

(Aus dem Turntheoretischen Institut, Kopenhagen. — Prof. *Lindhard*.)

Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit.

III. Mitteilung:

Gasanalytische Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens in Ruhe und während körperlicher Arbeit.

Von

E. Hohwü Christensen.

(Eingegangen am 19. Dezember 1930.)

Genügende Sauerstoffzufuhr ist eine der wichtigsten Existenzbedingungen für die lebende Zelle. Dieser Sauerstoff wird bei den Säugtieren mit Hilfe des Blutes den Zellen zugeführt. Die Menge des zugeführten Sauerstoffes bestimmen wir mit den verschiedenen Stoffwechselapparaten. Nun wünschen wir aber auch zu wissen, wieviel Blut das Herz in einer bestimmten Zeit austreiben muß, um den Sauerstoffbedarf der Zellen zu befriedigen. Im Laufe der Jahre sind mehrere Methoden zu diesem Zwecke ausgearbeitet worden, einige davon sind nur an Tieren brauchbar, andere können auch an Menschen verwendet werden. Man hat versucht, diese Blutmenge mit plethysmographischen Methoden, durch Farbstoffinjektion oder mittels Blutdruckmessungen zu bestimmen. Alle diese Methoden können unter gewissen Verhältnissen brauchbare Aufklärungen über den Kreislauf liefern, alle sind sie jedoch den gasanalytischen Methoden weit unterlegen. Während schwerer körperlicher Arbeit sind die gasanalytischen Methoden die allein brauchbaren.

In dem folgenden wird teils mit Hilfe der Literaturangaben, teils auf Grundlage eigener Versuche eine Kritik der vorliegenden gasanalytischen Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens gegeben.

Das Ficksche Prinzip.

Nach *Fick*¹ geschieht die Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz und des Sauerstoffverbrauchs in der Minute.

$$\text{Herzminutenvolumen} = \frac{100 \times \text{Sauerstoffverbrauch je Minute}}{\text{O}_2\text{-Gehalt des art. Blutes} - \text{O}_2\text{-Gehalt des ven. Blutes}} \\ \text{in Vol.-%} \qquad \qquad \qquad \text{in Vol.-%}.$$

Den O_2 -Gehalt im arteriellen Blute bestimmt man in Blut, das dem linken Vorhof entnommen wird; den venösen O_2 -Gehalt bestimmt man in dem gemischten venösen Blute im rechten Herzen.

In dieser von *Fick* angegebenen Form ist die Methode bis zur allerneuesten Zeit nur an Tieren verwendet worden. Hier hat diese Methode große Dienste geleistet als Kontrolle der verschiedenen Methoden.

In der allerletzten Zeit haben *Lauter*, *Baumann* und *Friedländer*² diese Methode in wenig geänderter Form an Menschen angewandt. Der arterielle O_2 -Gehalt wird durch Arterienpunktion bestimmt, der venöse O_2 -Gehalt durch Blutproben aus dem rechten Herzen. Große Anwendung wird diese Methode, auch in der von *Lauter*, *Baumann* und *Friedländer* angegebenen Form, sicher nicht finden. Die Blutentnahme aus dem rechten Herzen ist eine so eingreifende Operation, daß wohl die meisten davon absehen werden.

Mehrere Methoden, die auf dem Fickschen Prinzip beruhen, sind im Laufe der Zeit ausgearbeitet worden. Die ältesten Versuche haben nur noch historisches Interesse. Diese Methoden benutzen die Gasspannungen in dem arteriellen und venösen Blute zur Bestimmung des O_2 -Gehaltes. Die Größen, die man nach diesen Methoden zu bestimmen hat, sind die arterielle und die venöse Gasspannung, die Spannungskurve des O_2 -Hämoglobins und der Sauerstoffverbrauch.

Der arterielle Sauerstoffgehalt ist auf verschiedene Weise bestimmt worden, indirekt durch Bestimmung der Alveolarluft, direkt durch Arterienpunktion. Wird die Bestimmung mit Hilfe der Alveolarluft gemacht, so steht und fällt das Resultat mit der Alveolarluftprobe. Zuverlässige Alveolarluftproben gewinnt man, wie *Krogh* und *Lindhard*³ 4 gezeigt haben, nur bei geübten, nicht lungenkranken Vpn.

Die Bestimmung des venösen Sauerstoffgehalts hat auch große Schwierigkeiten gemacht. Nach und nach ist man jedoch zu verwendbaren Methoden gekommen. Das Prinzip dieser Methoden ist, daß man eine Luftmischung findet, die mit dem venösen Blute in Spannungsgleichgewicht ist. *Christiansen*, *Douglas* und *Haldane*⁵ haben zuerst diese Methode in eine brauchbare Form gebracht. Man verwandte die CO_2 -Differenzen zwischen dem venösen und dem arteriellen Blute zur Bestimmung des Kreislaufes. Später ist sie u. a. von *Eppinger*, *v. Papp* und *Schwarz*⁶ geändert worden. Statt der Alveolarluftprobe nach *Haldane* verwenden sie Arterienpunktion. In dieser Form besteht jede Bestimmung des Herzminutenvolumens aus 4 Teilversuchen.

1. Bestimmung der venösen Kohlensäure- und Sauerstoffspannung.
2. Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blute.
3. Bestimmung der Dissoziationskurven des O_2 -Hämoglobins.
4. Feststellung des Sauerstoffverbrauches mittels der von *Krogh*⁷ angegebenen Methode.

Die Genauigkeit der Minutenvolumenbestimmung hängt von der Genauigkeit der Teilversuche ab. Sollen die erhaltenen Resultate als Basalwerte angesehen werden, so ist der Zustand der Vp. während der Bestimmung auch von größter Bedeutung. Den wirklich vergleichbaren Basalwert erhält man nur mit einer nüchternen, ausgeruhten, psychisch völlig indifferenten Vp. Die letzte Forderung ist bei Bestimmungen nach *Eppinger*, *v. Papp* und *Schwarz* schwer zu erfüllen. Ist die Arterienpunktion auch keine große und schmerzhaft Operation, eine nicht ganz unbedeutende psychische Wirkung wird sie doch wohl immer auf die Vp. ausüben. Die Wirkung wird sich in einer Änderung der Pulsfrequenz, der Atmung und damit auch der Blutgase zeigen. Die erhaltenen Werte werden ein Minutenvolumen geben, das vielleicht wohl das Minutenvolumen im Versuchsaugenblick ist, aber nicht das „Basalminutenvolumen“; es wird immer höher liegen. Richtig

wird die Bestimmung auch nur sein, wenn die arterielle und die venöse Gasspannung gleichzeitig bestimmt wird. Die Zusammensetzung der Blutgase kann so schnell variieren, daß man diese Forderung aufstellen muß.

Genauere Angaben über die ganze Versuchszeit habe ich in der Literatur leider nicht finden können; aber eine Minutenvolumenbestimmung, die sich aus allen 4 Teilversuchen zusammensetzt, wird mehrere Stunden in Anspruch nehmen.

Bei schwerer körperlicher Arbeit wird die Methode sicher ganz unbrauchbar sein, wenigstens in der von *Christiansen*, *Douglas* und *Haldane* angegebenen Form, da eine Alveolarluftentnahme nach *Haldane* unter diesen Verhältnissen, wie von *Krogh* und *Lindhard*⁸ nachgewiesen ist, unmöglich sein dürfte.

In der neuesten Zeit haben *Kroetz*⁹ und auch *Ewig* und *Hinsberg*¹⁰ eine neue Abänderung der Methode angegeben. Statt der O₂-Differenzen verwenden sie, wie u. a. *Christiansen*, *Douglas* und *Haldane*, die CO₂-Differenzen. Die Bestimmungen der CO₂-Spannungen im arteriellen und venösen Blute werden gleichzeitig gemacht. Eine Bestimmung dauert nach den Angaben von *Kroetz* 2¹/₂ bis 3 Stunden. *Kroetz* hat die Methode wieder aufgegeben und verwendet jetzt das von *Grollman*¹¹ angegebene Acetylenverfahren.

Die Methoden nach dem Fickschen Prinzipie werden sicher nie allgemeine Anwendung finden, die lange Zeit, die ein jeder Versuch in Anspruch nimmt, und die ziemlich komplizierten Teilversuche werden hier immer im Wege stehen.

Das Bornsteinsche Prinzip.

Die Methoden, die auf dem Bornsteinschen Prinzipie bauen, werden immer den obengenannten Methoden überlegen sein. Die Sicherheit der Bestimmungen ist ebenso groß oder größer, die Versuchszeit kürzer und der ganze Versuchsapparat viel einfacher.

A. Bornsteins N₂-Methode.

Nach *Bornstein*¹² bestimmt man das Minutenvolumen mit Hilfe eines indifferenten Gases, d. h. eines Gases, das in dem Blute nur physikalisch absorbiert wird. Kennt man den Absorptionskoeffizienten des Gases im Blute und die Menge, die in einer Minute von dem Blute aus den Lungen mitgenommen oder an die Lungen abgegeben wird, so kann man hieraus das Minutenvolumen bestimmen.

Bornstein selbst verwendete Stickstoff für seine Bestimmungen. Durch Atmung aus einer N₂-freien Atmosphäre brachte er die Stickstoffspannung der Alveolarluft unter die Stickstoffspannung im Blute; das Blut wird dann N₂ an die Alveolarluft abgeben. Diese Abgabe benutzte *Bornstein*, um die Größe des Kreislaufes zu bestimmen. In der von *Bornstein* angegebenen Form ist die Methode nicht verwendbar. Die Versuchszeit ist sehr lang, und die Ausscheidung des N₂ ist nicht so regelmäßig, daß sie als Indicator des Kreislaufes verwendet werden kann.

B. Die N₂O-Methode nach Zuntz, Müller und Markoff.

Zuntz, *Müller* und *Markoff*¹³ verwendeten statt N₂ das viel leichter lösliche N₂O. Die von ihnen angegebene Methode gewann jedoch keine praktische Bedeutung.

C. Die N₂O-Methode nach Krogh und Lindhard.

Erst in der von *Krogh* und *Lindhard*¹⁴ angegebenen Form wurde die Methode praktisch verwendbar. Es soll hier nicht näher auf die Einzelheiten der Methode eingegangen werden. Eine detaillierte Beschreibung der ganzen Versuchsordnung und der Analysen hat *Lindhard*¹⁵

gegeben. *Krogh* und *Lindhard* verwenden, wie *Zuntz*, *Müller* und *Mar-koff* vor ihnen, das Stickoxydul.

Die Forderungen, die man an die verwendbaren Gase stellen muß, sind u. a. die folgenden:

1. *Das Gas soll indifferent sein*, d. h. in diesem Zusammenhang, es soll vom Blute auf rein physikalische Weise absorbiert werden und darf nicht wie O_2 , CO_2 und CO chemisch gebunden werden.

2. *Das Gas soll schnell diffundieren*, damit die Alveolarluft und die Blutgase schnell ins Diffusionsgleichgewicht kommen.

3. *Das Gas soll in dem Blute leicht löslich sein*, damit die in der Zeiteinheit vom Blute aufgenommene Gasmenge so groß wie möglich sein kann, um den Einfluß evtl. Analysenfehler zu reduzieren.

4. *Das Gas soll in großer Konzentration verwendet werden können*, auch um den Einfluß evtl. Analysenfehler zu reduzieren.

5. *Das Gas soll leicht analysierbar sein*.

Krogh und *Lindhard* fanden, daß das Stickoxydul alle die oben gestellten Forderungen erfüllte. Sie haben 2 Methoden zur Bestimmung des Minutenvolumens angegeben, „die Residualmethode“, die jedoch keine größere Anwendung gefunden hat, und die „Gleichgewichtsmethode“. In dem folgenden wird nur von der „Gleichgewichtsmethode“ die Rede sein.

