

# Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

74. Jahrg. Nr. 10. — Abteilung A (Vereinsnachrichten), S. 171—188. — 8. Oktober

---

## Hermann Rein: Die Kohlensäure als Regulans des Energiestoffwechsels im Warmblüter-Organismus.

Zusammenfassend. Vortrag, gehalten in d. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am 3. Mai 1941.]

(Eingegangen am 14. Mai 1941.)

Der Herr Präsident der Deutschen Chemischen Gesellschaft richtete an mich die ehrenvolle Einladung, über meine Arbeiten in einem zusammenfassenden Vortrag zu berichten. Bei der großen Ausdehnung meines Arbeitsgebietes ist dies im Rahmen eines Einzelvortrages nicht ganz einfach, zumal auch dem Hörerkreis die Probleme z. Tl. etwas ferner liegen mögen. Der von mir gewählte Titel kündigt eigentlich nur ein kleines Teilergebnis unserer Arbeiten an. Ich will es benutzen, um Ihnen eine Vorstellung über die Gesamtplanung und Ergebnisse unserer Bemühungen zu vermitteln.

Alle Lebensleistungen der tierischen Zellen und Gewebe, seien es mechanische Arbeit, osmotische Arbeit der Epithelien und Drüsen bei Sekretion und Resorption, planmäßige Wärmeproduktion, Erzeugung elektrischer Energie oder energieverbrauchende chemische Synthesen, beruhen auf dem Umsatz bestimmter, energiereicher, hochmolekularer Stoffe in energiearme Endprodukte. Zu einem wirklichen Verständnis des Lebensgeschehens wird man daher nur über die Klarstellung der Stoffwechselvorgänge durchdringen können.

Die chemische Untersuchung isolierter Zellen und Gewebe hat mancherlei Anhaltspunkte über die Art der Energiestoffe und ihres Abbaues erbracht. Aber trotz ausgedehnter, unendlich mühevoller Forschungsarbeit sind wir heute noch weit davon entfernt, uns wirklich befriedigende Vorstellungen über die Energieumwandlungen in den Zellen und Organen machen zu können. So wissen wir in vielen Fällen noch nicht einmal sicher, inwieweit Kohlehydrate, Fett oder Eiweißstoffe die eigentlichen „Treibstoffe“ sind. Allem Anschein nach stehen die Kohlenhydrate ganz im Vordergrund des Geschehens. Sicher handelt es sich um katalytisch ausgelöste und unterhaltene Umsetzungen. Wir kennen dank der Arbeit der Biochemie eine Fülle von Katalysatorsystemen, von Zwischen- und Endprodukten sowie von regulierenden Wirkstoffen. Aber wir haben Grund zu zweifeln, ob alle diese Stoffe in Wirklichkeit eine Rolle spielen, ob sie nicht teilweise durch die notwendige Zerstörung der Zellstruktur bei der chemischen Verarbeitung als Kunstprodukte entstehen. Die außerordentliche Labilität des zu untersuchenden Objektes, der lebendig organisierten Substanz, ist das Haupthindernis für ihre experi-

mentelle und insbesondere ihre chemische Erforschung. Darum ist es eine Forderung, daß neben den rein chemischen Methoden solche eingesetzt werden, welche, verständlicherweise auf physikalischer Grundlage aufbauend, das „Nihil delere“ zum obersten Grundsatz haben.

Um die Erfüllung dieser Forderung habe ich mich gemeinsam mit zahlreichen Mitarbeitern seit etwa 15 Jahren bemüht. Das Ziel war die energetisch-bilanzmäßige Beobachtung der Organfunktionen von ihrem Stoffwechsel her. Ich war mir klar darüber, daß der eingeschlagene Weg keine sensationellen Ergebnisse bringen würde, aber daß er eine Notwendigkeit für die Weiterentwicklung der Physiologie der höheren Organismen darstellte und insbesondere aus dem Nebeneinander vieler gesicherter Tatsachen möglicherweise die wirkliche Organisation des Lebendigen Schritt für Schritt dem Verständnis näher bringen würde. Das „Nihil delere“ mußte, wie sich bald ergab, im weitesten Sinne gefaßt werden, wenn es sich um Untersuchungen am hochdifferenzierten Organismus der höheren Tiere handelt. Der durch den Blutkreislauf bedingte, stoffwechselfähige und hormonal-regulatorische Zusammenhang des jeweils untersuchten Organes mußte ebenso streng gewahrt bleiben wie der nervöse. Schon allein die künstliche Durchströmung isolierter Organe mit Blut oder gar Blutersatzflüssigkeit kann, wie wir bald einsahen, Anlaß zu Reaktionsformen werden, die für das natürliche Lebensgeschehen völlig bedeutungslos sind. Gerade die Verwendung von isolierten, künstlich durchbluteten Organen als Testobjekt für verschiedene Hormone ist die Ursache für viele, über Jahrzehnte festgehaltene Irrtümer hinsichtlich der physiologischen Funktion dieser Hormone geworden. — Ich möchte damit keineswegs die vielen wertvollen Tests an isolierten Organen, namentlich für pharmakodynamische Zwecke, als unbrauchbar erklären! Wir können sie hierfür nicht entbehren, nur muß man sich hüten, dabei gefundene Ergebnisse ohne weiteres auf das Organ in seinem natürlichen Zusammenhang mit dem Organismus zu übertragen.

