

II.

Aus der Medizinischen Klinik in Greifswald.

Untersuchungen über die Kreislaufgeschwindigkeit bei experimentellen Anämien.

Von

Prof. P. Morawitz und Dr. G. Denecke.

Trotz vieler Bestrebungen der letzten Jahrzehnte, die Kreislaufgeschwindigkeit zu messen und einen Eindruck von Änderungen des Stromvolumens unter krankhaften Bedingungen zu gewinnen, ist die Zahl sichergestellter Tatsachen auf diesem Gebiete gering. Das hängt z. T. mit den großen technischen Schwierigkeiten der meisten Methoden zusammen, die zur Bestimmung der Kreislaufgeschwindigkeit dienen. Möglichkeiten, Fehler zu machen, sind zahlreich. Außerdem scheint es aber, daß auch den Methoden selbst z. T. prinzipielle Fehler anhaften, die sich besonders dann geltend machen, wenn man am kranken Organismus arbeitet.

Man kann die heute üblichen Verfahren einteilen in solche, bei denen ein körperfremdes Gas inhaliert wird (Zuntz¹, Krogh und Lindhard², Bornstein³) und in solche, bei denen aus dem Vergleiche der körpereigenen Gase des rechten und linken Herzens die Kreislaufgeschwindigkeit errechnet wird. (Zuntz und Hagemann⁴, Loewy und v. Schroetter⁵, Plesch⁶.) Das zuletzt erwähnte Verfahren ist unzweifelhaft das zuverlässigere. Die Schwierigkeit besteht hier hauptsächlich darin, die Blutgase des rechten Herzens zu bestimmen. A. Loewy und v. Schroetter haben das durch Analyse von Alveolarluft erreicht, die aus einem durch Lungenkatheter abgesperrten Lungenlappen stammte und durch Verschuß des Bronchus in Spannungsausgleich mit dem Blute des rechten Herzens gebracht worden war. Dazu ist freilich ein bronchoskopischer Eingriff erforderlich. Daher hat das an sich gewiß sehr brauchbare Verfahren nur eine sehr beschränkte Breite der Anwendung. Plesch hat diese

Schwierigkeit dadurch umgangen, daß er die Spannung der Gase des venösen Blutes mit einem Gasgemisch sich ausgleichen läßt, das aus einem Sacke wiederholt ein- und ausgeatmet wird. Dadurch ist die Methode natürlich auch am kranken Menschen anwendbar geworden. Aber es hat sich ein neuer Mißstand ergeben: Es ist nämlich höchst fraglich, ob in der kurzen Zeit der Sackatmung stets ein völliger Spannungsausgleich zwischen den Blutgasen des rechten Herzens und des Sackes zu erreichen ist. Speziell muß man das für manche Krankheiten bezweifeln (dekompensierte Herzkrankheiten), bei denen überhaupt nur eine ganz oberflächliche Atmung möglich ist. Fride-ricia (7) hat versucht, durch Kontrolluntersuchungen das Verfahren von Plesch zuverlässiger zu gestalten. Es ist dadurch aber gleichzeitig ganz unhandlich geworden. Übrigens kommt für kranke, schlecht atmende Menschen verschiedener Art, besonders für Lungenkranke, auch für Herzkranke, vielleicht noch eine andere Fehlermöglichkeit in Frage: Der O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes wird bei allen diesen Methoden aus dem Hämoglobingehalt errechnet, unter der Voraus-setzung, daß das arterielle Blut wie normal annähernd vollständig mit O_2 gesättigt ist. Auch diese Voraussetzung braucht nicht immer zuzutreffen.

