

Untersuchung über den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen bei Muskelarbeit unter Wirkung von Histamin

vorgelegt von

Werner Grab

 Springer

Untersuchung über den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen bei Muskelarbeit unter Wirkung von Histamin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwig-Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Werner Grab

aus Hengersberg

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1928

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau.

Dekan: Prof. Dr. *Rost*.
Referent: Prof. Dr. *Eppinger*.

ISBN 978-3-662-39083-2 ISBN 978-3-662-40064-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-40064-7

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 63, Heft 3/4.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit zugeeignet.

Die Beobachtung des Verhaltens des Blutkreislaufapparates bei Leistung körperlicher Arbeit liefert besonders wertvolle Anhaltspunkte für die Beurteilung seiner Funktionstüchtigkeit. Die vermehrte Beanspruchung des Kreislaufes durch körperliche Arbeit zeigt auch seine Anpassungsfähigkeit gegenüber den erhöhten Anforderungen und läßt bei gesteigerter Inanspruchnahme die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit offenbar werden. Durch sinnvolles Zusammenspiel der verschiedensten Faktoren wird beim Gesunden die Tüchtigkeit des Organismus unter allen physiologischen Bedingungen gewährleistet.

Von verschiedenster Seite wurde die Bedeutung des Kreislaufes in den peripheren Teilen des Gefäßsystems für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Zirkulationsapparates hervorgehoben und das Verhalten der Peripherie bei Muskelarbeit besonderer Aufmerksamkeit gewürdigt. Schon bei Ruhe stellt ja das Gefäßgebiet der willkürlichen Skelettmuskulatur rein quantitativ einen bedeutenden Teil des Gesamtgefäßsystems dar und es ist daher augenscheinlich, daß bei Muskelarbeit diesem Gefäßgebiet erhöhte Wichtigkeit zukommen muß, und daß es wegen der mit der Muskeltätigkeit immer verbundenen stark vermehrten Durchblutung einen wesentlichen Anteil dessen darstellt, was man im Zusammenhang mit Kreislauffragen unter dem Ausdruck „Peripherie“ versteht.

In ihrer Monographie: „Das Versagen des Kreislaufes“ konnten *Eppinger*, *Kisch* und *Schwarz* zeigen, daß beim geschädigten Kreislauf das Verhalten vieler Faktoren, die beim Gesunden die Leistungstüchtigkeit des Organismus gewährleisten, in vieler Hinsicht bedeutend verändert ist, und sie konnten darauf hinweisen, daß für manche bei Kreislaufgeschädigten durch Muskelarbeit auftretende ungünstige Umstände,

die Ursache in der Peripherie zu suchen ist. Neben vielen anderen Faktoren, die für die durch Veränderung der Peripherie auftretenden Übelstände verantwortlich zu machen sind, scheint ein wesentlicher auch der zu sein, daß bei Kreislaufgeschädigten die Muskeln infolge ihrer gestörten Protoplasmadynamik nicht imstande sind, mit ähnlicher Ökonomie zu arbeiten, wie beim Gesunden mit leistungsfähigem Kreislauf.

Experimentelle Untersuchungen zur weiteren Klarstellung dieser Verhältnisse, wie sie von *Eppinger*^{1, 2} durchgeführt wurden, sind vielleicht imstande, näheren Aufschluß über die beim geschädigten Kreislauf vorliegenden Veränderungen zu geben.

Es ist schon lange bekannt, und durch die Untersuchungen der letzten Jahre in vielen Einzelheiten aufgeklärt, daß das Histamin = Ergamin = Imidazolyläthylamin einen nachdrücklichen Einfluß auf den Kreislauf eines gesunden Organismus auszuüben imstande ist. Und es ist daher wohl gerechtfertigt, dem Studium der Anpassung des durch Histamin beeinflussten Kreislaufes an die durch Muskulararbeit bedingten Forderungen Aufmerksamkeit zuzuwenden. Die Wirkung des Histamins auf den Kreislauf, die in folgenden Abschnitten näher dargestellt werden soll, zeigt sich im wesentlichen in einer starken Erweiterung der Capillaren, Vergrößerung des Capillargebietes, besonders in Haut und Muskulatur und es wäre denkbar, daß die damit verbundene Vergrößerung der Sauerstoff abgebenden Oberfläche am Orte des Sauerstoffbedarfes eine günstigere Sauerstoffversorgung der tätigen Muskeln und damit eine bessere und raschere Erholung derselben zur Folge hätte.