Der Versuchsgang ist kurz genommen folgender: Nach einer genügend langen Ruhepause wird die Vp. mit Mundstück und Nasenklemme versehen; die Atmung geschieht durch einen Dreiweghahn, der nach außen offen ist. Nach einer tiefen, aber nicht maximalen Ausatmung wird der Hahn nach einem Spirometer, das mit einer Mischung von 3 l Luft und 1 l Stickoxydul gefüllt ist, umgedreht, und die Vp. macht 3 etwa 2 l tiefe Respirationen. Nach der 3. Einatmung folgt eine scharf markierte Ausatmung von mindestens 1 l, der Hahn wird verschlossen und die erste Probe von der Lungenluft entnommen; die Vp. hält ruhig den Atem etwa 10 Sekunden an, der Hahn wird wieder nach dem Spirometer gedreht und eine zweite tiefe, markierte Ausatmung gemacht und die zweite Luftprobe wird genommen.

Die eigentliche Versuchszeit liegt zwischen den beiden Probeentnahmen. In der Vorperiode mit den 3 Mischrespirationen wird die Lungenluft und die Spirometerluft gemischt, so daß man eine homogene oder fast homogene Luftmischung in den Lungen hat, wenn die erste Luftprobe entnommen wird. Außerdem wird das Lungengewebe in dieser Zeit mit N_2O gesättigt werden.

Vor oder im Anschluß an den eigentlichen Kreislaufversuch wird mit Hilfe des Kroghschen Apparates der O_2 -Verbrauch in Ruhe bestimmt.

Die Berechnung des Minutenvolumens aus den durch die beiden obengenannten Versuche enthaltenen Werten geschieht in der von *Lindhard*¹⁶ angegebenen Weise.

Die O₂-Menge (Kubikzentimeter), die 1 l Blut aus den Lungen mitnimmt, wird durch die folgende Formel berechnet:

$$(I) \quad \frac{(O_2)_{I\text{cor.}} - (O_2)_{II}}{(N_2O)_{I\text{cor.}} - (N_2O)_{II}} \times 0,405 \times \frac{B - 47}{760} \times \frac{(N_2O)_I + (N_2O)_{II}}{100 \times 2} = \text{ccm O}_2 \text{ pro l Blut.}$$

Das Minutenvolumen erfolgt hieraus:

$$(II) \quad \frac{O_2 \text{ pro Min.}}{O_2 \text{ pro l Blut}} = \text{Minutenvolumen in l.}$$

Es bedeutet:

(O₂)_{Icor.} = die mit Hilfe der N₂-Prozente korrigierten O₂-Prozente in der 1. Probe.

(O₂)_{II} = die O₂-Prozente in der 2. Luftprobe.

(N₂O)_{Icor.} = die korrigierten N₂O-Prozente in der 1. Probe.

(N₂O)_{II} = die N₂O-Prozente in der 2. Probe.

0,405 = der Absorptionskoeffizient von N₂O in Blut von 37°.

B—47 = der Barometerstand — Wasserdampfspannung in den Alveolen.

Die Genauigkeit der Versuche wird in erster Linie durch die Gasanalyse bestimmt. Mit einem Stickoxydulgehalt von etwa 15% und einer Analysenprobe von etwa 9 ccm wird der maximale Analysenfehler des N₂O von *Lindhard*¹⁵ zu 0,05% veranschlagt. Das kann einen Maximumsfehler von 5% des Endresultates bedeuten. Bei den O₂-Analysen muß man mit einem Maximumsfehler von ähnlicher Größe rechnen. Das gibt einen Maximumsfehler für das Endresultat von etwa 10%. Gewöhnlich wird der Fehler jedoch viel niedriger liegen. Daß dies der Fall ist, zeigt eine statistische Behandlung des vorliegenden Materials. *Lindhard*¹⁷ konnte zeigen, daß der Variationskoeffizient in einem Material von 86 Versuchen in 10 Versuchsserien an 7 männlichen Vpn. 8,5% beträgt, in 64 Versuchen in 6 Serien an 5 weiblichen Vpn. 11,1%. Diese Variationen umfassen sowohl die unvermeidlichen zufälligen Versuchsfehler wie auch die physiologischen Variationen. *Lindhard* veranschlagt, daß die zufälligen Versuchsfehler unter 5% der Werte liegen.

Eine Voraussetzung für die Brauchbarkeit der ganzen Methode ist die vollständige Mischung der Lungen- und Spirometerluft in der Vorperiode.

Ist diese Mischung unvollständig, wie von *C. Sonne*¹⁸ angenommen wird, so würde das große und unberechenbare Fehler geben können. *Krogh* und *Lindhard*^{14, 4} und *Lundsgaard* und *Schierbeck*¹⁹ haben jedoch zeigen können, daß bei Innehaltung der von *Krogh* und *Lindhard* angegebenen Vorschriften bei gesunden Vpn. keine Gefahr einer ungenügenden Mischung besteht. Zu demselben Resultate bin ich auch, wie später berichtet wird, bei Kontrollversuchen mit der von *Marshall* und *Grollman*²⁰ angegebenen Sackatmung gekommen. *Fredericia*²¹ hat das Minutenvolumen bei 2 Vpn., teils nach der Krogh-Lindhardschen N₂O-Methode und teils nach dem Fickschen Prinzip in einer von ihm ausgearbeiteten Form bestimmt und hat schöne Übereinstimmung zwischen den durch die beiden Versuchsreihen erhaltenen Resultate gefunden. Die Bestimmungen nach dem Fickschen Prinzip sind eine gute Kontrolle, da die beiden Methoden im Prinzip und in den einzelnen Messungen voneinander unabhängig sind.

Die im Laufe der Jahre von *Krogh* und *Lindhard*, *Liljestrand*, *Jarisch* u. a. mit Hilfe der N_2O -Methode erhaltenen Resultate zeigen, daß diese Methode in den Händen geübter Versuchsleiter sehr wertvolle Aufklärungen über die Natur des Kreislaufes geben kann. Die Methode hat sich nicht nur bei Ruhebestimmungen bewährt, sondern sie hat sich auch während Muskelarbeit brauchbar erwiesen (*Krogh* und *Lindhard*, *Liljestrand*, *Em. Hansen*, *Boothby* u. a.).

Sogar beim Übergang von Ruhe zur Arbeit (*Krogh* und *Lindhard*²²) und wieder von Arbeit zur Ruhe (*Lindhard*¹⁹) hat sich diese Methode als brauchbar erwiesen.

Die Versuchszeit kann während der Arbeit so kurz gemacht werden, daß der ganze Versuch, auch bei schwerer Muskelarbeit, in einer kürzeren Zeit beendet werden kann, als eine Kreislaufdauer beträgt. Da unter diesen Verhältnissen die ganzen Reserven des Organismus in Anspruch genommen werden, ist es nicht nötig, wie in den Ruheversuchen, den ganzen Versuch während weniger als einen halben Kreislauf zu beenden. Größere, durch die Versuchstechnik hervorgerufene Änderungen in dem von der arteriellen Seite kommenden Blute, werden unter dem Einfluß schwerer Arbeit nicht stattfinden können.

Die Atmungspause kann bei schwerer Muskelarbeit sehr lästig werden, und wird wohl in mehreren Fällen den Versuch unmöglich machen. Die Anhäufung von CO_2 in der Atmungspause wird so groß werden können, daß man das Atmungsbedürfnis nicht unterdrücken kann. *Lindhard*²³ hat jedoch Bestimmungen bei einer Arbeit von 1450 kg/m je Minute ausführen können.

Keine andere Methode, mit Ausnahme der später zu besprechenden Acetylenmethode, wird wohl unter solchen Verhältnissen brauchbare Resultate liefern können.

Vergleichen wir die *Krogh-Lindhardsche* Methode mit den Methoden nach dem *Fickschen* Prinzip, so fällt gleich, wie schon früher hervorgehoben ist, die viel kürzere Versuchszeit, die weit einfachere Apparatur und die weniger komplizierte Versuchstechnik in die Augen.

Beide Methoden fordern, um brauchbare Resultate zu geben, eine gewisse Übung von der Vp. und einen Versuchsleiter, der die gasanalytische Methodik vollkommen beherrscht.

Die N_2O -Analysen werden allgemein als ziemlich schwierig angesehen. Wie alle Verbrennungsanalysen, fordern sie eine bedeutend große Übung und Erfahrung vom Experimentator. Für den Geübten sollten sie doch keine größere Schwierigkeiten bieten. In der letzten Zeit hat sich aber gezeigt, daß die Analysen jetzt undurchführbar sind.

Der Gang der Analysen ist kurz genommen der folgende:

1. Absorption der CO_2 in einer konzentrierten KOH-Lösung.
2. Absorption vom O_2 in einer Lösung von 10 g Pyrogallussäure in 100 g KOH und 55 ccm Wasser.
3. Verbrennung des N_2O , nachdem H_2 zu der CO_2 - und O_2 -freien Analysenluft hinzugefügt ist.

Die Schwierigkeiten zeigen sich nicht bei der Verbrennung von N_2O , sondern *die O_2 -Absorption ist nicht mehr durchführbar*. Wenn man atmosphärische Luft in dem Apparate hat, so wird O_2 im Laufe von 4—5 Minuten völlig absorbiert, und wiederholte Ablesungen mit zwischenliegenden Überführungen in die Absorptionsflüssigkeit zeigen vollkommen konstante Werte. Aber sobald N_2O zu der Analysenluft hinzugefügt wird, kann man keine konstanten Werte erhalten. Die Absorption wird scheinbar fortgesetzt, zwar sehr langsam, aber, wie die folgenden Beispiele zeigen werden, doch merkbar. Bei der CO_2 -Absorption haben sich keine Schwierigkeiten gezeigt. Da erhält man nach der gewöhnlichen Anzahl von Überführungen konstante Werte. Es muß also das O_2 -Absorptionsmittel oder das Stickoxydul in irgendeiner Weise von der früher verwendeten abweichen.

Ich habe erst das O_2 -Absorptionsmittel untersucht. Wie schon gesagt, verwenden wir eine alkalische Pyrogalluslösung. Der KOH für diese Lösung war früher ein Merck-Produkt mit schwarzer Etikette. Diese Qualität ist aber nicht mehr im Handel. Wir verwenden statt dessen KOH in Stangen Merck II und auch Pyrogallussäure von Merck. Mit dieser Lösung sind aber die Analysen undurchführbar. Ich habe dann Kaliumhydroxyd und Pyrogallussäure von verschiedenem Fabrikat untersucht, aber alle zeigen dieselben Schwierigkeiten.

Die untersuchten Fabrikate sind:

- Von *Kaliumhydroxyd*: 1. Merck II KOH in Stangen.
 2. Merck I KOH in Stangen.
 3. Merck KOH für analytische Zwecke.
 4. Technischer KOH.
 5. KOH in Stangen von Uddeholms Aktiebolag, Schweden.
- Von *Pyrogallussäure*: 1. Merck: Acidum Pyrogallicum.
 2. Pyrogallussäure von unbekanntem Fabrikat.
 3. Kodac Limited London: Pyro Crystals.
 4. Eastman Kodac Company, Rochester, N. Y. Permanent Crystal Pyro.

Ich habe auch verschiedene andere O_2 -Absorptionsmittel untersucht, wie Natriumhydro-sulfit in alkalischer Lösung, das ziemlich langsam absorbiert, und die sehr schnell absorbierende Lösung nach *Marshall* angegeben von *Bazett*²⁴. Diese Lösung, die jetzt hier im Laboratorium für die O_2 -Absorption eingeführt ist, besteht aus: 16 g Natriumhydro-sulfit, 14 g Kaliumhydroxyd, 3 g β -Antrachinonmonosulfonsaures Natrium, 100 ccm Wasser und 2—3 Tropfen $FeCl_3$. Diese Lösung absorbiert den O_2 sehr schnell. Bei einer Analysenprobe von 9 ccm mit einem O_2 -Gehalt von etwa 21% wird der O_2 im Laufe von etwa 2 Minuten völlig absorbiert. Die Lösung genügt für etwa 80—100 Analysen. Nach und nach geht die Absorption langsamer und es bilden sich dann auch leicht Luftblasen, die leicht, wenn sie nicht bemerkt werden, ein falsches

Resultat verursachen können. Die Lösung soll dann erneuert werden. Da die Lösung relativ verdünnt ist, wird die Analysenluft nicht ausgetrocknet, was bei der Pyrogalluslösung leicht geschehen kann. Diese Austrocknung kann leicht dem nichttroutinierten Experimentator große Schwierigkeiten machen. — Weder mit der Natriumhydrosulfidlösung, noch mit der oben beschriebenen Lösung kann man konstante Werte erhalten, wenn N_2O in der Analysenluft ist.