Die Verfahren, die auf der Aufnahme körperfremder Gase durch das die Lunge durchströmende Blut beruhen, sind technisch sehr schwierig zu handhaben, meist nur bei geübten Personen mit einiger Zuverlässigkeit ausführbar. Außerdem ergeben sich auch bei ihnen mancherlei Fehlermöglichkeiten, die zu immer neuen Änderungen der Technik Anlaß geben. Aber keine Änderung der Technik kann die Tatsache aus dem Wege schaffen, daß ein Teil des Blutes schon während der Dauer der Inhalation einen Kreislauf vollendet hat, also schon zum zweiten Male in der Lunge mit der Gasmischung in Be-rührung kommt. Das ist z. B. für das Blut der Kranzgefäße, viel-leicht auch der Art. bronchiales anzunehmen. Ein Fehler entsteht da-durch sicher, wie groß er ist, läßt sich schwer schätzen.

Die komplizierte Technik sowie die mannigfaltigen Fehlerquellen aller bisher vorgeschlagenen Verfahren, besonders aber auch die Tat-sache, daß man bei Kranken nur selten in der Lage ist, einen der-artigen Versuch fehlerfrei durchzuführen, bringt es mit sich, daß wir noch sehr wenig zuverlässige Grundlagen zur Beurteilung der Strom-geschwindigkeit bei Krankheiten besitzen. Bei Plesch finden sich allerdings größere Beobachtungsreihen, die sich auch auf Herzkranke und Anämische beziehen. Indessen sind die Befunde von Plesch z. T. so wenig wahrscheinlich, daß man Versuchsfehler annehmen

muß. So fand er z. B. bei Kranken mit Herzfehlern mehrfach eine vermehrte Stromgeschwindigkeit. Auch seine Befunde bei Anämien, bei denen er bisweilen eine Steigerung der Kreislaufgeschwindigkeit auf das 4—5fache der Norm fand, sind durch den Grad der Strombeschleunigung überraschend. Bornstein (8) hat mit seiner CO_2 -Methode bei perniziösen Anämien Zahlen erhalten, die nur auf eine Strombeschleunigung auf etwa das Doppelte der Norm deuten.

Bei dieser Lage der Dinge erscheint es nicht überflüssig, weiter experimentelles Material zu sammeln, das mit möglichst einfacher und einwandfreier Methode gewonnen wurde. Auf Veranlassung des einen von uns hat Vorpahl (9) schon 1914 eine Versuchsreihe über Änderungen der Kreislaufgeschwindigkeit bei Herzinsuffizienz ausgeführt. Das Verfahren war folgendes: Bei Kaninchen wird in Urethannarkose Blut durch Herzpunktion aus dem rechten und linken Ventrikel entnommen und sein O_2 -Gehalt bestimmt. Durch eine größere Zahl von Versuchen an normalen, ruhenden Tieren werden Durchschnittswerte für die Ausnutzung des Sauerstoffes im Kreislaufe ermittelt. Bei einer anderen Serie von Tieren wird nach dem Verfahren von Stadler (10) eine Trikuspidalinsuffizienz angelegt. Wie schon Stadler festgestellt hatte, treten nach gut gelungenem Eingriffe alle Erscheinungen einer schweren Insufficiencia cordis auf. Das ist auch in den Versuchen Vorpahls der Fall gewesen: Stauungsorgane und Aszites waren oft nachweisbar. Auch bei diesen an Herzinsuffizienz leidenden Tieren werden in derselben Weise wie bei normalen Untersuchungen des Herzblutes aus dem rechten und linken Herzen ausgeführt. Vorausgesetzt wird dabei, daß der O_2 -Verbrauch der Gewebe, also der Gesamtstoffwechsel, unverändert bleibt, was man wohl annehmen kann.

Vorpahl findet bei 12 Versuchen an normalen Tieren eine Differenz von 4,92% Sauerstoff zwischen arteriellem und venösem Blute, was einem prozentigen Verluste von 39,2% des vorhandenen Sauerstoffes entspricht. Allerdings kommen innerhalb der einzelnen Normalversuche nicht unerhebliche Schwankungen des O_2 -Verlustes vor. Demgegenüber zeigen die 30 Versuche, die an 10 Kaninchen mit künstlicher Trikuspidalinsuffizienz ausgeführt wurden, einen durchschnittlichen O_2 -Verlust von 52,5%, eine Zahl, die sich sogar auf 56,5% erhöht, wenn man nur jene Versuche berücksichtigt, bei denen sich autoptisch sichere Stauungserscheinungen nachweisen ließen. Vorpahl schließt auf Grund seiner Versuche, daß es mit der von ihm angewandten Methode möglich ist, die Verlangsamung des Kreislaufes bei experimenteller Herzinsuffizienz nachzuweisen und auch