Die Untersuchungsverfahren sollten, wie oben gesagt, außerdem einen quantitativen Einblick in das Stoffwechselgeschehen geben, so daß ein Vergleich mit den äußerlich meßbaren Leistungen der untersuchten Organe, also Aufstellung einer regelrechten Energiebilanz unter Bestimmung des „Wirkungsgrades“ im Sinne von Physik und Technik möglich wird.

Eine wichtige, seit Jahrzehnten bewährte Versuchsanordnung für die Messung des Gesamtenergieumsatzes im ganzen Organismus ist die Feststellung des  $O_2$ -Verbrauches und der  $CO_2$ -Abgabe über die Atmung geworden. Alle unsere heutigen Vorstellungen über den Energiebedarf des Organismus fußen auf solchen Messungen. Darüber hinaus gelang es so, den Wirkungsgrad der Muskelarbeit festzustellen, grundsätzliche Fragen des Muskelstoffwechsels zu klären und viele Fragen des Trainings, der Arbeitsphysiologie usw. eindeutig zu beantworten. Man spricht auch von „indirekter Calorimetrie“, wenn man aus dem Atemgaswechsel den Gesamtenergieumsatz ermittelt. Durch gleichzeitigen Einsatz der direkten Calorimetrie des lebenden Organismus wurde ihre Brauchbarkeit erhärtet.

Messung des  $O_2$ -Verbrauches und der Wärmeproduktion mußten demnach auch die Hauptverfahren bei der Kontrolle des Energiestoffwechsels der einzelnen Organe und Gewebe sein und nach Möglichkeit so weit getrieben werden, daß man unter Berücksichtigung der äußeren Organ-

leistung den „Wirkungsgrad“ der untersuchten Organe ermitteln konnte. Die erste Voraussetzung hierfür war eine Messung der Durchblutung des Versuchsgebietes unter der oben erhobenen Forderung des „Nihil delere“. Eine Einbindung irgendwelcher Strömungsmesser unter Ausschaltung der Blutgerinnung durch gerinnungshemmende Mittel wie Heparin oder dergl. kam nicht in Frage. Die Blutbahnen mußten uneröffnet bleiben. Es gelang uns durch eine Meßanordnung, welche unter der Bezeichnung „Thermo-Stromuhr“ in der physiologischen und medizinischen Literatur bekanntgeworden ist<sup>1)</sup>.

Das Prinzip ist folgendes: An einer eng umschriebenen Stelle des zu untersuchenden Blutgefäßes wird mit einem sehr konstanten, hochfrequenten Wechselstrom eine geringfügige Aufheizung (Größenordnung 0.01°) der strömenden Blutsäule vorgenommen. Die entstehende Temperaturdifferenz stromauf und stromab von der Heizstelle kann von außen thermoelektrisch gemessen bzw. mit einem Galvanometer fortlaufend aufgeschrieben werden. Sie ist ein Maß für die Durchflußmenge in der Zeiteinheit. Die nicht ganz einfache Theorie des Verfahrens wurde von unserem Göttinger theoretischen Physiker R. Becker<sup>2)</sup> dankenswerterweise geschaffen. Durch ihre allgemeinen Lösungen bietet sie die Grundlagen für mancherlei praktische wichtige Modifikationen des Verfahrens. Als Heizstrom wurde ein solcher von der Frequenz 300000 Hz gewählt<sup>3)</sup>, da er einerseits nicht reizt, den Skineffekt auf ein Minimum beschränkt und kapazitive Störungen noch weitgehend ausschließt. Die modernste Ausführung<sup>4)</sup> ist so getroffen, daß das Thermoelement in eine der beiden Heizelektroden eingebaut und durch einen geschlossenen Luftraum auf der Rückseite thermisch vollkommen isoliert ist.

Verhältnismäßig einfach mag die Messung der Wärmeproduktion erscheinen. Wir gingen von der Vorstellung aus, daß man ein durchblutetes Organ etwa als „Strömungscalorimeter“ betrachten könnte. Die mittlere Temperaturdifferenz zwischen ein- und ausströmendem Blut läßt sich neben der Durchblutung thermoelektrisch messen<sup>4)</sup>. Theoretische Überlegungen haben ergeben, daß namentlich bei gleichzeitig wechselnder Wärmeproduktion und Durchblutung die Verhältnisse äußerst kompliziert und undurchsichtig werden können. Immerhin hat der Einsatz der Anordnung viele wichtige Aufschlüsse gebracht.

Die fortlaufende Messung des O<sub>2</sub>-Verbrauches des Versuchsgebietes gelingt mit der von meinem früheren Mitarbeiter K. Kramer ausgearbeiteten elektrophotometrischen Anordnung<sup>5)</sup>. Sie beruht auf der Tatsache, daß die Lichtabsorption im langwelligen Teil des sichtbaren Spektrums für Oxyhämoglobin und reduziertes Hämoglobin charakteristische Unterschiede zeigt. In einem einfachen Apparat ermöglicht sie im strömenden Blut uneröffneter Blutbahnen unter Einsatz empirischer Eichungen, den O<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes zu bestimmen.

<sup>1)</sup> H. Rein, Abderhaldens Handb. biol. Arb. Meth. Abt. V, Bd. 8 [1929], S. 693.

<sup>2)</sup> R. Becker, Zur Theorie der Reinschen Thermo-Stromuhr, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. math.-physik. Kl., Fachgr. II, 3, 184 [1940].

<sup>3)</sup> H. Rein, W. Holzer u. U. Otto, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **243**, 469 [1940].

