerniveaus zu einer schließlich beträchtlichen Unterzuckerung der Gewebe kommen. Auf eine solche Unterzuckerung speziell des Zentralnervensystems sind unseres Erachtens die eingangs beschriebenen ungewöhnlichen Ausdrucksformen der Depot-Insulin-Hypoglykämien zurückzuführen.

**Ausblick:** Stellt das von uns an bisher 75 Diabetikern gut wirksam befundene Surfen-Insulin schon dadurch einen Fortschritt gegenüber den Protamin-Insulinen dar, daß die Depotwirkung durch Zusatz einer synthetisch gewonnenen Substanz ohne Eiweißcharakter erzielt wird, so bietet dieses neuartige Insulinsystem überdies den in seiner weittragenden Bedeutung noch nicht abzugrenzenden Vorteil, daß seine protrahierende Wirkung durch weitere Modifikation des Surfen-Insulin-Komplexes gesteuert werden kann. Die Auswirkung der in ihrer Depotwirkung abgeänderten Surfen-Insulin-Chargen sind aus den im Kaninchenversuch gewonnenen Kurven ersichtlich (vgl. Kurve 5).

Diese zunächst erst im Tierversuch der Höchster Laboratorien gewonnenen Ergebnisse weisen die Richtung für unsere weitere klinische Bearbeitung des Insulin-Depot-Problems. Wir halten es für durchaus möglich, daß es auf diese Weise gelingen wird, ein Surfen-Insulin mit einer das Protamin-Zink-Insulin übertreffenden Depotwirkung zu erhalten.

**Zusammenfassung:** Das Protamin-Insulin und die Protamin-Zink-Insuline stellen zweifellos einen beträchtlichen Fortschritt in der Behandlung des insulinbedürftigen Diabetikers dar. Begründete Bedenken an der dauernd guten Verträglichkeit des artfremden Protaminzusatzes dieser Depotinsuline sowie der Wunsch nach Unabhängigkeit von einem schwer zu beschaffenden Rohprodukt (Laich der buntgefleckten Forelle!) waren für uns der Anlaß, das von den Höchster Laboratorien gefundene Depot-Insulin-System ohne Protaminzusatz eingehender klinischer Überprüfung zu unterziehen. In enger Zusammenarbeit mit den genannten Laboratorien stellte sich das Surfen-Insulin H.S. 10 unter 6 von uns geprüften derartigen Versuchspräparaten als wirksamstes und zugleich bestverträgliches Depotinsulin heraus. Die Überprüfung dieses Surfen-Insulins an bisher 75 Diabetikern ließ gute Depotwirkung und Verträglichkeit erkennen. In seiner Depot-

wirkung kommt dieses neuartige Insulinsystem dem Protamin-Insulin-Retard zumindest gleich. Unser bisheriger Eindruck geht sogar dahin, daß es in seiner protrahierenden Wirkung das Protamin-Insulin-Retard übertrifft und derjenigen der Protamin-Zink-Insuline entspricht.

Da es möglich ist, die protrahierende Wirkung der Surfen-Insuline zu steuern, kann noch mit weiterer Vervollkommnung dieser neuartigen Depotinsuline gerechnet werden.

Literatur: <sup>1</sup> UMBER u. STÖRRING, I. Mitteilung: *Klin. Wschr.* 1936, 1710 — UMBER, STÖRRING u. GLET, II. Mitteilung: *Klin. Wschr.* 1937, 190. — <sup>2</sup> E. JOSLIN, Protamin-Insuline. *Clinic. Lecture at Atlantic City Session.* 1937.

## ÜBER DAS RUHEHERZMINUTENVOLUMEN.

Von

Prof. H. W. KNIPPING.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Medizinischen Akademie und der II. Medizinischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Düsseldorf.