Ich werde jetzt einige Analysenresultate wiedergeben. Nach und auch meistens vor jeder N_2O -Analyse machte ich eine Atmosphärenanalyse, um den Analysenapparat zu kontrollieren. Die folgenden Zahlen sind die Ablesungen auf der Bürette, nachdem der CO_2 und auch der O_2 absorbiert sein sollte.

1. Kaliumhydroxyd Merck II.
Pyrogallussäure unbek. Fabrik.

7,954
49
45
40
38
34
29

2. Technischer KOH.
Merck = Pyrogallussäure.

7,030
26
26
21
18
—
—

die vorhergeh. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2$
= 20,97%

die folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 20,95\%$

d. folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 21,01\%$

3. Technischer KOH.
Pyrogallussäure von unbek. Fabrik.

8,452
50
48
46
45
41
39

4. KOH Merck I.
Merck = Pyrogallussäure.

7,130
26
21
20
17
11
10

d. folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 20,96\%$

d. folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 21,01\%$

5. Analysen KOH.
Merck = Pyrogallussäure.

6,940
35
30
30
28
24

6. KOH Merck I.
Engl. Kodac = Pyrogallussäure.

6,911
09
06
03
00
6,898

die vorhergeh. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2$
= 20,89%

d. folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 20,91\%$

d. vorhergeh. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2$
= 20,98%

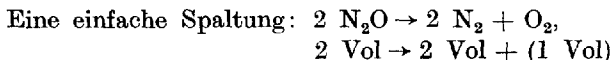
d. folg. Atm.-Anal. $CO_2 + O_2 = 20,99\%$

7. KOH Merck II. Absorptionsmittel nach <i>Marshall</i> .	8. Schwedischer KOH. Kodac = Pyrogallussäure.
7,444	7,780
20	72
90	64
59	64
30	60
7,394	56

die vorhergeh. Atm.-Anal. $\text{CO}_2 + \text{O}_2 = 20,90\%$ u. $20,96\%$ d. folg. Atm.-Anal. $\text{CO}_2 + \text{O}_2 = 20,99\%$

d. folg. Atm.-Anal. $\text{CO}_2 + \text{O}_2 = 20,86\%$

N_2O von verschiedenem Fabrikat hatte keinen Einfluß auf den Analysengang. Was mit dem Stickoxydul geschieht, ist noch nicht geklärt.



kann es nicht sein, das würde, wie die Formel zeigt, keine Volumenänderung geben. Daß es nicht Austrocknung oder Undichtigkeiten sein können, zeigen die Atmosphärenanalysen, die unmittelbar vor und nach den N_2O -Analysen gemacht wurden. Bei diesen erhielt ich vollkommen konstante Werte nach der normalen Anzahl Überführungen im O_2 -Absorptionsmittel. Von einer langsamen Sättigung der Lösung mit N_2O kann sicher auch nicht die Rede sein. Die Pyrogalluslösung wird genau in der von *Krogh* und *Lindhard* angegebenen Konzentration angewendet, und diese Forscher, wie viele andere, die im Laufe der Zeit die Analysen gemacht haben, haben nie die obengenannte Beobachtung gemacht. Selbst nach stundenlangem Aufenthalt der N_2O -haltigen Analysenluft in der O_2 -Absorptionspipette erhält man keine konstanten Werte.

Im Augenblick können wir also nicht die N_2O -Analysen durchführen. Glücklicherweise hat aber die von *Lindhard* und *Krogh* angegebene Methode gerade jetzt einen vortrefflichen Ablöser gefunden, es ist die von *Marshall* und *Grollman*²⁵ und *Grollman*¹¹ angegebene Modifikation der Methode.

D. Die Äthyljodidmethode nach *Henderson* und *Haggard*.

Im Jahre 1925 publizierten *Y. Henderson* und *H. W. Haggard*²⁶ eine neue von ihnen erfundene Methode zur Bestimmung des Herz-Minutenvolumens. Nach den Angaben der Verff. sollte die Methode allen anderen Methoden weit überlegen sein. Besonders wurde die Zuverlässigkeit, die Einfachheit der ganzen Versuchstechnik und vor allem die geringen Forderungen, die an die Vp. zu stellen sind, hervorgehoben. Die von *Henderson* und *Haggard* erhaltenen Resultate lagen zwar höher als die sonst als normal angegebenen, aber da sie keine der früher ge-

brauchten Methoden für zuverlässig hielten, machte das keine Schwierigkeiten.

Das Prinzip der Methode ist in großen Zügen das folgende:

Die Vp. atmet aus einem Spirometer eine Luftmischung, die C_2H_5J in geringer Konzentration enthält. Ein Teil dieses Äthyljodids wird von der Alveolarluft an das die Lungen durchströmende Blut abgegeben und hier im Laufe eines Kreislaufes zerstört. Unter sonst gleichen Verhältnissen wird die ans Blut abgegebene Menge dem Blutstrom durch die Lungen proportional sein. Der Blutstrom wird nach folgender Formel berechnet:

$$C = V \frac{I - E}{2A}$$

C = Kreislauf, V = Ventilation, $I = C_2H_5J$ in der Inspirationsluft, $E = C_2H_5J$ in der Expirationsluft, $A = C_2H_5J$ in der Alveolarluft und 2 = der Verteilungskoeffizient zwischen Lungenluft und Blut, d. h. die C_2H_5J -Konzentration im Blute ist $2A$.

Die obenstehende Formel hat nur Gültigkeit, wenn kein C_2H_5J mit dem venösen Blute zu den Lungen zurückkommt. Durch ihre Vorversuche meinten *Henderson* und *Haggard* bewiesen zu haben, daß das Jodäthyl im Laufe eines Kreislaufes völlig oder so gut wie völlig zerstört wird, also war die Formel gültig.

Die C_2H_5J -Menge in den verschiedenen Luftproben wird mit Hilfe einer von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Analysenmethode bestimmt. Durch Oxydation mit J_2O_5 wird das Jod freigemacht, in einer KJ-Lösung aufgefangen und durch Titration bestimmt. Die Alveolarluft wird automatisch durch ein von *Henderson* und *Haggard* konstruiertes Ventil aufgefangen.

Die neue Methode wurde mit dem größten Interesse aufgenommen, und viele fingen an, die Methode praktisch zu verwenden. Aber es zeigten sich große Schwierigkeiten. Bei genauer Prüfung hat es sich nach und nach gezeigt, daß die Methode wenigstens in der Originalform völlig unbrauchbar ist. Weder das Prinzip, noch die einzelnen Bestandteile der Methode haben einer Nachprüfung standhalten können. Nach einer eingehenden Analyse der vorliegenden Literatur muß man hoffen, daß nicht mehr Zeit und Geld in diese Methode gesteckt wird. Die im Laufe der Jahre mit dieser Methode erhaltenen Resultate müssen selbstverständlich mit der allergrößten Reserve betrachtet werden.

In dem folgenden werde ich eine kurze Übersicht über die C_2H_5J -Literatur geben.

*H. Barcroft*²⁷ richtet seine Kritik gegen die von *Henderson* und *Haggard* angegebene automatische Methode zur Alveolarluftentnahme. Auf Grund einer alten Versuchsreihe von *Krogh* und *Lindhard*^{8, 28} meint *Barcroft* zeigen zu können, daß die auf diese Weise entnommene Alveolarluftprobe kein zuverlässiges Bild der tatsächlichen Durchschnittsverhältnisse in den Alveolen gibt.

H. Baumann und *S. Lauter*^{29, 30, 31, 32} finden die Methode in der von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Form brauchbar. Ihrer Meinung nach kann man nicht mit Sicherheit C_2H_5J im venösen Blute nachweisen. Bei Kontrollversuchen mit der Fickschen Methode haben sie bei Tieren übereinstimmende Resultate gefunden. Die übereinstimmenden Resultate finden sie aber nur in den ersten 5 bis 15 Minuten der Äthyljodidatmung; wird die Versuchszeit auf 30 Minuten ver-

längert, so erhalten sie weit niedrigere Werte mit der Äthyljodidmethode als mit der Fickschen Methode. Siehe die folgende Tabelle nach *Baumann*³².

	nach 5 Minuten		nach 10 Minuten		nach 30 Minuten	
	H. u. H.	Fick	H. u. H.	Fick	H. u. H.	Fick
I.	—	—	8,50 l	8,05 l	—	—
II.	—	—	4,02 l	4,78 l	2,05 l	4,39 l
III.	—	—	3,36 l	3,68 l	—	—
IV.	4,86 l	4,42 l	—	—	1,53 l	4,88 l
V.	3,31 l	3,70 l	—	—	—	—

Aus der Tabelle sieht man, daß die nach 30 Minuten mit der Äthyljodidmethode erhaltenen Werte nicht mit den nach *Fick* erhaltenen Resultaten übereinstimmen, sondern ein Minutenvolumen von weniger als die Hälfte zeigen. Nach 5 und 10 Minuten stimmen die Werte dagegen ganz gut überein. Dieser Zeitfaktor scheint aber *Baumann* und *Lauter* gar nicht zu beunruhigen. *Baumann*³² schreibt: „Das Absinken der Werte erfolgt allmählich und bei den verschiedenen Vpn. gleichsinnig und proportional gleich. Wichtig ist nur, daß Versuche von gleichen Zeitabschnitten verglichen werden, da die Größe der Werte nur vom Faktor Zeit abhängig ist. Seit der ersten Veröffentlichung von *Kaup* und *Grosse*, haben wir stets kurze und lange Versuche gleichzeitig gemacht und gefunden, daß beide Werte sich in gleichem Sinne ändern, daß es also für physiologische und pathologische Kreislaufuntersuchungen völlig gleichgültig ist, ob man die Werte für kurze Perioden untereinander vergleicht oder diejenigen für lange Perioden. Damit dürfte erneut der Beweis geliefert sein, daß die Äthyljodidmethode zur Ermittlung des Minutenvolumens und Schlagvolumens ausgezeichnet brauchbar ist.

Ein sehr eigentümlicher Beweis für die Brauchbarkeit der Methode.

Die Verfasser suchen nicht das eigentümliche Verhalten des C_2H_5J zu erklären. Ob die bis jetzt von ihnen veröffentlichten Resultate in kurzen oder langen Versuche erhalten sind, wird aus ihren Angaben nicht klar. Das einzige, was sie interessiert, sind scheinbar die „richtigen“ Werte, die sie mit der Methode erhalten.

Cullis, *Rendel* und *Dahl*^{33, 34} machen Versuche mit weiblichen Vpn. und erhalten Durchschnittswerte von etwa 7,5 l in Ruhe. Die Werte variieren von 5,10 bis 13,5 l. Bei oberflächlicher Atmung finden sie zu niedrige Werte für die alveolare CO_2 -Prozente. Bei einigen Vpn. können sie überhaupt keine Übereinstimmung zwischen den nach *Henderson* und *Haggard* und den nach *Haldane* genommenen Alveolarluftproben erhalten. In diesen Fällen ist also die *Henderson* und *Haggard*-sche Methode unbrauchbar. Durch Änderung des Ventils und Verlängerung der Versuchszeit werden die Resultate etwas „verbessert“, aber sie liegen immer noch bedeutend höher, als die mit der *Krogh-Lindhardschen* N_2O -Methode erhaltenen Resultate.