<sup>4)</sup> H. Rein u. U. Otto, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **243**, 307 [1940].

<sup>5)</sup> K. Kramer, Abderhaldens Handb. biol. Arb. Meth. Abt. V. Bd. 1, [1935], S. 1085.

Für die Messung des Gesamt-O<sub>2</sub>-Verbrauches aus den Atemgasen sei hier ferner kurz erwähnt unsere neueste magnetothermische Methode zur fortlaufenden O<sub>2</sub>-Bestimmung in Gasgemischen, welche den Vorzug hat, ohne Adsorption eine streng spezifische O<sub>2</sub>-Bestimmung in Gasgemischen durchzuführen<sup>6)</sup>. O<sub>2</sub> ist unter den Atemgasen allein paramagnetisch. Es wurde von der einfachen Vorstellung ausgegangen, daß die Wärmeleitfähigkeit eines Gases von der freien Beweglichkeit seiner Moleküle abhängt, und daß diese im Magnetfeld eingeschränkt, also verringert werden muß. Teilt man einen O<sub>2</sub>-haltigen Gasstrom in zwei genau gleiche Äste, deren jeder einen Hitzdraht umfließt, so wird unter sonst gleichen Bedingungen der Kühleffekt an jenem Hitzdraht, der im Magnetfeld liegt, um so mehr verringert werden, je höher der O<sub>2</sub>-Gehalt des Gemisches ist. In der Tat ließ sich eine einfache Anordnung bauen, welche auf diese Weise streng spezifische O<sub>2</sub>-Analysen ermöglicht. Die Wirkung des Magnetfeldes ist eine so starke, daß eine Deutung durch den Senffleben-Effekt, der auf einer Veränderung des Wirkungsradius im Molekül beruht, unmöglich ist. Vielmehr liegt ein neuer, intermolekularer Effekt vor, den ich mit der optischen Schlierenmethode direkt sichtbar machen konnte. Von Dr. Turowski (Auer A.-G.)<sup>1)</sup>, der sich um die weitere Entwicklung des Verfahrens besonders bemüht hat, wurden gleiche und viele weitere neue wichtige Befunde über die Grundlagen des Verfahrens erhoben, über die er hoffentlich bald berichten wird.

Außerdem wurden von uns Hitzdraht-Methoden entwickelt<sup>7)</sup>, welche die gleichzeitige fortlaufende Aufzeichnung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und der CO<sub>2</sub>-Abgabe in den Atemgasen ermöglichen.

Neben der Blutströmung mußte notwendigerweise der Blutdruck aufgezeichnet werden. Wir haben für den Zweck fernschreibende Manometer entsprechender Empfindlichkeit und Einstellgeschwindigkeit geschaffen<sup>8)</sup>, die z. Tl. auf photoelektrischer Grundlage, z. Tl. auf Widerstandsänderung des Wismuts im Magnetfeld beruhen. Auch die geeigneten Registriergalvanometer haben wir, da sie katalogmäßig nicht im Handel waren, selbst konstruiert.

Der Einsatz aller unserer Meß- und Untersuchungsverfahren im Tierversuch wird in einem Kurzfilm demonstriert.

Daß der Energiestoffwechsel des Herzens ein besonders anziehendes Problem bildet, ist verständlich. Seine Unermüdbarkeit vom Embryonal-dasein bis zum Tode und die weitgehende Elastizität der Leistungsanpassung, die um viele hundert Prozente schwankt, grenzen ans Wunderbare und unterscheiden es von allen anderen Organen des Körpers. Nachdem wir die Sicherstellung seines Stoffwechsels durch die Regulierung des Coronarkreislaufes eingehend untersucht hatten<sup>9)</sup>, wandten wir uns in den Jahren 1932—1937

<sup>6)</sup> H. Rein, Schriften Dtsch. Akadem. Luftfahrtforsch. Heft 11 [1939].

<sup>7)</sup> H. Rein, Abderhaldens Handb. biol. Arb. Meth. Abt. IV, B d. 13 [1937], S. 795.

<sup>8)</sup> H. Rein, Ein photoelektrisches Transmissions-Manometer, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **243**, 329 [1940]; A. Hampel, ebenda **244**, 171 [1940]; H. Rein, Ein Drehbügelgalvanometer, ebenda **243**, 557 [1940].

<sup>9)</sup> H. Rein, Ztschr. Biol. **92**, 101, 115 [1931/1932]; H. Rein, Erkrankungen d. Herzmuskels u. d. Herzklappen, Oeynhausers Vorträge Dresden. 1933, S. 1; H. Rein, Münchener med. Wschr. **1933**, 374.

dem Energiestoffwechsel selber zu. Man hat immer wieder versucht<sup>10)</sup>, den O<sub>2</sub>-Verbrauch des isolierten Warmblüter-Herzens, das man in Verbindung mit der Lunge ließ, welches aber an Stelle des natürlichen „großen Kreislaufes“ mit einem übersichtlichen System von Schläuchen und Röhren verbunden wurde, so daß die „äußere Herzarbeit“ einigermaßen definiert werden konnte (sog. „Starlingsches Herz-Lungenpräparat“), zu messen. Übereinstimmend ergaben diese Experimente einen erstaunlich niederen Wert des „Wirkungsgrades“ von 2—9%. Wenn man bedenkt, daß der Skelettmuskel einen solchen von 30—35% erreicht, so mußte das Ergebnis am Herzen überraschen. Irgend etwas konnte hier nicht stimmen. Eine technische Möglichkeit unserer eingangs gestellten Forderung der völligen Unversehrtheit des Zusammenhanges mit dem Gesamtorganismus zu erfüllen, gab es leider für das Herz nicht. Aber eine Modifikation des Starlingschen Präparates erbrachte uns eine sehr viel genauere Messung der tatsächlich vom Herzen geleisteten mechanischen Arbeit bei fortlaufender Registrierung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und der CO<sub>2</sub>-Abgabe. Die Anordnung erlaubte aber vor allen Dingen zunächst den O<sub>2</sub>-Verbrauch des ganzen Tieres und dann die Veränderungen bei der fortschreitenden Isolierung des Herzens zu messen, bis dieses schließlich allein im künstlichen, physikalisch definierten Kreislauf übrigblieb<sup>11)</sup>.