einen Eindruck davon zu gewinnen, wie hochgradig die Stromverlangsamung sein muß, damit deutliche Stauungserscheinungen entstehen. Vorpahl berechnet, daß eine Verlangsamung der Zirkulation auf $\frac{3}{4}$ — $\frac{2}{3}$ der Norm hierfür ausreicht.

Es erschien uns aussichtsvoll, mit derselben Technik, wie sie Vorpahl anwandte, den Kreislauf bei Anämien zu untersuchen. Hierüber liegen schon eine Anzahl von Untersuchungen vor, die mit verschiedenen Verfahren ausgeführt wurden, aber sämtlich darauf hindeuten, daß bei Anämien die Kreislaufgeschwindigkeit erhöht sein dürfte: Schon vor mehr als 10 Jahren haben Mohr (11) sowie Morawitz und Röhmer (12) nach experimenteller Prüfung aller anderen Möglichkeiten der O₂-Versorgung der Gewebe bei schweren Anämien eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit als notwendig bezeichnet. Plesch fand nun auch mit seiner oben erwähnten Methode bei mehreren Fällen menschlicher Anämien gewaltige Vermehrungen des Minutenvolumens, das etwa das 3—5fache des Normalen betragen kann. Die Zahlen erscheinen ganz außerordentlich hoch. Mit der Tigerstedtschen Stromuhr arbeitete Weizsäcker (13) am Hunde. Da mehrere Versuche an der gleichen Arterie nicht möglich sind, vergleicht er Normalwerte, die er von gesunden Tieren erhielt, mit solchen von Hunden, die vorher durch Pyrocin anämisiert waren. Im allgemeinen zeigen seine Werte bei subchronischen Anämien eine Zunahme der Blutgeschwindigkeit. Allerdings ist diese quantitativ weniger bedeutend als bei Plesch und beträgt nur das 2—3fache der Norm. Bei akuten Anämien sind die Ausschläge nicht überzeugend, ja es findet sich zuweilen sogar eine Abnahme des Stromvolumens. Endlich hat Bornstein einige mit seiner CO₂-Inhalationsmethode bei Anämischen gewonnenen Resultate mitgeteilt. Sie weisen ebenfalls auf eine Beschleunigung des Blutstromes auf etwa das Doppelte der Norm hin. Alle diese Beobachtungen, wozu auch noch einige ältere von Mohr treten, sind aus methodisch-technischen Gründen nicht sehr überzeugend, weitere Versuche daher notwendig.

Technik. Die Versuche an normalen Kaninchen wurden genau wie bei Vorpahl ausgeführt. Die Tiere waren mit Urethan narkotisiert (oberflächlich) und wurden schon etwa 1 Stunde vor Beginn des Versuches auf das Brett aufgespannt. Das Blut aus dem rechten und linken Herzen gewannen wir durch Punktion. Die hierzu verwandte Spritze faßte 5 ccm und enthielt 1 ccm Natriumoxalatlösung sowie eine Glasperle zur gleichmäßigen Verteilung der Blutkörperchen. Wenn man hinreichend große Tiere wählt, gelingen die Punktionen meist ohne Schwierigkeiten. Nur wenige Male gelangen sie uns nicht oder es erfolgten Verletzungen, die den Tod des Tieres durch Hämoperikard zur Folge hatten. An der Farbe

des Blutes sieht man leicht, ob man Blut aus dem rechten oder linken Teil des Herzens gewinnt. Die Analyse der Blutgase erfolgte nach der Ferricyanidmethode von Barcroft-Haldane (14). Um die von Vorpahl für normale Tiere gefundenen Zahlen zu ergänzen, haben wir wiederum eine größere Zahl von Normalversuchen ausgeführt.