Andererseits fanden *Eppinger*, *von Pap* und *Schwarz* bei der Prüfung der pharmakologischen Beeinflussung der Blutströmungsgeschwindigkeit in einigen Versuchsreihen, daß Histaminwirkung die Blutströmung in der Peripherie beschleunigt, und die Gesamtstromgeschwindigkeit herabsetzt, und dieser Befund, der die Resultante vieler Faktoren der komplexen Wirkung des Histamins darstellt, zeigt noch deutlicher die auffallende Reaktion des Kreislaufes auf Histamin und stellt einen noch stärkeren Anreiz dar, die Frage des Muskelstoffwechsels bei Arbeit unter Histaminwirkung zu untersuchen.

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels bei Muskulararbeit und der darauffolgenden Erholung unter Histaminwirkung dargestellt werden und die daraus zu ziehenden Schlüsse kurz erläutert werden.

Histaminwirkung.

Nachdem in den folgenden Abschnitten die Histaminwirkung am Menschen bei Leistung körperlicher Arbeit dargestellt werden soll, ist es notwendig, eine kurze Übersicht über die Histaminwirkung im allgemeinen zu geben. Da nur wenige Angaben in der Literatur über die Histaminwirkung beim Menschen vorliegen, die Wirkung sich aber nach

den Angaben *Dales* weitgehend auch aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen läßt, sollen zuerst die Ergebnisse der Untersuchungen, besonders von *Dale* an Hund, Katze und Affen, dargestellt werden.

Schon die ersten Mitteilungen über die physiologischen Wirkungen von = Imiazolyläthylamin = Ergamin (*Barger* und *Dale*³) = Histamin an Frosch, Meerschweinchen und Kaninchen (*Dale* und *Laidlaw*) bringen die Angabe, daß auf Injektion von Histamin verschieden je nach der Applikationsweise, der Tierpezies und den Dosen, ein shockartiger, manchmal komatöser Zustand eintritt. Das Tier kann sich entweder im Laufe von Stunden wieder erholen, oder es kann auch bei Steigerung der Dosen sofortiger Tod eintreten.

Genauere Analyse der Wirkung (*Dale* und *Laidlaw*) ergibt, daß bei Katze, Hund, Affe und Huhn der arterielle Druck stark abfällt.

Bei einer so auffallenden Wirkung des Histamins auf das Zirkulationssystem war es notwendig, das Verhalten seiner einzelnen Teile, also des Herzens, der großen Arterien, Arteriolen, Capillaren, Venolen, der großen Venen und der Gefäß- und Herznerven gesondert zu prüfen.

Das in situ befindliche Säugetierherz reagiert auf Histamin, das der künstlichen Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt ist, mit erhöhter Schlagfrequenz und erhöhter Kontraktionsgröße (zitiert *Cushny*⁵, *Einis*⁶ und Vergrößerung der Ausflußmenge (*Dale* und *Laidlaw*⁴) zeitlich zusammenfallend mit Blutdrucksenkung im arteriellen System, so daß offenbar dieser Abfall unabhängig von der Herz-tätigkeit eintritt (*Dale*⁷). Große Dosen schwächen das Herz durch Schädigung des Coronarkreislaufes (*Einis*⁶, *Cushny*⁵, *Barbour*⁸ und *Hashimoto*⁹).

Einwirkung von Histamin auf Herz und Gefäßnerven, die von *Dale* und *Laidlaw* im Sinne einer schwachen pilocarpinähnlichen Wirkung vermutet wurde, ließ sich experimentell nie bestätigen (*Dale* und *Laidlaw*⁴, *Dale* und *Richards*⁹, *Hooker*¹⁰).

Die Wirkung des Histamins auf die Gefäße im einzelnen auf Arterien, Capillaren und Venen war lange Zeit ungeklärt, da die einzelnen Untersucher völlig verschiedene Ergebnisse bekamen, ob sie am ausgeschnittenen Gefäß oder bei künstlicher Durchströmung, oder in vivo experimentierten bei verschiedenen Tieren wiederum nicht einheitlich.