Es ergab sich, daß in den ersten Minuten nach der Lostrennung des Herzens vom übrigen Organismus Wirkungsgrade auftraten, welche durchaus jenen der Skelettmuskeln entsprachen. Aber innerhalb weniger Minuten sank dann ihr Wert auf jenen oben erwähnten geringen Betrag von 2—9% ab. Wir konnten weiterhin feststellen, daß offenbar die Abtrennung des Herzens von der Leber die Ursache für diese katastrophale Verschlechterung der Herzenergetik ist. Zwischen beiden Organen scheinen außer den engen hämodynamischen Beziehungen, welche in der Blutspeicher-Funktion der Leber liegen<sup>12)</sup>, genau so enge stoffwechselfähige Abhängigkeiten zu bestehen. Am nächsten liegt die Annahme eines Wirkstoffes, welcher, von der Leber geliefert, dem Herzen seinen normalen Energiestoffwechsel gewährleistet. Da einerseits die enge chemische Verwandtschaft zwischen den Gallensäuren und den Wirkstoffen der Digitalisgruppe<sup>13)</sup> bekannt ist, und andererseits am isolierten Herzen der Nachweis gelang, daß Digitalis den O<sub>2</sub>-Verbrauch des „indiffizienten“ Herzens herabsetzt, wird man geradezu zu dieser Annahme gedrängt.

Wie dem aber auch sei: Die energetisch bilanzmäßige Betrachtung erschloß uns für den Herzstoffwechsel zunächst einmal völlig neue Gesichtspunkte und bestärkte uns durch ihre Ergebnisse, daß unser Drängen, von

<sup>10)</sup> Barcroft u. Dixon, Journ. Physiol. **35**, 182 [1907]; Starling u. Vischer, Journ. Physiol. **62**, 243 [1927]; H. Gremels, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **169**, 689 [1933]; C. Lovatt Evans, Journ. Physiol. **47**, 446 [1914]; K. Gollwitzer-Meier u. Mitarb., Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **237**, 68 [1936]; **240**, 89 [1938].

<sup>11)</sup> H. Rein, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. Fachgr. VI, **3**, 210 [1939].

<sup>12)</sup> W. Grab, S. Janssen u. H. Rein, Klin. Wschr. **8**, 1539 [1929]; Ztschr. Biol. **89**, 319 [1929].

<sup>13)</sup> A. Windaus, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl., Fachgr. III, **1**, 59 [1935].

der Untersuchung isolierter Organe loszukommen, für die Physiologie absolut berechtigt, ja sogar notwendig ist.

Genau so lehrreich waren unsere allerersten Versuche, welche die Beziehungen zwischen Gesamt-Energieumsatz der Niere und der von diesem Organ gebildeten osmotischen Arbeit klarstellen sollten<sup>14)</sup>. Es ergab sich, daß der „Wirkungsgrad“ bei der klassischen Berechnungsweise der Nierenarbeit z. Tl. schlechter als 1% war. Das ist aber bei einem ständig tätigen, lebenswichtigen Organ nahezu eine Unmöglichkeit. Erst die Berechnung der Nierenarbeit nach den Gesichtspunkten der modernen Filtrations-Rückresorptionstheorie erbringt einigermaßen sinnvolle Wirkungsgrade und spricht damit eindringlich für deren Richtigkeit. Man sieht auch an diesem Beispiel den Nutzen, welchen das Bestreben zum „Wirkungsgrad“ der Organfunktion durchzudringen für das Verständnis der Grundfunktionen erbringen muß.

Trotz alledem aber sahen wir uns genötigt, dieses unser eigentliches Ziel für viele Jahre zugunsten ganz anderer Untersuchungen zurückzustellen. Als eine Hauptschwierigkeit bei allen unseren Versuchen, insbesondere bei solchen am Skelettmuskel, ergab sich nämlich die, an dem im natürlichen Zusammenhang mit dem Organismus befindlichen Gewebe einen Ruhe-Umsatz zu ermitteln. Das ist aber die Voraussetzung für jegliche bilanzmäßige Untersuchung des Tätigkeitsstoffwechsels. Immer wieder konnten wir sehen, daß Durchblutung und Energieumsatz spontane Schwankungen großen Umfanges zeigen, die sich in keiner Beziehung zu einer äußeren, meßbaren Leistung der Organe bringen lassen. Einen Teil solcher Schwankungen konnten wir in Beziehung zur chemischen Wärmeregulation setzen, ein anderer blieb zunächst ungeklärt. Vor einer Fortführung unserer eigentlich geplanten Arbeit, nämlich der Untersuchung des Tätigkeitsstoffwechsels der verschiedenen Organe nach den eingangs erwähnten Grundsätzen, mußten wir daher zunächst viel Mühe in dieses Problem des Ruhestoffwechsels stecken. Dabei eröffneten sich mancherlei neue Einsichten in den Energie-Umsatz und das normale Lebensgeschehen der Organe wie auch des Gesamtorganismus. Die engen Beziehungen zwischen Gewebstoffwechsel und Blutkreislauf erbrachten Schritt für Schritt ein neues Gebäude der Lehre von der Regulierung des Blutkreislaufes (zusammenfassende Darstellung siehe Literatur <sup>15)</sup><sup>16)</sup>) und nicht zu trennen davon die Kenntnis von Regel-Einrichtungen für den Gewebstoffwechsel, über deren eine ich, wie der Titel dieses Vortrages andeutet, näher berichten will.