Davies, *Whitridge* und *B. A. McSwiney*³⁵ machen Versuche mit Hunden und finden:

1. Daß der Verteilungskoeffizient nicht 2, sondern 5,2 ist.

2. Daß C_2H_5J in größeren Mengen mit dem venösen Blute nach den Lungen zurückkehrt. Unter gewissen Umständen ist die Differenz zwischen den Konzentrationen im arteriellen und gemischten venösen Blute ungefähr gleich dem Äthyljodidgehalt in der Alveolarluft multipliziert mit 2. Der Umstand, daß, wie diese

Tatsachen zeigen, die beiden Fehler der Methode die Tendenz haben, sich gegenseitig aufzuheben, ist die Ursache der in vielen Fällen erzielten „Richtigkeit“ der Resultate.

3. Daß die Alveolarluftentnahme nach *Henderson* und *Haggard* richtige Werte geben.

G. Lehmann^{36, 37} findet bei einer genauen Nachprüfung der einzelnen Bestandteile der Methode:

1. Daß das Äthyljodid sowohl von Wasser wie von Gummi in größeren Mengen absorbiert wird.

2. Daß in einem künstlich durchströmten Lungenpräparat der Verteilungskoeffizient zwischen 5,5 und 8,5 liegt.

3. Daß das Jodäthyl während eines Kreislaufes nicht vollständig zerstört wird, und die von *Haggard* und *Henderson* aufgestellte Formel also ungültig ist.

4. Daß der von *Kaup* und *Grosse* gefundene Verteilungskoeffizient von 2 ohne Zweifel auf Versuchsfehlern beruht, indem sie das Blut nicht mit C_2H_5J gesättigt haben.

Kaup und *Grosse*³⁸⁻⁴² finden in ihren ersten Versuchen sehr hohe Mittelwerte für das Minutenvolumen. Als Mittelwerte für Männer gaben sie 8,3 und für Frauen 6,88 l an. Sie modifizieren dann die Methode, indem sie eine Vorperiode von 20—30 Minuten einführen. In dieser Zeit soll die Vp. Jodäthyl atmen, aber es werden keine Proben genommen. In der Vorperiode wird nach *Kaup* und *Grosse* in irgendeiner mystischen Weise ein Gleichgewichtszustand eintreten und der eigentliche Versuch kann anfangen. *Kaup* und *Grosse*⁴² schreiben: „Wenn Spannungsgleichgewicht erreicht ist, wird ein Teil der aufgenommenen Jodäthylmenge nach den Lungen zurückkehren und hier wird das nicht zerstörte Jodäthyl wie die überflüssige Kohlensäure aus dem venösen Blute zu den Lungenalveolen abgegeben und mit der Expirationsluft entfernt.“

Das Jodäthyl muß nach diesen Angaben sehr merkwürdige Eigenschaften besitzen, indem die Diffusion gegen einen höheren Partialdruck stattfinden sollte. In einer neuen Arbeit kommt *Kaup*⁴³ zu noch überraschenderen Resultaten. Er schreibt u. a.: „Unsere Untersuchungen gaben als arteriellen O_2 -Wert im Mittel 18,2% O_2 und gleichzeitig 14,2% O_2 in der Alveolarluft, also ein nach der Diffusionstheorie nicht erklärbares Plus von 4% O_2 , d. s. rund 30 mm Hg.“

Entweder müssen die von *Kaup* untersuchten Personen ganz eigentümliche Lungen besitzen, oder, was wahrscheinlicher ist, die erhaltenen Resultate beruhen auf groben Versuchsfehlern.

Die ganze Versuchszeit wird nach *Kaup* und *Grosse* auf etwa 1 Stunde verlängert. Etwa 20 Minuten Atmung durch Mundstück und Ventil ohne Äthyljodid, 20 Minuten mit Äthyljodid, um „Gleichgewicht“ zu erhalten und etwa 10 Minuten die eigentliche Versuchszeit, wo die Proben genommen werden.

Das von *Henderson* und *Haggard* angegebene Ventil wird modifiziert, so daß der schädliche Raum verkleinert wird.

Nach diesen Änderungen finden *Kaup* und *Grosse* Werte für das Minutenvolumen, die etwa 30% unter den von ihnen früher gefundenen Werten liegen. Die neuen Werte stimmen mit denen, die sie mit der N_2O -Methode erhalten, gut überein.

Sie bestimmen den Verteilungskoeffizient zu 2. Dieser Verteilungskoeffizient beruht aber, wie *Lehmann*³⁷ zeigen konnte, sicher auf Versuchsfehlern, indem sie das Blut nicht mit C_2H_5J vollkommen gesättigt haben.

W. Mobitz und *K. Hinsberg*⁴⁴ meinen auf Grund ihrer Resultate behaupten zu können, daß die von *Starr* und *Gamble* (siehe später) erhobene Kritik nicht die praktische Verwendbarkeit der Methode berühren kann. Als Stütze für ihre Behauptung weisen sie auf die mit der Methode erhaltenen Resultate hin.

J. W. Moore, W. F. Hamilton und J. M. Kinsman⁴⁵ können schwerlich mit der von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Analysenmethode eine genügende Genauigkeit der C_2H_5J -Analysen erlangen.

Die Alveolarluftproben mit dem von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Ventil stimmen nicht mit den Proben nach *Haldane* und *Priestly* überein, sondern zeigen eine bedeutend niedrigere Kohlensäurekonzentration. Sie ändern das Ventil so, daß der schädliche Raum nur 7 cm beträgt, aber finden immer noch zu niedrige CO_2 -Prozente, wenn die Atmungsluft weniger als 550—600 ccm beträgt. Die Verfasser modifizieren die ganze Probeentnahme und finden Werte, die mit den nach *Haldane* und *Priestly* gewonnenen Werten schön übereinstimmen. Diese Proben geben niedrigere C_2H_5J -Prozente, als die *Henderson* und *Haggardschen* Proben, dies bewirkt wieder eine größere Zirkulation, indem der Nenner der *Henderson* und *Haggardschen* Formel kleiner wird. Da aller Wahrscheinlichkeit nach der C_2H_5J -Gehalt der Alveolarluft nach *Henderson* und *Haggard* zu hoch ist, muß der von *Henderson* und *Haggard* angegebene Verteilungskoeffizient größer als 2 sein.

Die Verfasser meinen zeigen zu können, daß unter verschiedenen Verhältnissen eine verschiedene C_2H_5J -Menge zu den Lungen zurückkehrt. Die von *Henderson* und *Haggard* angegebene Formel kann nicht verwendet werden.

Rosen und *White*⁴⁶ haben große Schwierigkeiten mit den C_2H_5J -Analysen. Von den Jodpentaoxydröhren wird gelegentlich eine unberechenbare Jodmenge freigegeben, die das Analysenresultat verdrehen. Sie finden zu niedrige CO_2 -Prozente in der Alveolarluft. Eine Änderung des Ventils verbessert das Resultat.

Starr und *Gamble*^{47, 48, 49} richten auf Grundlage scheinbar sehr gründlicher Versuche eine eingehende Kritik gegen die ganze Methode.

1. Sie zeigen, daß die *Jodbestimmung* mit J_2O_5 nicht theoretisch richtig sein kann, daß die Oxydation nicht nach der von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Formel stattfindet. Sie haben eine neue Analysenmethode ausgearbeitet. Das Ventil wird geändert. Gummi wird so weit wie möglich nicht verwendet. Mit der verbesserten Technik meinen sie, daß der wahrscheinliche Analysenfehler einen Fehler von 6—7% im Endresultat geben wird.

2. Der *Verteilungskoeffizient* wird von ihnen in vitro für Menschenblut zu 6,1, variierend von 5,6—6,5, bestimmt.

Sie finden diesen Verteilungskoeffizienten bestätigt, indem sie die Jodäthylmenge im arteriellen Blute teils direkt bestimmen, teils mit Hilfe der Alveolarluftspannung und den in vitro gefundenen Verteilungskoeffizienten berechnen, und finden übereinstimmende Werte. Der Verteilungskoeffizient ändert sich mit der Temperatur und mit der Blutbeschaffenheit.

3. Sie finden, daß eine größere, mit der Versuchszeit variierende C_2H_5J -Menge mit dem venösen Blute nach den Lungen zurückkehrt. Nach einer C_2H_5J -Atmung von etwa 15 Minuten darf jedoch die venöse C_2H_5J -Spannung für kürzere Zeiträume als so konstant angesehen werden, daß man eine Bestimmung der venösen C_2H_5J -Spannung ausführen kann. Die Spannungsbestimmung geschieht wie in den Kreislaufbestimmungen nach dem Fickschen Prinzip. Die arteriovenöse C_2H_5J -Differenz wird unter verschiedenen Verhältnissen stark variieren. Bei fortgesetzter Atmung reichert sich C_2H_5J im Organismus an, immer größere Mengen gelangen mit dem venösen Blute zu den Lungen, so daß die alveolare C_2H_5J -Spannung steigt.

4. Nach *Starr* und *Gamble* besteht eine *Minutenvolumenbestimmung* aus: Bestimmung der Ventilation, der C_2H_5J -Prozente der Einatmungsluft (I), der Ausatmungsluft (E), der Alveolarluft (A), und des venösen Blutes (cor. R). (Diese letzte Probe muß mit einem Zeitfaktor korrigiert werden, indem sie zu dem Zeit-

punkte der Alveolarluftentnahme hingeführt werden soll), und einer Bestimmung des Verteilungskoeffizienten.

Die Zirkulation wird dann nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{(I - E) \times \text{Ventilation}}{(A - \text{cor. } R) \times \text{Temp. cor.} \times \text{Verteilungskoeff.}}$$

Nach dieser vollkommenen Umgestaltung der ganzen Methode meinen *Starr* und *Gamble*, daß sie brauchbare Resultate geben kann. Die von ihnen in einer kurzen Versuchsserie erhaltenen Resultate zeigen ein Minutenvolumen zwischen etwa 3 und 5 l.

Whitridge Davies und *Gilchrist*⁵⁰ finden:

1. Daß Gummiteile nicht verwendet werden können, da Gummi große Mengen von C_2H_5J absorbierten.

2. Daß bei Doppelbestimmungen in kurzem Zeitabstand der letzte Versuch immer den kleinsten Kreislauf zeigt.

Die Verfasser meinen hieraus schließen zu können, daß größere Mengen von C_2H_5J den Kreislauf herabsetzen.

Wright und *Kremer*⁵¹ verwenden eine elektrische automatische Probenentnahme der Alveolarluft. Erst wenn die Atmungsluft 600 cem oder größer wird, stimmen die automatisch entnommenen Proben mit den Haldane-Proben überein. Um „richtige“ Proben zu bekommen, werden die Vpn. aufgefordert, willkürlich in einer Frequenz von 10—12mal in der Minute zu atmen.

Die von *Henderson* und *Haggard* angegebene Analysentechnik wird modifiziert. Sie bestimmen den Verteilungskoeffizienten bei Kälbern und finden, daß er von 2—7 variiert. Größere Mengen von C_2H_5J werden in dem venösen Blute nachgewiesen. Die zurückkehrende Menge wird unter verschiedenen Verhältnissen stark variieren, so daß die Methode wenigstens für Bestimmungen während körperlicher Arbeit völlig unbrauchbar ist.

In der allerletzten Zeit hat *Lindhard*⁵² die theoretische Grundlage der ganzen Methode eingehend kritisiert.

Nach dieser Literaturübersicht fragt man sich unwillkürlich, wie eine solche Methode sich überhaupt einbürgern konnte und wie die mit der Methode gewonnenen scheinbar richtigen Resultate zustande kommen konnten.

Die erste Frage kann wohl dadurch erklärt werden, daß ein dringendes Bedürfnis nach einer einfachen Methode zur Minutenvolumenbestimmung bestand. Die N_2O -Methode hatte besonders wegen der etwas schwierigen Analysen keine große Ausbreitung gefunden. Die Methoden nach dem Fickschen Prinzip waren sehr umständlich und für Arbeitsversuche ungeeignet. — In diesem Augenblick kamen *Henderson* und *Haggard* mit ihrer Methode, die alle anderen in jeder Richtung weit übertreffen sollte, — kein Wunder, daß die Methode mit größtem Interesse aufgenommen wurde. Erst bei nüchterner Nachprüfung zeigte es sich, daß die Methode so schlecht fundiert war, daß sie nie hätte veröffentlicht werden sollen.