Die von allen Autoren gefundene Blutdrucksenkung nach Histamin wird fast übereinstimmend erklärt durch eine stets zu findende Erweiterung der Capillaren in bestimmten großen Stromgebieten des Körpers (*Burn* und *Dale*¹¹, *Dale* und *Richards*⁹, *Dale* und *Laidlaw*¹², *Inchley*¹³, *Levis* und *Grant*¹⁴, *Harmer* und *Kenneth*¹⁵ und andere¹⁶).

Beim Versuche der Erklärung des Zustandekommens dieser Capillarerweiterung (*Krogh*¹⁷) wurde bis vor kurzem an vorwiegend mechanische Faktoren gedacht. Ein beim Frosch gefundener Druckanstieg in den arteriellen Lungengefäßen mit nachfolgendem Druckabfall im Aortensystem wurde als frühester und wichtigster Teil der Depressorwirkung des Histamins aufgefaßt, die Tatsache der Capillarerweiterung als Teilwirkung des Histamins auf den arteriellen Blutdruck aber bestehen gelassen (*Adler*¹⁸, *Rothlin*¹⁶ und *Mc Dovall*¹⁶, *Manwaring*¹⁹).

Mautner und *Pick*²⁰ sowie auch *Dale*²¹ sehen die Ursachen der Blutdrucksenkung in einer Verminderung des Blutangebotes an Herz und großem Kreislauf durch Sperrung der Leber; der in diese Richtung deutende Sektionsbefund beim Tod im Histaminshock mit blutüberfüllter Leber und die von *Dale*²¹ und *Inchley*¹³,²² gefundene Tatsache der Konstriktion der Venae hepaticae unter Histaminwirkung, sowie spätere Versuchsergebnisse von *Baer* und *Rössler*²³ wurden als Stütze dieser Anschauung ausgeführt, der aber in anderem Sinn sprechende Versuchsergebnisse von *Manwaring*, *Monaco* und *Marino*²⁴ gegenüber zu stellen sind.

Die glatte Muskulatur der Gefäße, Arterien und Venen wird durch Histamin zur Kontraktion gebracht¹⁶,⁸,¹³,⁹, das Gefäß also verengt, und *Inchley*²² mißt

dieser Konstriktion, besonders der abführenden Venen, die zu passiver Erweiterung der Capillaren führt, besondere Bedeutung für die Erklärung des Zustandekommens und der Symptome des Histaminshockes zu, besonders auch zur Erklärung der von *Dale* und *Laidlaw*¹², *Dale*^{7, 16} und *Manwaring*²⁴ beobachteten vermehrten Durchlässigkeit der Capillarwände mit Flüssigkeitsaustritt in das Gewebe.

Durch Versuche mit künstlicher Durchströmung eines Gliedes von Katze, Hund und Affe stellen *Dale* und *Richards*⁹ fest, daß Histamin der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt immer durch direkte, rein periphere Wirkung auf die Capillaren Erweiterung derselben herbeiführt, aber nur dann, wenn auch Adrenalin in Spuren der Perfusionsflüssigkeit zugesetzt ist. Sie erklärten diese Erscheinung damit, daß die Capillaren unter dem Tonus des Adrenalins stehen müßten, wenn das Histamin capillarerweiternd wirken sollte (*Dale* und *Richards*⁹, *Dale*⁷) und daß das Histamin den Tonus der Capillaren löst (*Dale* und *Richards*⁹, *Handowsky* und *Pick*²⁵). Die geringe Steigerung des Tonus der Arteriolen gegenüber dessen Herabsetzung im ganzen Capillargebiet ist für die Beurteilung der peripheren Widerstände des Blutflusses viel weniger bedeutungsvoll (*Dale* und *Richards*⁹).

So stellt also die Wirkungsweise des Histamins im gesamten das Ergebnis seiner Teilwirkungen auf das mechanisch-dynamische Geschehen und dessen chemisch-hormonaler Regulierung im Kreislauf dar.

Burn und *Dales Befunde* bestätigen die Anschauung der rein peripheren Angriffswiese des Histamins¹¹.

Die durch Histamin bewirkte Capillarerweiterung die man am Katzenohr deutlich sichtbar machen kann (*Dale*⁷, *Hooker*¹⁰) umfaßt durchaus nicht alle Gefäßgebiete in gleicher Weise. So stellten *Dale* und *Richards*⁹ fest, daß die Erweiterung der Muskelcapillaren regelmäßiger auftritt und länger bestehen bleibt als die der Haut. *Rich*¹⁶ zeigt, daß durch Histamin die Zahl der offenen Capillaren vermehrt ist und alle Capillaren eine starke Erweiterung erfahren, so daß ein solchermaßen vergrößertes Gefäßgebiet große Mengen Blutes fassen kann. Nach *Dale*⁷ ist der maximale Blutgehalt eines Kaninchenmuskels 750mal größer als der minimale desselben Muskels.