Alle spontane Unruhe des Ruhestoffwechsels und der Ruhedurchblutung ist offenbar nervös bedingt. Sobald man das untersuchte Gebiet entnervt, tritt nicht nur Beruhigung ein, sondern zugleich steigen Durchblutung und Wärmeproduktion — also vermutlich auch der Stoffwechsel — an. Letzteres erfolgte gegen alle Erwartungen. Nicht die Ausschaltung der motorischen Nerven ist entscheidend, sondern die der vegetativen, was sich durch Grenzstrangdurchschneidungen beweisen ließ. Die durch Gefäßlähmung zustande kommende Mehrdurchblutung ist lange bekannt. Es lag natürlich

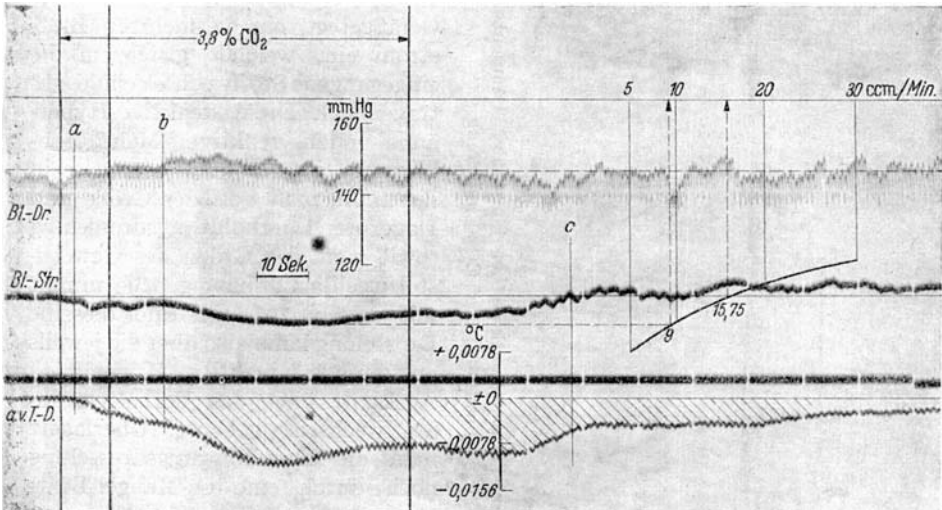
<sup>14)</sup> S. Janssen u. H. Rein, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmakol. **42**, Bd. 5/6 [1927].

<sup>15)</sup> H. Rein, Vasomotorische Regulation, *Ergebn. Physiol. biol. Chem. exp. Pharmakol.* **32**, 28 [1931].

<sup>16)</sup> H. Rein, Kongreßber. I d. 16. Int. Physiol. Kongr., Zürich 1938, S. 6.

nahe, anzunehmen — und dieser Einwand wurde von verschiedenen Seiten gemacht —, daß die reichlichere Durchblutung die Ursache für den Anstieg des Stoffwechsels sei. Aber der Stoffwechsel denkt gar nicht daran, „kreislaufabhängig“ zu reagieren. Im Gegenteil: Der Kreislauf muß tun, was der Stoffwechsel vorschreibt.

Den normalen Reiz für die in Frage kommenden — mindestens gefäßverengernden, also strömungsmindernden Nerven bzw. deren Zentralstelle in der Medulla oblongata des Zentralnervensystems — bildet die Kohlensäurespannung im Blute. Somit war das entgegengesetzte Experiment nicht schwierig: Hebt man durch Einatmung kleiner Kohlensäuregaben den  $\text{CO}_2$ -Druck, so tritt noch vor einer deutlichen Durchblutungseinengung eine deutliche Senkung des lokalen Stoffwechsels ein<sup>17)</sup>. Dies zeigt die Abbild. 1 an einem Beispiel.



Abbild. 1. Einwirkung einer Spontaneinatmung eines Gemisches von Luft mit  $3,8\% \text{CO}_2$  auf Blutdruck und Blutdurchströmung durch die gesamte Unterschenkelmuskulatur und die arteriovenöse Temperaturdifferenz bei einem Hund [von 16 kg in Pernoctonarkose.