Die scheinbar richtigen Resultate haben dazu beigetragen, daß viele Experimentatoren die Methode nicht wieder aufgeben wollten.

Wie sind die Resultate zu erklären? — Der eine bekommt „richtige“ Resultate mit einem Verteilungskoeffizient von 2, der andere mit

einem von 6,1. Der eine erhält die „richtigen“ Werte nach einer Versuchszeit von 10 Minuten, nach 30 Minuten dagegen allzu niedrige Werte, der andere erhält erst die „richtigen“ Werte nach 30 Minuten. Der eine kann große Mengen von C_2H_5J im venösen Blute nachweisen, der andere nicht, usw.

Ein Teil dieser Unstimmigkeiten beruht scheinbar auf mangelnder Kritik einiger Untersucher. Daß die Untersucher, welche den sicher verkehrten Verteilungskoeffizienten 2 gebrauchen, Resultate von ungefähr richtiger Größenordnung erhalten können, beruht sicher, wie besonders von *Starr* und *Gamble* hervorgehoben wird, auf dem eigentümlichen Zufall, daß sich die Fehler unter gewissen Umständen einander aufheben können.

Zusammenfassend darf man wohl behaupten, daß das verwendete Gas für Kreislaufbestimmungen ungeeignet ist, daß die Methode in der von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Form völlig unbrauchbar ist und daß sie, wenn sie auch in der von *Starr* und *Gamble* angegebenen Form unter gewissen Umständen vielleicht richtige Resultate geben kann, so kompliziert ist, daß sie nie praktische Anwendung finden wird. Je früher das Todesurteil über die Methode ausgesprochen werden kann, desto besser.

Die Alveolarluftentnahme nach *Henderson* und *Haggard* ist mit dem von *Henderson* und *Haggard* angegebenen Ventil nicht möglich. Durch Verminderung des schädlichen Raumes im Ventil kann man unter bestimmten Verhältnissen richtige Werte erhalten. Die Wahrscheinlichkeit für ein richtiges Resultat wird mit der Vp. und der Größe der Atmungsluft variieren.

E. Die Äthylenmethode von E. K. Marshall und A. Grollman.

Die Äthylenmethode von *E. K. Marshall* und *A. Grollman*²⁵ ist eine modifizierte Form der *Krogh-Lindhardschen* Methode. Statt N_2O verwenden *Marshall* und *Grollman* C_2H_4 . Das Äthylen wird in zwei verschiedenen Konzentrationen verwendet, etwa 2% und etwa 15%. Statt des Spirometers wird ein kleiner Gummisack von etwa 3 l benutzt. (Die Größe des Sackes soll jedoch am besten mit der Vitalkapazität der Vp. etwas variieren, man kann z. B. 3 Größen haben von 1,2—3 l Fassungsvermögen.) Der Versuch wird auf folgende Weise ausgeführt:

Nachdem die O_2 -Aufnahme mit dem *Kroghschen* Apparate bestimmt worden ist, wird die Vp. mit Nasenklemme und Mundstück versehen und atmet eine kurze Zeit aus der Atmosphäre, auf einen Befehl wird eine kräftige Ausatmung gemacht und der Hahn wird zum Sack hingedreht. Die Vp. atmet jetzt in etwa 15 Sekunden hin und zurück, so daß der Sack in jeder Inspiration völlig geleert wird. Diese Atmung soll so schnell sein, daß in diesen 15 Sekunden ungefähr 5—6 Respirationen vollführt werden. Nach den 15 Sekunden wird eine Luftprobe aus dem Lungen-Sacksystem in einen evakuierten Rezipienten entnommen; währenddessen atmet die Vp. ruhig weiter. 12 Sekunden später wird eine 2. Luftprobe genommen, der Hahn zur Atmosphäre gedreht und der Versuch ist beendet. Der ganze Versuch hat also etwa 27 Sekunden gedauert, weniger als die halbe Kreislaufzeit. Nach-

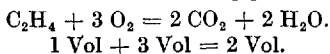
dem die beiden Luftproben analysiert worden sind, wird die Berechnung des Minutenvolumens nach der von *Lindhard*¹⁶ angegebenen Formel ausgeführt.

Die von *Marshall* und *Grollman* angegebene Modifikation der Methode ist in mehreren Richtungen eine bedeutende Verbesserung. Die Luft wird in dem Gummisack leichter als in dem Spirometer gemischt, da der Gummisack einen bedeutend kleineren schädlichen Raum hat. Der Sack ist sehr billig und leicht transportierbar. Die von vielen als lästig empfundene Atempause ist abgeschafft, so daß die Vp. während des ganzen Versuchs frei atmen kann.

Das Äthylen ist für Kreislaufbestimmungen nicht besonders geeignet. Es ist nicht so leicht löslich in dem Blute wie z. B. Stickstoffoxydul und Acetylen. Der Absorptionskoeffizient für C₂H₄ im Blut von 37° ist 0,123, für N₂O 0,405 und für C₂H₂ 0,740. Das Äthylen wird in höherem Grade als die beiden anderen Gase von den Lipoiden des Blutes gebunden. Die Löslichkeit wechselt deswegen ziemlich stark mit der Erythrocytenanzahl. Die Methode ist bei Vpn. mit abnormem Erythrocytengehalt ungeeignet. Da bei der hohen Konzentration, von etwa 15% der Atemluft, der Geruch und Geschmack ziemlich unangenehm werden kann, wird von *Marshall* und *Grollman* hauptsächlich nur die niedrigere Konzentration angewendet. Die Versuche, die ich gemacht habe, sind auch nur mit den niedrigen Konzentrationen ausgeführt worden. Das Äthylen ist später von dem viel besser geeigneten Acetylen ersetzt worden und hat jetzt kein Interesse mehr.

Ehe die Acetylenmethode erschien, habe ich einige Versuche mit dem Äthylen ausgeführt. Die Versuche waren darauf gerichtet, die Analysentechnik zu verbessern. Das Resultat war, wie aus dem folgenden hervorgehen wird, ziemlich negativ.

Die Luftproben werden nach *Marshall* und *Grollman* in evakuierten Rezipienten von etwa 80 ccm Inhalt aufgefangen und analysiert. Von jedem Rezipienten werden 2 Proben analysiert, in der einen Probe wird das Äthylen bestimmt, in der andern CO₂, O₂ (und N₂). Das Äthylen wird, um große Genauigkeit zu erreichen, in einem Apparat, dessen Bürette 50 ccm faßt und von 47—50 ccm feingeteilt ist, bestimmt. Die Bestimmung geschieht durch Verbrennung mit Hilfe eines glühenden Platindrahtes. Die Verbrennung geschieht nach folgender Formel:



Der O₂, CO₂ (und N₂) wird in einem gewöhnlichen Haldane-Apparat in einer 10 ccm großen Probe bestimmt.

Diese Teilung der Analysen schien uns sehr unbequem und zeitraubend zu sein. Um die Teilung zu umgehen, konstruierten wir einen Apparat, mit dem wir in derselben Probe C₂H₄, CO₂, O₂ (und N₂) bestimmen konnten. Die Analysen wurden auf folgende Weise ausgeführt: Erst wurde die CO₂ in konzentrierter KOH-Lösung absorbiert, dann das C₂H₄ verbrannt, die durch die Verbrennung entstandene CO₂ absorbiert, und zuletzt der O₂ in alkalischer Pyrogallussäurelösung absorbiert. Ehe der O₂ absorbiert werden konnte, mußte jedoch die Analysenluft durch Hinzufügen reinen N₂ verdünnt werden, da das Quecksilber sonst nach der O₂-Absorption in der Kugel der Ablesebürette stehen würde.

Theoretisch sollte man die Analysen in der oben beschriebenen Form durchführen können, es zeigte sich aber, daß es in Praxis nicht so glatt ging. Es war scheinbar unmöglich die Analysenluft während der Absorption von CO_2 und O_2 dampfgesättigt zu halten. Die Sättigung, die in dem gewöhnlichen Haldane-Apparat von etwa 10 ccm zustande kommt, gelingt scheinbar nicht bei der Analysenprobe von 50 ccm. Die verdampfenden Oberflächen sind nicht groß genug, um das größere Luftvolumen zu sättigen.

Wenn wir nur das Äthylen bestimmten, erhielten wir brauchbare Werte. Z. B.:

I.	II.	III.	IV.
2,170 %	1,675 %	1,599 %	3,240 %
2,171 %	1,672 %	1,596 %	3,239 %
2,168 %	1,675 %	—	—

Ich habe dann versucht, die Analysen mit einem 10 ccm Haldane-Apparat, in der von *Krogh* modifizierten Form, durchzuführen. Um die Genauigkeit zu kontrollieren, habe ich Doppelanalysen vom C_2H_4 gemacht. Die Resultate sind, wie die folgenden Zahlen zeigen werden, befriedigend.

I. Probe	Diff.	II. Probe	Diff.
1. 2,251 u. 2,254	0,003	2,210 u. 2,213	0,003
2. 2,388 u. 2,390	0,002	2,331 u. 2,331	0,000
3. 2,900 u. 2,904	0,004	2,819 u. 2,819	0,000
4. 2,702 u. 2,702	0,000	2,622 u. 2,623	0,004

Die O_2 Aufnahme je Liter Blut für E. H. Chr. in 6 Versuchen:

64 ccm	62 ccm	61 ccm	54 ccm	66 ccm	58 ccm
Mittel 60,8 ccm O_2 je Liter Blut.					

Diese Genauigkeit genügt selbst bei der geringen Konzentration von Äthylen. Sämtliche Analysen für einen Kreislaufversuch können in etwa 35 Minuten durchgeführt werden. Aber die Teilung der Analysen ist unbequem, und die Sicherheit auch nicht so groß wie bei dem Acetylen, das in höheren Konzentrationen verwendet werden kann. Oft zeigen sich auch bei den Verbrennungsanalysen überhaupt Schwierigkeiten, die man bei den Absorptionsanalysen nicht kennt.

F. Die Acetylenmethode nach A. Grollman.

Bei der Acetylenmethode von *Grollman*¹¹ ist die ganze Technik dieselbe wie bei der von *Marshall* und *Grollman* angegebenen Äthylenmethode. Das Acetylen scheint fast ideal für die Bestimmungen des Herzminutenvolumens zu sein. Es hat einen Absorptionskoeffizienten im Blute von 0,740, also größer als sowohl N_2O und C_2H_4 . Es kann in einer Konzentration bis zu 20 % der Atmungsluft verwendet werden. Die Analysen sind Absorptionsanalysen, die schnell und genau ausgeführt werden können. Es ist weniger lipophil als N_2O und C_2H_4 .

Die Analysen werden mit einem von *Krogh* modifizierten Haldane-Apparat mit einer 10 ccm-Bürette ausgeführt. Die Bürette ist von 10—4,5 ccm fein eingeteilt. Der Apparat hat 3 Absorptionspipetten, eine mit konzentrierter KOH-Lösung für CO_2 , eine mit einer Lösung von 20 g Mercuricyanid und 8 g NaOH in 100 ccm H_2O für das Acetylen

und eine mit der früher besprochenen antrachinonmonosulfonsauren Na-Lösung für die O₂-Absorption. Eine vollständige Analyse dauert etwa 13—14 Minuten, also 26—28 Minuten für den ganzen Kreislaufversuch.

Das Minutenvolumen wird mit Hilfe der *Lindhardschen* Formel¹⁶ berechnet. Ein ganzer Kreislaufversuch, inkl. der O₂-Bestimmung mit dem Kroghschen Apparat und die Berechnungen, dauern etwa 40 bis 45 Minuten. Wenn die Kreislaufbestimmungen bei mehreren Vpn. gleichzeitig ausgeführt werden können, wird die durchschnittliche Versuchszeit noch kürzer werden können.