Zur Anämisierung bedienten wir uns nur der Blutentziehung aus der Ohrvene. Da in anämischem Blute häufig eine stärkere Sauerstoffzehrung erfolgt (Morawitz 15, Warburg 16), achteten wir darauf, daß die Analysen sich möglichst sofort an die Blutentnahme anschlossen. Die Anämisierungsperioden dauerten im Durchschnitte 14 Tage.

Voraussetzung bei dieser Versuchsanordnung ist, daß die Anämisierung keine wesentlichen Änderungen des Gesamtstoffwechsels zur Folge hat, d. h., daß der O_2 -Verbrauch normal bleibt. Untersuchungen des respiratorischen Stoffwechsels anämischer Kaninchen sind von E. Grafe (17) und Eberstadt (18) ausgeführt worden. Während toxische Anämien (Phenylhydrazin) oft mit einem Absinken des respiratorischen Gaswechsels einhergehen, fand E. Grafe bei Aderlaßanämien den respiratorischen Gaswechsel normal oder ein wenig erhöht. Damit ist wohl die notwendige Vorbedingung für einen Vergleich der O_2 -Werte im Blute normaler und anämischer Tiere gegeben.

1. Versuche an normalen Kaninchen.

12 Normalversuche von Vorpahl ergeben einen durchschnittlichen absoluten O_2 -Verlust von 4,92%. Doch kommen unter scheinbar gleichen Bedingungen erhebliche Schwankungen vor. Die höchste Zahl beträgt 6,24, die niedrigste 2,77% O_2 .

Vorpahl sucht die Ursache hierfür hauptsächlich darin, daß die nicht ganz tief narkotisierten Tiere gelegentlich doch auf dem Operationsbrette Bewegungen machen. Außerdem fallen uns aber in seiner Tabelle besonders die niedrigen Werte bei solchen Tieren auf, die schon spontan ein besonders niedriges O_2 -Bindungsvermögen im Blute, also wenig Hämoglobin, hatten. Das trifft für Versuch 1, 8 und 11 zu. Der niedere Hämoglobingehalt des Blutes ist auf eine sog. Stellanämie zu beziehen.

Es schien uns erwünscht, die von Vorpahl ermittelten Werte durch eine Anzahl weiterer Untersuchungen an Normaltieren zu ergänzen, um eine möglichst sichere Grundlage zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse zu gewinnen.

Als Durchschnittswert unserer 13 Versuche — einige unvollständig gelungene sind in der Tabelle nicht erwähnt — ergibt sich ein absoluter Verlust von 5,17% O_2 im Kreislaufe, eine Zahl, die mit der von Vorpahl unter denselben Bedingungen ermittelten sehr gut übereinstimmt (4,92% O_2). Auch die relativen Werte mit einer Höchstaussnutzung von etwa 45% des vorhandenen O_2 bewegen sich in den-

Tabelle 1.

Eigene Versuche an normalen Kaninchen. A. = Arteriell, V. = Venös.

Kaninchen	O ₂ -Gehalt in 100 ccm Blut	Absoluter O ₂ - Verbrauch	Prozent- verlust des Blutes an O ₂	Bemerkungen
Nr.	in ‰	in ‰	in ‰	
1	A. 19,91 V. 16,38	3,53	17,7	Tier unruhig
1	A. 17,60 V. 10,50	7,10	40,3	Dasselbe Tier, 2 Tage später
1	A. 16,8 V. 9,6	7,2	42,8	Dasselbe Tier
1	A. 13,4 V. 9,9	3,5	26,1	Tier unruhig
2	A. 17,15 V. 13,15	4	23,3	Tier ruhig
2	A. 16 V. 12,5	3,5	21,8	—
3	A. 16,25 V. 12,25	4	24,6	—
4	A. 15,55 V. 10,15	5,45	35,0	—
5	A. 15,7 V. 9,7	6	38,2	—
6	A. 16,45 V. 9,45	7	42,5	—
7	A. 15,6 V. 10,2	5,4	34,6	—
8	A. 14,77 V. 9,36	5,41	36,6	—
9	A. 15,35 V. 9,06	5,29	33,8	—
Durchschnitt	—	5,17	32,1	—