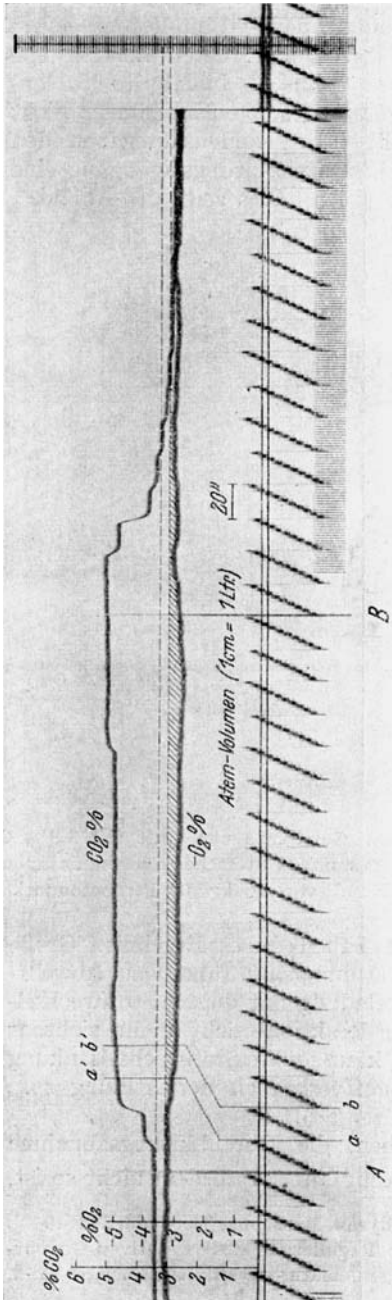
Aber nur „physiologische“  $\text{CO}_2$ -Drucke haben dieses Ergebnis. Große  $\text{CO}_2$ -Gaben von mehr als  $4\text{--}5\%$  in der Einatemungsluft führen zu Abwehrmaßnahmen des Organismus gegen eine Überladung mit diesem Stoffwechsel-Endprodukt und lassen die physiologische Reaktion nicht mehr sichtbar werden. Am völlig ruhenden Organismus kann diese Stoffwechselsenkung in ausgedehnten Gebieten sogar im Sauerstoffverbrauch der Atmung zum Ausdruck kommen, wie dies die Abbild. 2 zeigt<sup>18)</sup>.

Auch hier wurde der Einwand erhoben, die Durchblutungsabnahme könnte die Ursache für die Stoffwechselsenkung sein. Daß dem nicht so ist,

<sup>17)</sup> H. Rein u. U. Otto, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **243**, 303 [1940].

<sup>18)</sup> H. Rein, Die Möglichkeit zentralnervöser Regulierung des oxydativen Gesamtstoffwechsels durch  $\text{CO}_2$ , Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl., Fachgr. VI, **2**, 229 [1936].

ergab sich teils daraus, daß u. U. eine Durchblutungsabnahme gar nicht eintrat, wie sie ja auch im Beispiel der Abbild. 1 minimal ist, teils konnte der direkte Beweis geführt werden, daß es anders ist. Als Kriterium für die

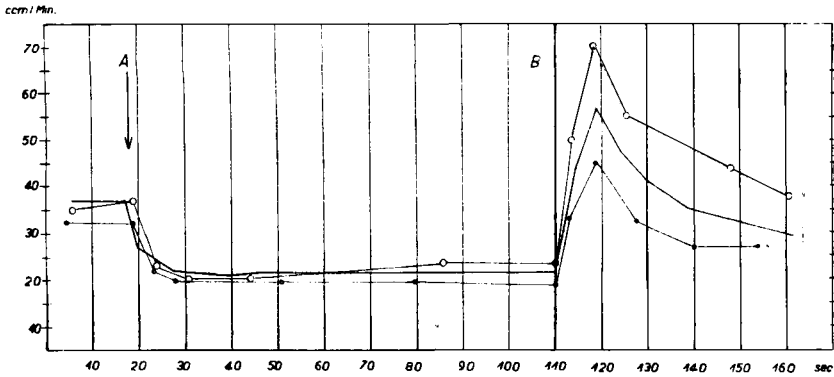


Abbild. 2. Gaswechsel eines Hundes von 30 kg in Fernoxygenarkose bei konstanter Pumpenbeatmung. Einschränkung des  $O_2$ -Verbrauches (schraffiert!) bei  $CO_2$ -Einatmung.

Stoffwechsellumstellungen im Gewebe kann man die „reaktive Hyperämie“ heranziehen<sup>19)</sup>. Drosselt man durch eine Schraubklemme die Durchblutung eines Gewebsgebietes von der Arterie aus, so geht der Gewebsstoffwechsel weiter, aber es kommt zur Ablagerung von Stoffwechsel-Endprodukten, welche lokal zu einer Gefäßerweiterung führen. Löst man nach einiger Zeit die Drossel, so schießt in das erweiterte Gefäßgebiet ein vermehrter Blutstrom ein, welcher gleichsam die eingegangene Stoffwechselschuld abtragen soll. Diese „reaktive Hyperämie“ oder reaktive Mehrdurchblutung“ ist verständlicherweise in ihrem Ausmaß von der Größe und Dauer der Durchblutungs-drosselung sowie von der Größe des Gewebsstoffwechsels abhängig. Sie nimmt mit diesem zu. Ein und dieselbe Drosselung kann also über die jeweils auftretende „reaktive Hyperämie“ Auskunft über das Verhalten des Stoffwechsels geben. Überlagert man die Durchblutungs-drosselung noch durch eine  $O_2$ -Mangel-Beatmung des Versuchstieres, indem man statt Frischluft ein  $N_2-O_2$ -Gemisch geringen  $O_2$ -Druckes atmen läßt, so wird diese reaktive Hyperämie um mehrere 100% vergrößert. Setzt man aber dem  $O_2$ -Mangel-Gemisch eine kleine Menge  $CO_2$  zu, so fällt sie trotz des  $O_2$ -Mangels beinahe normal aus. Die Abbild. 3 gibt hiervon eine Vorstellung. Entnervt man das Versuchsgebiet, so bleibt die  $CO_2$ -Zugabe wirkungslos. Über die vegetativen Nerven wird also durch