Die Acetylenmethode ist in dem letzten Jahre hier im Laboratorium gebraucht worden und hat sich sowohl für Ruhe- wie auch für Arbeitsbestimmungen sehr bewährt. Die hier mit der Methode erhaltenen Resultate werden später veröffentlicht werden, in dem folgenden werde ich nur einige Versuchsergebnisse von rein methodischem Interesse mitteilen.

1. Die Vp. E. L. L. O₂-Aufnahme pro Minute in 6 Versuchen 220 ccm (214—229).

Spirometerversuche:

Datum	Zeit	Pulse	$\frac{(C_2H_2)_{I\text{cor.}}}{(C_2H_2)_{II}}$	$\frac{(O_2)_{I\text{cor.}}}{(O_2)_{II}}$	C ₂ H ₄ im Durchschnitt	ccm O ₂ pro Liter Blut
4. X.	9 Uhr 5 Min.	80	3,52	4,25	8,33	47
5. X.	9 „ 45 „	76	3,08	3,94	8,31	45
7. X.	9 „ 42 „	72	3,29	5,31	10,08	43
8. X.	10 „ 12 „	75	3,61	7,40	14,67	49
10. X.	9 „ 45 „	76	3,61	5,00	10,32	51
11. X.	9 „ 45 „	80	3,32	3,29	7,88	54
12. X.	9 „ 45 „	83	3,23	4,60	10,24	49,5
14. X.	9 „ 35 „	82	2,46	3,47	9,43	47
Durchschnitt:		78	3,27	4,66	9,90	48,2

Sackversuche:

1. X.	9 Uhr 50 Min.	68	1,42	2,39	11,14	45
4. X.	—	—	—	—	—	—
5. X.	9 Uhr 36 Min.	80	1,67	2,35	8,41	41,5
7. X.	9 „ 55 „	75	1,66	3,00	12,96	49,5
8. X.	9 „ 57 „	78	2,70	3,07	9,72	59
10. X.	10 „ 00 „	76	1,97	2,82	8,94	43
11. X.	9 „ 35 „	80	1,97	2,42	10,08	56
12. X.	10 „ 00 „	82	1,76	2,46	9,74	48
14. X.	9 „ 15 „	88	1,41	1,84	8,18	44
Durchschnitt:		78,4	1,82	2,54	9,90	48,3

Um einen evtl. Einfluß der verschiedenen Atmungstechnik zu untersuchen, haben wir Acetylenversuche sowohl mit der alten von *Krogh* und *Lindhard* angegebenen Spirometeratmung, wie auch mit dem Gummisack von *Marshall* und *Grollman* durchgeführt. Die ganze Versuchszeit beträgt in den Spirometerversuchen etwa 15—18 Sekunden,

in den Sackversuchen etwa 25—28 Sekunden. Die eigentliche Versuchszeit, d. h. die Zeit zwischen den beiden Probenentnahmen, ist nach beiden Methoden etwa 12 Sekunden. — Die erhaltenen Werte sollen nicht als Basalwerte gelten. Die Versuche wurden nur ausgeführt, um die schon genannte Frage zu lösen. Die Versuche wurden morgens, in nüchternem Zustande, nach 20—30 Minuten Ruhe auf einem Stuhle, ausgeführt. An jedem Tage wurde ein Spirometer- und ein Sackversuch in einem Zeitabstand von etwa 15 Minuten gemacht. Die Reihenfolge der Versuche wechselte in der Regel von Tag zu Tag.

Sackversuche: Mittel = 48,3 ccm. n = 8.			Spirometerversuche: Mittel = 48,2 ccm. n = 8.		
O ₂ pro Liter Blut	d	d ²	O ₂ pro Liter Blut	d	d ²
45	— 3,3	10,89	47	— 1,2	1,44
41,5	— 6,8	46,24	45	— 3,2	10,24
49	+ 0,7	0,49	43	— 5,2	27,04
59	+ 10,7	114,49	49	+ 0,8	0,64
43	— 5,3	28,09	51	+ 2,8	7,84
56	+ 7,7	59,29	54	+ 5,8	33,64
48	— 0,3	0,09	49,5	+ 1,3	1,69
44	— 4,3	18,49	47	— 1,2	1,44
$\varepsilon d^2 = 278,07$			$\varepsilon d^2 = 83,97$		

Der mittlere Fehler der Einzelbestimmung.

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{\varepsilon d^2}{n-1}}, \quad \mu = \pm \sqrt{\frac{278,07}{7}} = \pm 6,30 \text{ ccm}, \quad \mu = \pm \sqrt{\frac{83,97}{7}} = \pm 3,47 \text{ ccm}.$$

Der mittlere Fehler des Endresultates.

$$\frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{6,30}{\sqrt{8}} = \pm 2,22 \text{ ccm} = \pm 4,60\%, \quad \frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{3,47}{\sqrt{8}} = \pm 1,23 \text{ ccm} = \pm 2,54\%.$$

2. Die Vp. E. H. Chr. O₂-Aufnahme in 3 Versuchen 253 ccm (260, 249, 246).

Sackversuche:

Datum	Zeit	Pulse	(C ₂ H ₂) _I cor. ÷ (C ₂ H ₂) _{II}	(O ₂) _I cor. ÷ (O ₂) _{II}	C ₂ H ₂ im Durch- schnitt	ccm O ₂ pro Liter Blut
28. IX.	9 Uhr 49 Min.	60	2,30	1,37	4,93	58
30. IX.	9 „ 40 „	(75)	2,36	2,14	6,85	52
2. X.	9 „ 22 „	63	1,32	1,21	7,11	53
3. X.	9 „ 37 „	58	2,03	1,64	7,83	62
4. X.	9 „ 09 „	63	2,11	2,28	8,60	55
5. X.	9 „ 23 „	64	2,09	2,47	10,52	61
7. X.	9 „ 09 „	61	1,47	1,86	8,43	46
8. X.	9 „ 32 „	64	1,34	2,09	10,57	47
10. X.	9 „ 08 „	57	2,33	2,90	9,51	52
11. X.	9 „ 21 „	56	1,95	3,26	11,41	47
Durchschnitt:		60,7	1,93	2,12	8,58	53,3

Spirometerversuche:

Datum	Zeit	Pulse	(C ₂ H ₂)I cor. ÷ (C ₂ H ₂)II	(O ₂)I cor. ÷ (O ₂)II	C ₂ H ₂ im Durchschnitt	ccm O ₂ pro Liter Blut
28. IX.	9 Uhr 9 Min.	60	2,47	4,29	13,51	54
30. IX.	9 „ 9 „	(75)	2,82	5,43	14,74	53
2. X.	9 „ 48 „	57	1,95	3,12	12,17	52
3. X.	9 „ 07 „	58	2,31	3,46	11,49	52
4. X.	9 „ 30 „	59	2,34	3,11	11,60	60
5. X.	9 „ 13 „	63	2,12	4,81	15,26	48
7. X.	9 „ 29 „	60	2,52	2,77	8,90	56
8. X.	9 „ 08 „	60	2,26	2,70	9,49	55
10. X.	9 „ 32 „	57	2,20	2,46	10,03	61
11. X.	9 „ 13 „	56	3,10	3,28	10,12	65
Durchschnitt:		58,9	2,41	3,54	11,73	55,6

Sackversuche:

Mittel = 53,3 ccm. $n = 10$.

O ₂ pro Liter Blut	d	d^2
58	+ 4,7	22,09
52	- 1,3	1,69
53	- 0,3	0,09
62	+ 8,7	75,59
55	+ 1,7	2,89
61	+ 7,7	59,19
46	- 7,3	53,29
47	- 6,3	39,69
52	- 1,3	1,69
47	- 6,3	39,69

$$\varepsilon d^2 = 295,90$$

Spirometerversuche:

Mittel = 55,6 ccm. $n = 10$.

O ₂ pro Liter Blut	d	d^2
54	- 1,6	2,56
53	- 2,6	6,76
52	- 3,6	12,96
52	- 3,6	12,96
60	+ 4,4	19,36
48	- 7,6	57,56
56	+ 0,4	0,16
55	- 0,6	0,36
61	+ 5,4	29,16
65	+ 9,4	88,36

$$\varepsilon d^2 = 330,40$$

Der mittlere Fehler der Einzelbestimmung.

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{295,90}{9}} = \pm 5,74 \text{ ccm.}$$

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{330,40}{9}} = \pm 5,50 \text{ ccm.}$$

$$\frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{5,74}{\sqrt{10}} = \pm 1,81 \text{ ccm} = \pm 3,40\%, \quad \frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{5,50}{\sqrt{10}} = \pm 1,65 \text{ ccm} = \pm 2,96\%.$$

Bei Benutzung der obenstehenden Mittel für die O₂-Aufnahme je Minute und die in den Tabellen stehenden Durchschnittswerte erhalten wir für:

E. L. L.

	O ₂ ccm je Liter Blut	Min.-Vol. Liter	Schlag- Vol. ccm
Sackvers.	48,3	4,56	58,5
Spirom.	48,2	4,57	58,6

E. H. Chr.

	O ₂ ccm pro Liter Blut	Min.-Vol. Liter	Schlag- Vol. ccm
Sackvers.	53,3	4,75	79
Spirom.	55,6	4,55	76

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die verschiedene Atmungstechnik keinen Einfluß auf die O_2 -Aufnahme je Liter Blut hat. Bei der Vp. Fr. E. L. L. zeigt sich aber sehr deutlich, daß bei der Spirometeratmung in kürzerer Zeit mehr O_2 und C_2H_2 vom Blute aufgenommen wird, als bei der Sackatmung. Die Durchschnittszahlen der Differenz zwischen I und II sind, wie aus der Tabelle hervorgeht, bei der Sackatmung: 1,82 und 2,54, bei der Spirometeratmung 3,27 und 4,66. — In beiden Versuchsreihen haben wir zufälligerweise dieselbe Durchschnittskonzentration vom C_2H_2 gehabt. — Das kann nur bedeuten, daß bei der Spirometeratmung in kürzerer Zeit mehr Blut durch die Lungen passiert ist, als bei der Sackatmung. *Die Spirometeratmung muß also den Kreislauf am meisten beschleunigt haben.* Hieraus folgt, daß man bei dieser Vp. in Ruheversuche bei der Sackatmung eine längere Versuchszeit wählen kann als bei der Spirometeratmung.

Die Resultate bestätigen, daß die 3 Mischrespirationen in den Kreislaufversuchen nach Krogh und Lindhard genügend sind (s. o.).

Um die Brauchbarkeit der Methode bei schwächlichen Personen mit geringer Vitalkapazität zu prüfen, haben wir Minutenvolumenbestimmungen mit 2 alten Frauen gemacht.

Die Vpn. waren:

1. Frau B. N., 77 Jahre, 63,5 kg, 144 cm. O_2 je Minute 210 ccm.

Blutdruck: 16. X. 1929. 280/120. 17. X. 1929. 290/110. Klinische Diagnose: Hypertonie.

War ziemlich beweglich, aber wurde sehr schnell kurzatmig.

2. Frau V. V., 61 Jahre, 79,2 kg, 147 cm. O_2 je Minute 155 ccm.

Blutdruck: 22. XI. 1929. 300/130. 2. XII. 1929. 290/110. Klinische Diagnose: Hypertonie.

War sehr schwach, konnte nur mit 2 Helfern gehen. War am 22. III. 1930 stark indisponiert und mußte in den folgenden Tagen im Bett liegen.