selben Breiten wie bei Vorpahl. Indessen darf man dieser an sich erfreulichen Übereinstimmung deswegen keinen zu großen Wert beilegen, als auch bei uns wie bei Vorpahl von Versuch zu Versuch trotz scheinbar gleicher Bedingungen nicht unerhebliche Schwankungen vorkommen. Unser niedrigster Wert beträgt 3,5, unser höchster 7,2. Auch wir konnten sehen, daß jene Versuche niedrigere Werte ergaben, bei denen die Tiere nicht absolut ruhig gewesen waren. Diese Inkonstanz der Befunde beim normalen Tier muß natürlich bei Beurteilung pathologischer Befunde berücksichtigt werden. Man wird daher bei anämischen Tieren nur dann auf eine einzelne Zahl viel

Wert legen dürfen, wenn der Befund völlig aus dem Bereiche der Norm herausfällt. Sonst sind die Durchschnittswerte einer größeren Versuchsreihe heranzuziehen.

2. Versuche an anämischen Kaninchen.

Tabelle 2.

Kaninchen	Hämoglobin-Anten- rieth	O ₂ -Gehalt in 100 ccm Blut	Absoluter Verbrauch	Prozent- verlust des Blutes an O ₂	Bemerkungen
Nr.	in ‰	in ‰	in ‰	in ‰	
1	50	A. 11,4 V. 7,7	3,7	32,4	—
2	44	A. 8,3 V. 5,3	3	36,1	Atmet schlecht
3	55	A. 10,2 V. 5,9	4,3	42,1	—
1	38	A. 10,45 V. 8,45	2	19,1	Tier unruhig
4	?	A. 7,43 V. 4,34	3,09	41,4	—
5	38	A. 9,95 V. 7,92	2,03	20,4	—
6	?	A. 10,72 V. 7,32	3,4	32	—
7	48	A. 11,96 V. 8,8	3,16	26	—
8	43	A. 10,31 V. 7,5	2,81	27,2	—
9	24	A. 5,83 V. 2,64	3,19	54,7	—
10	28	A. 8,14 V. 5,78	2,36	27,7	—
11	20	A. 4,9 V. 1,87	3	61	Art.-Wert berech- net
12	15	A. 3,7 V. 1,5	2,2	59	Art.-Wert berech- net
Durchschnitt	—	—	3,1	36,8	—

Ein Überblick über die Resultate dieser Tabelle lehrt folgendes: Wie zu erwarten war, sind tatsächlich die Durchschnittszahlen für den O₂-Verlust im Kreislaufe bei Anämien niedriger, als bei normalen Tieren. Einem durchschnittlichen Verluste von 5,17‰ (bzw. 4,92‰) beim normalen Tier steht hier eine Zahl von 3,1‰ gegenüber, also von etwa 60‰ des normalen Wertes. Da nun nach den Versuchen

von E. Grafe der respiratorische Gaswechsel von Kaninchen, die durch Aderlässe anämisiert worden sind, nicht sinkt, sondern gleichbleibt, oder höchstens etwas steigt, können wir in dieser Zahl den Ausdruck eines beschleunigten Blutumlaufes sehen. Im Durchschnitte würde er in unseren Versuchen auf etwa das $1\frac{1}{2}$ fache des Normalen oder etwas darüber beschleunigt sein. Die Zahlen wären wohl noch niedriger ausgefallen, wenn wir mehr ganz schwere Anämien mit einem Hämoglobingehalt unter 20% hätten untersuchen können. Denn wenn auch kein völliger Parallelismus zwischen Verminderung des Hämoglobingehaltes und vermindertem absolutem Verluste an O_2 im Kreisläufe zu finden ist, so geht aus unseren Versuchen, besonders aus Versuch 12, wohl hervor, daß bei sehr niedrigem Hämoglobingehalt geringe Zahlen gefunden werden, aus denen sich z. B. in Versuch 12 eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit auf mehr als das Doppelte des Normalen errechnen läßt. Bei nur mäßig herabgesetztem Hämoglobingehalt (bis etwa 40%) sind die Erscheinungen weniger deutlich, wenn auch hier die niedrigen Werte des O_2 -Verbrauchs, die an der unteren Grenze der Norm liegen, auf eine Beschleunigung des Blutstromes hindeuten.