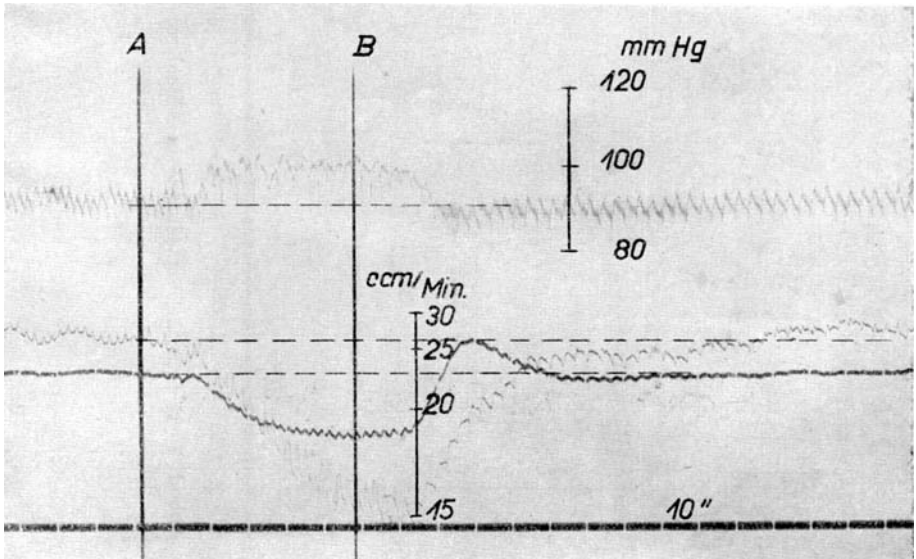
<sup>19)</sup> H. Rein, Neue Befunde über die Sicherung und Anpassung der Gewebs-Beatmung aus dem Blute durch  $CO_2$ , Nachr. Akad. d. Wissensch. Göttingen, math.-physik. Kl., 1941, 37.





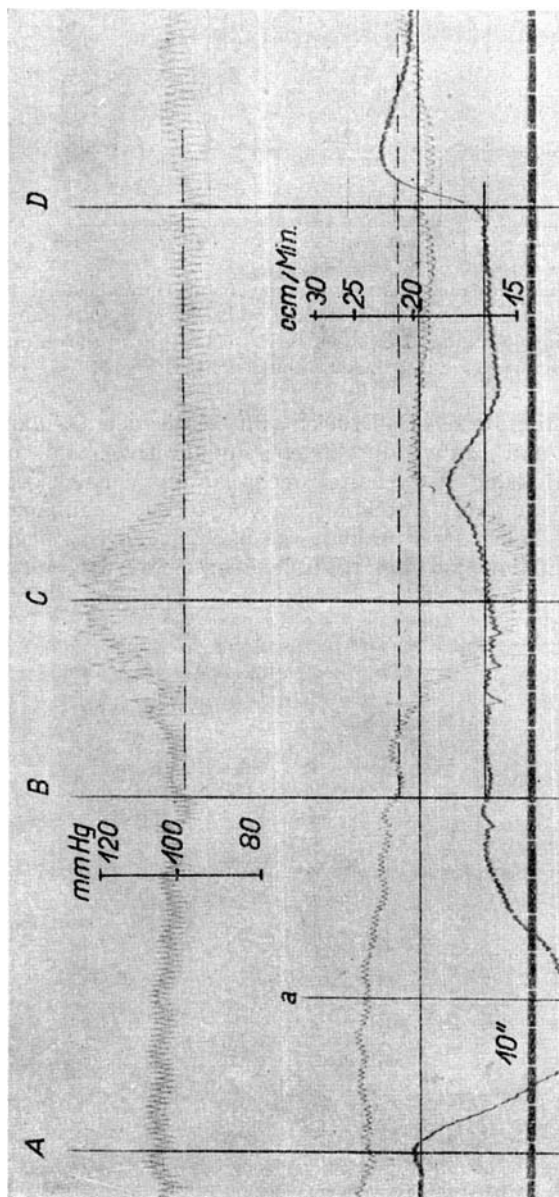
Abbild. 3. Verhalten der Blutströmung in einem Unterschenkel bei (von A—B) und nach mechanischer Drosselung während spontaner Luftatmung (I — —), O<sub>2</sub>-Mangel-Atmung (7.28% O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub>) (II ○—○) und Atmung 'des gleichen Gemisches unter Zusatz von 4.25% CO<sub>2</sub> (III — —•).

gleichzeitigen Anstieg des CO<sub>2</sub>-Druckes im Blute der O<sub>2</sub>-Mangel erträglicher gestaltet, und zwar durch eine qualitative und quantitative Umstellung des lokalen Gewebsstoffwechsels im Versuchsgebiet. Diese Umstellung ist von den Durchblutungsvergängen unabhängig, ja beeinflusst sogar umgekehrt deren Ablauf, wie nachfolgend zu zeigen sein wird. Zugleich wird damit der Sinn dieser CO<sub>2</sub>-bedingten Stoffwechselbeeinflussung klargestellt.