Frau B. N. 210 ccm O_2 je Min.					Frau V. V. 155 ccm O_2 je Min.				
Dat.	Puls	ccm O_2 je Liter Blut	Min.-Vol. Liter	Schlag-Vol. ccm	Dat.	Puls	ccm O_2 je Liter Blut	Min.-Vol. Liter	Schlag-Vol. ccm
13. III.	100	70	3,0	30,0	13. III.	82	69	2,3	27,5
15. III.	94	64	3,3	34,9	15. III.	84	76	2,0	24,3
18. III.	84	60	3,5	41,7	18. III.	84	80	1,9	23,1
20. III.	88	69	3,1	34,7	20. III.	76	84,5	1,8	24,2
22. III.	86	70	3,0	34,9	22. III.	88	89	1,7	19,8
3. IV.	88	74	2,8	32,3	3. IV.	88	83	1,9	21,2
5. IV.	82	55	3,8	45,6	5. IV.	86	70	2,2	25,5
Durchschnitt	89	66	3,21	37,0	Durchschnitt	84	79	1,97	23,6

Beide Vpn. wurden im Auto von dem Hospital nach dem Laboratorium gefahren. Hier ruhten sie etwa 30 Minuten auf einem Stuhle,

ehe die Versuche ausgeführt wurden. Sie waren nicht nüchtern, aber es waren doch immer 4—5 Stunden seit der letzten Mahlzeit verlaufen. Die Versuche wurden immer mittags um etwa 12 Uhr ausgeführt. Es wurde ein Sack von etwa 1,5 l verwendet.

Die in den Tabellen stehenden Resultate sind nach 3 Vorversuchen gewonnen. Beide Vpn. zeigen, wie man erwarten sollte, eine gute Ausnützung des zirkulierenden Sauerstoffes. Die Ausnützung für Frau V. V., die schwächlichste Vp., ist abnorm hoch, das Minutenvolumen und Schlagvolumen entsprechend klein. Daß die Hypertoniker ein niedriges Minuten- und Schlagvolumen haben, hat auch u. a. *Kroetz*⁵² mit derselben Methode gefunden.

Um die kürzeste Zeit für die vollkommene Mischung der Sack- und Lungenluft zu bestimmen, haben *Marshall* und *Grollman* 2 Methoden verwendet, 1. Atmung einer Wasserstoffmischung²⁰ und 2. Bestimmung des Minutenvolumens nach einer verschiedenen langen Mischungszeit²⁵. Sie finden, daß nach etwa 15 Sekunden die Mischung bei allen Vpn. vollkommen ist und daß der Versuch bis etwa 30 Sekunden dauern darf.

Wir haben eine andere und einfachere Methode verwendet.

Der Gummisack hat die Form wie bei *Marshall* und *Grollman*, mit dem einen Ende steht er mit einem Dreiwegehahn in Verbindung, in das andere Ende ist ein dünner Gummischlauch eingelegt. Durch diesen Gummischlauch haben wir eine feine Glasröhre bis etwa zur Mitte des Sackes hineingeführt und haben hierdurch die Proben genommen. Um die Einwirkung der Respirationsphase soweit wie möglich zu umgehen, werden alle Proben, nach dem Vorschlag von *Lindhard*, auf die Inspiration genommen. Wir nehmen nun, um die Mischung zu kontrollieren, 3 Proben. Zum Beispiel I nach 10 Sekunden, II nach 20 Sekunden und III nach 30 Sekunden. Wir berechnen die Ausnützung nach I und II, nach I und III und nach II und III. Wenn bei I schon vollkommen gemischt war, und wenn bei III noch keine Veränderung des zu den Lungen kommenden venösen Blutes eingetreten ist, sollen die Minutenvolumen, nach den 3 Proben berechnet, gleich groß sein. Genaue Übereinstimmung haben wir zwar in den sehr wenigen Versuchen, die wir gemacht haben, nicht gefunden, aber die Abweichungen sind doch relativ klein.

Ruhebeispiele:		I u. II	I u. III	II u. III
1.	I, II u. III bzw. nach 15—27 u. 40 Sek. . .	56 ccm	60,5 ccm	64,6 ccm
2.	I, II u. III „ „ 12—24 u. 28 „ . .	79 „	78 „	77 „

Wir haben auch dieselben Bestimmungen während der Arbeit auf dem Kroghschen Fahrradergometer ausgeführt. Wir fanden hier ganz gute Übereinstimmungen zwischen den Werten nach I und II und nach I und III berechnet, wogegen die nach II und III viel mehr variierten. Bei einer Arbeit von 1200 kg/m je Minute zum Beispiel:

	I u. II	I u. III	II u. III
1.	138 ccm	121 ccm	101 ccm
2.	126 „	127 „	145,5 „
3.	123 „	130 „	162 „

(Bei den Arbeitsversuchen wurden die Proben noch nicht aus derselben Respirationsphase genommen.)

Eine gründliche Nachprüfung mit der oben beschriebenen Kontrolle würde sicher lohnend sein. Bei Arbeitsversuchen ist die Feststellung der richtigen Versuchszeit von allergrößter Bedeutung. Es ist von Bedeutung, die Versuchszeit so lang wie möglich zu machen, ohne jedoch die Zeit eines Kreislaufes zu überschreiten. Bei einer Arbeit von etwa 1500 kg/m je Minute finden wir z. B. ein Minutenvolumen von etwa 30 l, hat die Vp. 5 l Blut, können wir mit einer Kreislaufzeit von etwa 10 Sekunden rechnen. Also, der ganze Versuch soll in weniger als 10 Sekunden beendet werden. Es ist jetzt von der größten Bedeutung, zu wissen, ob die Sack-Lungenluft bei der kräftigen Atmung schon nach 5 Sekunden oder erst nach 8 Sekunden gemischt ist. Bei einer kleineren Arbeit kann man eine längere Versuchszeit wählen, aber wie lange diese sein darf, beruht immer noch auf einer Schätzung des Versuchsleiters. Diese Schätzung wird immer ein schwacher Punkt der ganzen Methode sein. Eine wirkliche effektive Kontrolle würde bei der Beurteilung der gefundenen Werte von größter Bedeutung sein.

Bei der Beurteilung der Resultate gilt es für die Arbeitsversuche in noch höherem Grade als für die Ruheversuche, daß man nicht auf Einzelbestimmungen bauen darf. Die Streuung der Werte ist so groß, daß man erst durch Bildung des arithmetischen Mittels ein Bild der Durchschnittsverhältnisse bekommen kann.

Um dieses zu zeigen, werde ich 2 Versuchsreihen mit den Vpn. H. E. N. und M. N. mitteilen. Die Bestimmungen sind alle während einer Arbeit von 1440 kg/m je Minute ausgeführt. Das Tempo und die Belastung war bei allen Versuchen gleich groß, 64,5 Pedalumdrehungen je Minute und 3 kg. Jeden Tag wurden 1 oder 2 Bestimmungen gemacht. Die erste Bestimmung wurde nach etwa 20 Minuten Arbeit ausgeführt, die zweite etwa 10 Minuten später. Die Versuche wurden immer morgens in nüchternem Zustande ausgeführt.

Wie aus den Resultaten hervorgeht, ist bei der Vp. H. E. N. in 31 Versuchen der mittlere Fehler der Einzelbestimmungen $\pm 11,10$ ccm = $\pm 9,34\%$, der mittlere Fehler des Endresultates $\pm 1,99$ ccm = $\pm 1,67\%$; bei M. N. sind dieselben Größen in 45 Versuchen: $\pm 13,33$ ccm = $\pm 11,02\%$ und $\pm 1,99$ ccm = $\pm 1,64\%$.

Man muß selbstverständlich darauf achten, daß die so berechneten „mittleren Fehler“ sowohl die eigentlichen Versuchsfehler wie auch die physiologischen Variationen umfassen. In die nachfolgenden Tabellen

H. E. N. 3 kg 64,5 Umdrehungen
je Minute.

Datum	ccm O ₂ pro Liter Blut	<i>d</i>	<i>d</i> ₂
29. I.	116	— 3	9
30. I.	142	+ 23	529
1. II.	110	— 9	81
4. II.	141	+ 22	484
7. II.	122	+ 3	9
14. II.	115	— 4	16
19. II.	113	— 6	36
21. II.	127	+ 8	64
24. II.	105	— 14	196
26. II.	113	— 6	36
28. II.	127	+ 8	64
3. III.	120	+ 1	1
5. III.	112	— 7	49
7. III.	108	— 11	121
7 III	112	— 7	49
19. III.	110	— 9	81
19. III.	106	— 13	169
19. III.	92	— 27	729
21. III.	108	— 11	121
21. III.	117	— 2	4
24. III.	112	— 7	49
24. III.	126,5	+ 8	64
26. III.	128	+ 9	81
26. III.	137	+ 18	324
28. III.	121	+ 2	4
28. III.	130	+ 11	121
2. IV.	119	+ 0	0
2. IV.	125	+ 6	36
3. IV.	115,5	— 4	16
4. IV.	130	+ 11	121
4. IV.	126	+ 7	49
	119	$\varepsilon d^2 = 3713$	

$$n = 31.$$

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{3713}{30}} = \pm 11,10 \text{ ccm} = \pm 9,34\%.$$

$$\frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{11,10}{\sqrt{31}} = \pm 1,99 \text{ ccm} = \pm 1,67\%.$$

$$n = 45 \text{ (zu M. N.)}$$

$$\mu = \pm \sqrt{\frac{7809}{44}} = \pm 13,33 \text{ ccm} = \pm 11,02\%.$$

$$\frac{\mu}{\sqrt{n}} = \pm \frac{13,33}{\sqrt{45}} = \pm 1,99 \text{ ccm} = \pm 1,64\%.$$

M. N. 3 kg. 64,5 Umdrehungen
= 1440 kg/m je Minute.

Datum	ccm O ₂ pro Liter Blut	<i>d</i>	<i>d</i> ₂
20. II.	122	+ 1	1
20. II.	116,5	— 4,5	20,25
21. II.	93	— 28	784
22. II.	127	+ 6	36
22. II.	104	— 17	289
25. II.	133,5	+ 12,5	156,25
25. II.	126,5	+ 5,5	30,25
28. II.	110	— 11	121
1. III.	134	+ 13	169
4. III.	126	+ 5	25
8. III.	103	— 18	324
8. III.	104	— 17	289
8. III.	106	— 15	225
17. III.	98	— 23	529
18. III.	109	— 12	144
18. III.	118	— 3	9
20. III.	129	+ 8	64
20. III.	138	+ 17	289
22. III.	105	— 16	256
22. III.	135	+ 14	196
25. III.	129	+ 8	64
25. III.	134	+ 13	169
27. III.	126	+ 5	25
29. III.	131	+ 10	100
29. III.	101	— 20	400
3. IV.	122	+ 1	1
3. IV.	101	— 20	400
5. IV.	134	+ 13	169
5. IV.	119	— 2	4
8. IV.	115	— 6	36
8. IV.	124	+ 3	9
10. IV.	116	— 5	25
10. IV.	120	— 1	1
12. IV.	126	+ 5	25
12. IV.	107	— 14	196
14. IV.	105	— 16	256
23. IV.	117,5	— 3,5	12,25
26. IV.	129	+ 8	64
26. IV.	136	+ 15	225
3. V.	127	+ 6	36
3. V.	147	+ 26	676
27. V.	138	+ 17	289
31. V.	146	+ 25	625
20. VI.	126,5	+ 5,5	30,25
21. VI.	125	+ 4	16
	121	$\varepsilon d^2 = 7809$	

sind *sämtliche durchgeführten Versuche miteinbezogen*. Die Tabellen zeigen, daß man sich nicht mit 2 oder 3 Bestimmungen begnügen darf. Etwa 6 Versuche sollten das Minimum sein.

Es soll hier noch darauf aufmerksam gemacht werden, daß man bei *Arbeitsversuchen die Bestimmungen absolut während der Arbeit ausführen muß*, und nicht unmittelbar nach der Arbeit. Der Kreislauf verändert sich beim Aufhören der Arbeit fast momentan, so daß Bestimmungen, z. B. 20 Sekunden nach der Arbeit, bedeutend niedriger liegen werden als während der Arbeit, aber um wieviel niedriger, kann man in dem einzelnen Fall nicht wissen.

Die Art der Arbeit spielt aus versuchstechnischen Gründen eine große Rolle. Der Lauf muß z. B. als ungeeignet für die Bestimmungen angesehen werden. Am besten geeignet scheint die Arbeit auf dem Kroghschen Fahrradergometer, wo die Vp. auf der Stelle bleibt und frei atmen kann. Die Arbeit auf dem Fahrradergometer hat noch einen sehr großen Vorteil, nämlich, daß man hier die Arbeit genau messen kann und den Versuch hindurch konstant halten kann, was bei dem Laufe z. B. sicher unmöglich sein wird.