Im ganzen bewegen sich die Werte, die wir aus unseren Versuchen erschließen können, quantitativ etwa in denselben Grenzen, die von Bornstein mit seiner CO_2 -Methode beim anämischen Menschen gefunden worden sind. Sie bleiben aber hinter den von Plesch ermittelten Zahlen zurück, der eine 3—5fache Beschleunigung des Blutstromes beim Anämischen gefunden hatte.

Noch etwas Anderes läßt sich aus unserer Tabelle folgern: Die Kompensation im Kreisläufe des Anämischen wird nicht allein oder ganz überwiegend durch eine Vermehrung der Stromgeschwindigkeit geleistet. Daneben spielt noch ein anderes Moment eine sicher bedeutende Rolle: das ist die stärkere Ausnutzung des vorhandenen Sauerstoffes. Während die normalen Durchschnittszahlen zwischen 30 und 40% liegen, findet man hier Werte von über 50, ja bis 60% hinauf. Es entspricht das durchaus den Erfahrungen, die Morawitz und Röhmer bei Gelegenheit früherer Versuche am Armvenenblute anämischer Menschen gemacht haben, während Plesch dieses kompensatorische Moment gegenüber der Zirkulationsbeschleunigung zu sehr hat in den Hintergrund treten lassen.

Zusammenfassung:

1. Durch gasanalytische Untersuchung des durch Herzpunktion gewonnenen arteriellen und venösen Blutes ruhender normaler und

anämischer Kaninchen lassen sich brauchbare Vergleichswerte für die Beurteilung des Kreislaufes bei Anämien gewinnen.

2. Es stellt sich heraus, daß bei anämischen Tieren eine Beschleunigung des Kreislaufes nachweisbar ist, die im allgemeinen um so größer erscheint, je schwerer die Anämie ist.

3. Durch Vergleich der für normale und anämische Tiere ermittelten Zahlen für den O_2 -Verlust im Kreislaufe läßt sich berechnen, daß bei schweren Anämien eine Beschleunigung des Kreislaufes auf das Doppelte der Norm oder mehr vorkommen kann.

4. Neben der Beschleunigung des Blutstromes ist auch eine prozentisch stärkere Ausnutzung des vorhandenen Sauerstoffes eine wichtige kompensatorische Möglichkeit bei experimentellen Anämien.

Literatur.

1. Zuntz, Markoff u. Müller, zit. nach Kuhn u. Stauber, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1919, Bd. 20, S. 360. — 2. Krogh u. Lindhard, Skandin. Arch. f. Physiol. 1912, Bd. 27, S. 100. — 3. Bornstein, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. 14. — 4. Zuntz u. Hagemann, Stoffwechsel des Pferdes. Berlin 1898. — 5. Loewy und v. Schroetter, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. 1. — 6. Plesch, Ebenda Bd. 6. — 7. Fridericia, Biochem. Zeitschr. Bd. 85. — 8. Bornstein, Verh. d. 29. Kongr. f. innere Med. 1912, S. 457. — 9. Vorpahl, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 129, S. 333. — 10. Stadler, Ebenda Bd. 83. — 11. Mohr, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1905, Bd. 2, S. 435. — 12. Morawitz u. Röhmer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94, S. 529. — 13. Weizsäcker, Zur Frage der Blutgeschwindigkeit bei Anämie. Inaug.-Diss. Heidelberg 1910. — 14. Barcroft-Haldane, s. Barcroft, Ergebn. d. Physiol. 1908, Bd. 8. — 15. Morawitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 298. — 16. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909, Bd. 56, S. 112. — 17. E. Grafe, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51, S. 2840. — 18. Eberstadt, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 329.
-