Abbild. 4. Versuch an einem Hund von 12 kg in Urethannarkose. Verhalten des Blutdruckes (oberste Kurve), der Blutströmung in einem Hinterbein (mittlere Kurve) und in der Unterschenkelmuskulatur (untere Kurve) bei CO<sub>2</sub>-Einatmung (A—B).

Unter bestimmten Umständen ergibt sich für den Organismus die Notwendigkeit, an manchen Orten den Stoffwechsel im Sinne einer Rationierung einzuschränken. Das ist beispielsweise der Fall bei hohen Belastungen durch



Abbild. 5. Der gleiche Versuch wie in Abbild. 4. Von B—C erfolgt  $\text{CO}_2$ -Einatmung. Zuvor aber wurde (bei A) der Blutstrom zu dem einen Versuchsgebiet (Unterschenkelmuskel) mechanisch gedrosselt. Freigabe der Drosselung bei D.

Wärmeregulation oder Muskularbeit oder bei allgemeinem  $\text{O}_2$ -Mangel. Aus unseren Versuchen wissen wir nun, daß im Kreislaufapparat bei Einsatz einer einfachen Muskularbeit nicht nur der arbeitende Muskel mehr Blut

bekommt, sondern gleichzeitig andernorts, gleichsam zur Kompensation, „kollaterale Vasokonstriktionen“ auftreten<sup>20)</sup>. Neben verschiedenen Reflexen spielt der CO<sub>2</sub>-Druck des Blutes als Reiz auf das Kreislauf-Regulationszentrum in der Medulla oblongata dabei eine entscheidende Rolle. Abbild. 4 zeigt beispielsweise eine der bei CO<sub>2</sub>-Einatmung auftretenden Durchblutungs-drosselungen in Haut und Muskulatur. Wir fanden, daß dann, wenn durch eine mechanische Drosselung der zuführenden Arterie mittels einer Schraubklemme das Versuchsgebiet vorher eine Mangeldurchblutung aufweist, die gleiche CO<sub>2</sub>-Einatmung dort wirkungslos bleibt (s. Abbild. 5). Die Ursachen sind jene Stoffwechsel-Endprodukte, die durch die Mangeldurchblutung sich anhäufen und die Blutgefäße für die nervöse Verengung unzugänglich machen<sup>21)</sup>. Die natürlichen, nervös durch CO<sub>2</sub> verursachten Vasokonstriktionen dürfen also keine Mangeldurchblutung mit sich bringen. Eine gleichzeitige, entsprechende Stoffwechsellenkung ist für sie gleichsam die „Conditio sine qua non“, sonst müßte sich die Vasokonstriktion selbst aufheben.

Aber auch das Funktionieren der hormonalen Steuerung des Kreislaufapparates durch das Adrenalin zeigt solche weitgehende Stoffwechselabhängigkeit und setzt die planmäßige Stoffwechselsteuerung durch CO<sub>2</sub> voraus, wenn es nicht völlig versagen soll. So konnten wir zeigen, daß dann, wenn durch Hyperventilation bei gleichzeitigem O<sub>2</sub>-Mangel infolge Einatmung O<sub>2</sub>-armer Gasmische der CO<sub>2</sub>-Druck im Blute unter die normalen Werte absinkt, das Adrenalin als Kreislaufhormon unwirksam wird<sup>22)</sup>.

Zu der lange bekannten regulierenden Funktion der Kohlensäure für die Atmung und den Kreislaufapparat ist also eine neue solche hinzugetreten, welche den Stoffwechsel der Gewebe betrifft. Sie bildet geradezu die Voraussetzung für das Wirksamwerden aller Kreislaufregulationen, und man muß sich wundern, daß sie nicht längst als eine Notwendigkeit gefordert wurde.

Schluß: Ohne es zu wollen, wurde ich im Verlaufe meiner Arbeiten immer wieder abgedrängt von meinem eigentlichen Plan, nämlich der stoffwechselfähig-energetischen Untersuchung der wichtigsten Organe in ihrem vollen, physiologischen Zusammenhang mit dem übrigen Organismus unter Einsatz eigens hierfür geschaffener physikalischer Meßmethoden. Immer wieder stellten sich neue Probleme in den Weg, die mich tief in die Fragen der „Betriebskontrolle“ und der Regelungsvorgänge im Organismus hineinführten. Neue Einsichten in die Regulierung des Blutkreislaufes, der Atmung und, wie ich heute zeigen durfte, auch des Stoffwechsels waren die Früchte dieser experimentellen Zwischenunternehmungen. Verglichen mit der Konstitutionsermittlung oder Synthese eines lebenswichtigen Wirkstoffes, wie sie heute oft dem biologisch interessierten Chemiker vergönnt sind, sind es recht bescheidene Früchte. Aber ich hoffe, die Notwendigkeit dieser Untersuchungen und dieser Arbeitsrichtung überzeugend dargelegt zu haben. Schließlich ist ja das Ziel der wissenschaftlichen Physiologie nicht die Ermittlung von Einzeltatsachen, sondern die Erkenntnis der Funktion des Gesamtorganismus, die sich nicht einfach durch Summation von Einzelbefunden gewinnen läßt.

<sup>20)</sup> H. Rein, Einführung in die Physiologie des Menschen, 4. Aufl. Berlin 1940.

<sup>21)</sup> H. Rein, W. Holzer u. U. Otto, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere **248**, 468 [1940].

<sup>22)</sup> H. Rein, K. E. Loose u. U. Otto, Ztschr. Kreislaufforsch. **33**, 254 [1941].