Die mit der Acetylenmethode während schwerer Arbeit erhaltenen Werte stimmen ganz mit den früher mit Hilfe der *Krogh-Lindhard*-schen N_2O -Methode erhaltenen Resultate überein. Die beiden Methoden bauen zwar auf demselben Prinzip, aber die Versuchstechnik ist jedoch, wie schon erwähnt, verschieden. Die Übereinstimmung der Resultate muß als eine wertvolle Kontrolle der Methoden betrachtet werden können.

Gewöhnlich erhält man bei *Ruheversuchen erst brauchbare Resultate nach 2—3 oder mehreren Vorversuchen*. Die ungeübten Vpn. müssen sich erst an die Technik und die ganze Laboratorienluft gewöhnen, ehe sie als psychisch indifferent betrachtet werden können. Wenn erst die Vp. an den Versuch gewöhnt ist, kann man, wie die Resultate von *Grollman*^{11, 53, 54, 55, 56} zeigen, von Tag zu Tag fast stabile Werte erhalten. Die Schwankungen belaufen sich nur auf wenige Prozente. Um aber diese gleichen Werte zu erhalten, müssen die Versuchsbedingungen immer genau dieselben sein. Eine jede Methode, die theoretisch richtig ist, wird unter den genau gleichen Verhältnissen dasselbe Resultat geben. Die Frage ist jetzt, kann man überhaupt von Versuch zu Versuch die gleichen Bedingungen schaffen, und mit welcher von den theoretisch einwandfreien Methoden gelingt das am leichtesten. Was die erste Frage anbelangt, so muß man gestehen, daß man strenggenommen nie genau dieselben Bedingungen reproduzieren kann, aber man kann sich doch bemühen, daß die Versuche von Tag zu Tag unter scheinbar denselben Bedingungen stattfinden. Man muß vor allem sein Interesse auf den Zustand der Vp. richten. Bei allen Kreislaufversuchen in Ruhe,

wo man Basalwerte erhalten will, soll die Vp. nüchtern, völlig ausgeruht und psychisch indifferent sein. Die Länge der Ruhepause ist von größter Bedeutung. Unter sonst gleichen Verhältnissen wird die Gleichheit der Resultate von der Länge der vorhergehenden Ruheperiode abhängig sein und innerhalb gewisser Grenzen mit dieser zunehmen.

Wenn die Werte, die *Krogh* und *Lindhard* mit ihrer Methode erhielten, bedeutend mehr variierten, als dies *Grollman* jetzt mit seiner Acetylenmethode findet, so bedeutet das nicht, daß die von ihnen verwendete Methode verkehrt war, sondern daß sie oft eine zu kurze Ruheperiode verwendet haben, um wirkliche Basalwerte zu erhalten. Die Ruheperiode war oft nur 15 Minuten und weniger.

Grollman hat sehr großes Gewicht auf diesen Punkt gelegt. Um streng „basale“ Bedingungen zu erhalten, werden die Versuche morgens gleich nach dem spontanen Aufwachen der Vp. ausgeführt. Im Laufe von 5–10 Minuten nach dem Aufwachen wird die O₂-Bestimmung angefangen. Danach werden die Pulse gezählt und zuletzt der eigentliche Kreislaufversuch gemacht. Während des ganzen Versuches braucht die Vp. sich nicht zu rühren, sondern kann ruhig liegenbleiben. Nur wenn die Vp. die normale Anzahl Stunden geschlafen hat, wird der Versuch ausgeführt. Die Vp. hat in den letzten 12 Stunden vor dem Versuche weder gegessen noch getrunken. Die Temperatur des Versuchsraumes ist das ganze Jahr hindurch zwischen 20 und 23°.

Die von *Grollman* geforderten Versuchsbedingungen können in der Klinik leicht erfüllt werden, schwieriger bei Versuchen im physiologischen Laboratorium.

Wenn eine Vp. den Versuch 2–3mal durchgemacht hat, wird die psychische Wirkung des Acetylenversuches minimal sein. *In dem Augenblick, wo der eigentliche Kreislaufversuch anfängt, werden wir mit absolut basalen Verhältnissen rechnen können.* Die kräftigen Mischrespirationen bedeuten eine Störung, aber da der ganze Versuch in weniger als der halben Kreislaufzeit beendet ist, wird diese Störung keinen Einfluß auf die Zusammensetzung des venösen Blutes haben. Das Blut, das während des Kreislaufversuches zu den Lungen kommt, wird immer noch „basal“ sein. Die mit dieser Methode erhaltenen Werte werden also wirkliche Basalwerte sein.

Anders mit den *Methoden nach dem Fickschen Prinzip.* Die Versuchszeit ist hier so lang dauernd, daß man nicht mit streng basalen Verhältnissen rechnen kann. Die Arterienpunktur wird auch immer einen störenden Einfluß auf die Vp. ausüben.

Zusammenfassung.

1. *Die Methoden nach dem Fickschen Prinzip* sind theoretisch richtig, aber die Versuchstechnik ist kompliziert, die Versuchszeit lang,

und es ist sehr schwierig, die Bestimmungen während streng basalen Verhältnissen durchzuführen.

2. Die N_2O -Analysen sind augenblicklich nicht durchführbar.

3. Die Äthyljodidmethode muß als völlig ungeeignet zur Bestimmung des Kreislaufs angesehen werden. Die Aufrechterhaltung der Methode auf Grundlage nur scheinbar richtiger Resultate ist absolut verwerflich.

4. Die Acetylenmethode ist theoretisch einwandfrei.

5. Die Durchführung eines Versuches fordert sehr wenig von der Vp.

6. Da der Versuch in der Ruhe weniger als die halbe Kreislaufzeit dauert, kann man mit absolut basalen Verhältnissen rechnen.

7. Die totale Versuchszeit ist kurz, inkl. Bestimmung der O_2 -Aufnahme, Analyse der beiden Luftproben und Berechnung, dauert ein Versuch 40—45 Minuten.

8. Die ganze Versuchstechnik ist relativ einfach, der Versuchsleiter muß jedoch die gasanalytische Methodik beherrschen.

9. Die ganze Apparatur ist billig und leicht transportierbar.

10. Die Acetylenmethode muß also als die bestgeeignete existierende Methode zur Bestimmung des Kreislaufes bei Menschen in Ruhe und während körperlicher Arbeit angesehen werden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Fick, Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 1870; 2 (1872). — ² Lauter, S., Münch. med. Wschr. 1930, Nr 13, 526. — ³ Krogh, A., u. Lindhard, J. of Physiol. 47, 431 (1914). — ⁴ Krogh, A., u. Lindhard, Ibidem 51, 59 (1917). — ⁵ Christiansen, Douglas u. Haldane, Ibidem 48, 244 (1914). — ⁶ Föppinger, v. Papp u. Schwarz, Das Asthma cardiale. Berlin: Julius Springer 1924. — ⁷ Krogh, A., Wien. klin. Wschr. 1922, Nr 13. — ⁸ Krogh, A., u. Lindhard, J. of Physiol. 47, 30 (1913). — ⁹ Kroetz, Chr., Zbl. inn. Med. 15, 275 (1930). — ¹⁰ Ewig u. Hinsberg, Klin. Wschr. 1930, 647. — ¹¹ Grollman, A., Amer. J. Physiol. 88, 3 (1929). — ¹² Bornstein, Z. exper. Path. u. Ther. 9, 250 (1911). — ¹³ Zwuntz, Müller u. Markoff, Z. Balm. 1912, 1415. — ¹⁴ Krogh, A., u. Lindhard, Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 27, 100 (1912). — ¹⁵ Lindhard, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. 1925, 1581. — ¹⁶ Lindhard, J. of Physiol. 57, 17 (1922). — ¹⁷ Lindhard, Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 35, 117 (1916). — ¹⁸ Sonne, C., Arch. f. Physiol. 163, 75 (1915). — ¹⁹ Lundsgaard, C., u. K. Schierbeck, Amer. J. Physiol. 64, 210 (1923). — ²⁰ Marshall u. Grollman A., Amer. J. Physiol. 86, 110 (1928). — ²¹ Fredericia, Kgl. Danske Vidensk. Selsk. Forhandl. 1916, 113. — ²² Krogh, A. u. Lindhard, J. of Physiol. 47, 112 (1913). — ²³ Lindhard, Pflügers Arch. 161, 233 (1915). — ²⁴ Bazett, Amer. J. Physiol. 86, 558 (1928). — ²⁵ Marshall u. A. Grollman, Amer. J. Physiol. 86, 117 (1928). — ²⁶ Henderson, Y., u. H. W. Haggard, Ibidem 73, 193 (1925). — ²⁷ Barcroft, H., J. of Physiol. 63, 162 (1927). — ²⁸ Krogh, A. u. Lindhard, Biochem. Z. 59, 260 (1914). — ²⁹ Baumann, H., Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1928, 429. — ³⁰ Baumann, H., u. S. Lauter, Klin. Wschr. 1928, 2000. — ³¹ Baumann, H., u. S. Lauter, Ibidem 1929, 599. — ³² Baumann, H., u. S. Lauter, Verh. dtsh. Ges. inn. Med., XLI. Kongreß Wiesbaden 1929. — ³³ Cullis, Rendel u. Dahl, J. of Physiol. 62, 104 (1926). — ³⁴ Cullis, Rendel u. Dahl, Ibidem 64, 39

(1927). — ³⁶ *Davies, Whitridge* u. *B. A. MacSwiney*, Brit. med. J. **1927**, 863. —
³⁶ *Lehmann, G.*, Arb.physiol. **1**, 114 (1928). — ³⁷ *Lehmann, G.*, Ibidem **1**, 595 (1928).
 — ³⁸ *Kaup u. Grosse*, Münch. med. Wschr. **73**, 1873 (1926). — ³⁹ *Kaup u. Grosse*,
 Ibidem **1927**, 755. — ⁴⁰ *Kaup u. Grosse*, Ibidem **1927**, 1353. — ⁴¹ *Kaup u. Grosse*,
 Z. Kreislaufforschg **1929**, 44. — ⁴² *Kaup u. Grosse*, Arb.physiol. **1**, 357 (1928). —
⁴³ *Kaup, J.*, Ibidem **2**, 541 (1930). — ⁴⁴ *Mobitz, W.*, u. *K. Hinsberg*, Arch. f. exper.
 Path. **123**, 282 (1927). — ⁴⁵ *Moore, J. W.*, *W. P. Hamilton* u. *J. M. Kinsman*,
 J. amer. med. Assoc. **87**, 817 (1926). — ⁴⁶ *Rosen, J. T.*, u. *H. L. White*, Amer. J.
 Physiol. **78**, 168 (1926). — ⁴⁷ *Starr, J.*, u. *C. J. Gamble*, J. of biol. Chem. **71**, 509
 (1927). — ⁴⁸ *Starr, J.*, u. *C. J. Gamble*, Amer. J. Physiol. **87**, 451 (1929). — ⁴⁹ *Starr*,
J., u. *C. J. Gamble*, Ibidem **87**, 474 (1929). — ⁵⁰ *Whitridge, Davies* u. *A. R. Gilchrist*,
 Quart. J. Med. **20**, 247 (1927). — ⁵¹ *Wright, S.*, u. *M. Kremer*, J. of Physiol. **64**,
 107 (1927). — ⁵² *Kroetz, Chr.*, Klin. Wschr. **1930**, Nr 21, 966. — ⁵³ *Grollman, A.*,
 Amer. J. Physiol. **89**, 584 (1929). — ⁵⁴ *Grollman, A.*, Ibidem **90**, 210 (1929). —
⁵⁵ *Grollman, A.*, Ibidem **93**, 19 (1930). — ⁵⁶ *Grollman, A.*, Ibidem **93**, 536 (1930). —
⁵⁷ *Lindhard*, Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg. Dresden 1930.