Für die funktionelle Analyse des Herz- und Kreislaufgebietes ist das Herzminutenvolumen (HMV.) eine der wichtigsten Meßgrößen. Es ist recht schwer, aber doch möglich, das Ruhe-HMV. beim Menschen exakt, vor allem unbeeinflusst durch die methodischen Prozeduren zu messen. In der Literatur liegen bereits zahlreiche Einzelangaben über das normale Ruhe-HMV. vor. Um diese Werte miteinander vergleichen zu können, sind sie vielfach auf die Körperoberfläche, den Umsatz oder das Gewicht usw. bezogen worden. So hat z. B. E. WALRAF [*Zbl. inn. Med.* 58, 99 (1937)] sich die Mühe gemacht, in einer kleinen vergleichenden Studie alle erreichbaren Angaben über das Ruhe-HMV. des Menschen, soweit gleichzeitig Unterlagen für die nachträgliche Ermittlung der Körperoberfläche bzw. des Sollgrundumsatzes in den Publikationen zu finden waren, auf einen zuverlässigen Indexwert umzurechnen. Im allgemeinen gliedert sich die HMV.-Bestimmung in 2 Teile: 1. Ermittlung der Sauerstoffaufnahme, 2. Messung der arteriovenösen Differenz. Von beiden Werten können wir den ersteren, d. h. die tatsächlich gemessene Sauerstoffaufnahme in früheren Publikationen noch am leichtesten hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit beurteilen. Stimmt der ermittelte Sauerstoffwert nicht mit dem leicht zu errechnenden Sauerstoff-Sollwert überein, so war entweder die angewandte Methode für die Messung der Sauerstoffaufnahme schlecht, oder der Untersuchte war bei der Untersuchung nicht unter Grundumsatzbedingungen, denn die Sollwerte (s. KNIPPING und KOWITZ, *Klin. Gaswechseltechnik*, Berlin 1928) stützen sich auf ein so riesenhaftes Beobachtungsmaterial der verschiedensten Untersucher und in den verschiedensten Ländern, daß an ihrer Zuverlässigkeit nicht gezweifelt werden kann. In beiden Fällen müssen wir, sofern die Abweichung vom Sollwert wesentlich ist, auch den HMV.-Wert als unzuverlässig ansehen. Haben wir Grund anzunehmen, daß die Grundumsatzbedingungen nicht peinlich beachtet wurden, so kann die ermittelte arteriovenöse Differenz ebenfalls nicht den wirklichen Ruhewerten entsprechen. WALRAF hat unter diesen kritischen Gesichtspunkten einen Teil der bisher mitgeteilten Werte als unbrauchbar ausgeschieden. Es fragt sich nun, sind denn die übrigbleibenden Werte hinreichend zuverlässig. Es wäre erforderlich, unter der Voraussetzung einer einwandfreien Bestimmung der Sauerstoffwerte und ausreichend beachteter Grundumsatzbedingungen die Gewißheit zu bekommen, daß auch die mitgeteilten a. v.-Werte den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen, und nicht falsch gemessen bzw. durch die speziellen methodischen Maßnahmen entstellt wurden. Ich schicke voraus, daß es sich bei diesen sog. absoluten Messungen am Menschen im allgemeinen um die gasanalytischen HMV.-Verfahren handelt, auf die allein ich hier eingehen will. Meist sind wohl die Fremdgasverfahren angewandt worden. Es liegt nahe, die z. B. mit dem Acetylenverfahren ermittelte arteriovenöse Differenz durch die Herzpunktion und die direkte Analyse des venösen Mischblutes zu kontrollieren. WALRAF zeigt, daß schon wegen der

gleichzeitig mitgeteilten Sauerstoffwerte nicht alle so vorgenommenen, gewissermaßen als Kontrolle gedachten blutigen Untersuchungen brauchbar sind. Weiter müssen wir bezweifeln, daß diese Kontrollen uns eine ausreichende Gewähr für die Sicherheit und Zuverlässigkeit der gasanalytischen HMV.-Werte geben können, denn die Punktion selber beeinflusst das HMV. und dadurch die venöse Ausschöpfung. In Narkose gewonnene Werte sind in diesem Zusammenhang nicht brauchbar. Bei schneller Technik könnte es gelingen, die Zeit zwischen Beginn der Punktion und Beendigung der Blutprobeentnahme so abzukürzen, daß Blut, welches auf den Punktionsschmerz und die dadurch veranlaßte HMV.-Beschleunigung hin in der Peripherie in veränderter Weise ausgeschöpft wird, bis zur Beendigung der Blutprobeentnahme noch nicht zum Herzen zurückgekehrt ist. Da wir nicht sicher wissen, ob während der Punktionsschmerzempfindung und der dadurch veranlaßten Atemänderungen die Füllung der Blutdepots wirklich konstant bleibt, darf als erlaubte Zeitspanne nur die gelten, welche das Blut auf seinem Wege von den Blutdepots bis zum Herzen benötigt. Das ist sicher nicht viel mehr als 10 Sekunden. Aber wenn auch Punktion und Entnahme in diesem kurzen Zeitraum ausgeführt werden können, so dürfen wir nicht vergessen, daß die Vorbereitung der Punktion, insbesondere die Einvernahme mit der Versuchsperson und ihre Zustimmung zum Eingriff und das Bewußtsein, daß das Herz punktiert werden soll, Atmung, HMV. und venöse Ausschöpfung beeinflussen. Ich glaube nicht, daß wir eine Versuchsperson so an die Herzpunktion werden gewöhnen können, wie etwa an die Sauerstoffbestimmung oder an das Acetylenverfahren. Man sieht, daß also die blutige Kontrolle des venösen Ausschöpfungsgrades nicht zuverlässig genug ist. Es bleibt die kritische Durchprüfung des ganzen analytischen Versuchsganges der hier in Betracht kommenden Verfahren.

### II.

Bei der für alle einschlägigen Verfahren notwendigen Sauerstoffbestimmung gibt es keine prinzipiellen Schwierigkeiten. Bei Einhaltung der Kautelen, auf die ich hier nicht eingehen kann, und bezüglich derer ich auf frühere Arbeiten verweise (KNIPPING und RONA, *Praktikum der physiol. Chemie*, Bd. III, Berlin 1928), kann man gute Sauerstoffwerte messen. Der 2. und schwierige Teil der HMV.-Bestimmung ist die Messung der arteriovenösen Differenz bzw. des Ausschöpfungsgrades des venösen Mischblutes. Es gibt da mehrere Verfahren, welche im Prinzip durchaus zuverlässig und klar sind. Berechtigte Zweifel an der Sicherheit der Verfahren sind nur an zwei Stellen möglich: 1. Ist die Mischung ausreichend, d. h. die gleichmäßige Verteilung von Fremdgas im Alveolarraum bzw. bei den Verfahren, welche nicht mit Fremdgas arbeiten, die sichere Venosierung des ganzen Alveolarraumes. 2. Sind die oben angedeuteten Rückkehrfehler bei den einzelnen zu beurteilenden Verfahren genügend sicher auszuschalten. Zu der Mischfrage ist folgendes zu sagen: Werden junge Normalpersonen untersucht, so ist mit wenigen tiefen Atemzügen die Mischung praktisch genügend. Das ist die Auffassung vieler erfahrener Untersucher auf diesem Gebiet. Bei den Fremdgasverfahren lassen sich Störungsfaktoren nachweisen [NIELSEN, *Acta med. scand.* (Stockh.) 78, 525 (1936)], welche eine Mischzeit von z. B. 15 Sekunden als zu kurz erscheinen lassen, aber bei wirklich gesunden jungen Personen vielleicht vernachlässigt werden dürfen. Schwierig wird es dann, wenn ältere Personen, bei denen emphysematische Veränderungen nie ganz auszuschließen sind, untersucht werden, oder gar Kranke, z. B. mit Lungenstauung oder mit klinisch nachweisbarem hochgradigem Emphysem usw. Die Mischung ist dann sicher nicht in 10—15 Sekunden zu gewährleisten und bei dem Fremdgasverfahren ergibt sich folgender Fehler: Nach Abschluß der sog. Mischphase werden die entscheidenden beiden Gasproben entnommen. Wenn aber zwischen diesen beiden Probeentnahmen noch Fremdgas in nicht genügend gemischte z. B. emphysematische Randbezirke, einwandert, so wird dieser Fremdgasbetrag so verrechnet, als ob er ins Blut gegangen wäre. Wie groß solche Fehler unter Umständen sein können und wie schwierig ihre