Größere Dosen (7 mg für die Katze) von Histamin führen zum Auftreten des „Histaminshocks“ (*Dale* und *Laidlaw*¹², *Inchley*^{13, 22}) einem längerdauernden, schlagartigen Kollaps der gesamten Zirkulation wahrscheinlich bedingt durch ein Verbluten in stark erweiterte Capillargebiete oder nach *Inchley*¹³ durch Anhäufung des Blutes im Capillargebiet infolge Drosselung durch verengte Venen, noch verstärkt durch das dabei auftretende Mißverhältnis zwischen Fassungsvermögen des Gefäßsystems und veränderter Blutkonzentration (*Dale* und *Laidlaw*¹²) mit Vermehrung der corpusculären Elemente. *Leschke*²⁶ fand bei seinen Untersuchungen über den Vergleich des Histaminshocks mit dem ihm ähnlichen anaphylaktischen Shock (*Barger* und *Dale*¹³) eine Herabsetzung der Körpertemperatur als Histaminwirkung. Bezüglich der Wirkung des Histamins auf den Gesamtkreislauf als Einheit, insbesondere auf Blutumlaufzeit, Herzschlagvolumen, Blutstromgeschwindigkeit im Gesamtkreislauf und in einzelnen Stromgebieten des Körpers liegen beim Tier keine Ergebnisse vor.

Die Wirkung des Histamins auf die übrigen Organe tritt erst nach größeren Dosen auf. Die Wirkung auf Bronchialmuskeln im Sinne eines akuten Krampfes mit nachfolgender Erweiterung und Asphyxie (*Cushney*⁵) auf den Uterus, glatte Muskeln von Darm, Milz, Auge, im Sinne einer Kontraktionserregung erklärt sich aus der von *Dale* und *Laidlaw*⁴ gefundenen Erregung sämtlicher glatter Muskeln. Die Wirkung auf die Speicheldrüsen (*Dale* und *Laidlaw*⁴) und auf die Schweißdrüsen (*Schenk*²⁷) entspricht einer schwachen pilocarpinähnlichen Wirkung.

Dale und *Laidlaw*⁴ fanden, daß Histamin praktisch keine Wirkung auf das Nervenmuskelpreparat des Frosches hat. Sowohl Nerv wie auch quergestreifte

Muskel selbst bleiben lange erregbar. Ja *Ferreira de Mira*²⁸ fand sogar, daß Histamininjektionen in den dorsalen Lymphsack des Frosches die Ermüdungsdauer des durch elektrische Reizung völlig ermüdeten Gastrocnemius verkürzt, wie er dies kurz vorher auch mit Adrenalin oder Nebennierenextrakt in sehr geringen Dosen zeigen konnte. Er bezieht diese Erscheinung auf Gefäßerweiterung im Muskel mit dadurch bedingter besserer Sauerstoffzufuhr. Über die Ausscheidung des einverleibten Histamins oder sein weiteres Schicksal im Organismus ist Sicheres nicht bekannt (*Cushman*⁵).

Die von *Burn* und *Dale*¹¹ beim Affen erhobenen Befunde bei Histaminwirkung, die denen bei den höheren Säugetieren gefundenen völlig gleichen, lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß man die im Tierexperiment gefundenen Tatsachen auch weitgehend auf den Menschen übertragen kann. Nach *Burn* und *Dale* ist beim Affen die Gefäßerweiterung nicht bloß auf die Capillaren beschränkt, sondern erstreckt sich auf die zuführenden Arteriolen.

Die *Histaminwirkung beim Menschen* mit ausführlicher Darstellung der subjektiven und objektiven Symptome, die einer Histamininjektion nachfolgen, wurde von *Harmer* und *Kenneth*¹⁵ genauer studiert.

Die Dosierung war 1—2 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung von Histamin — Saures Phosphat. Schon etwa 1—1¹/₂ Minuten nach der Injektion bestand die Empfindung von Wärme im Kopf, leichten Spannungsgefühles, besonders im Gesicht und am Hals. Gelegentlich wurden Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit beobachtet, subjektiv sogar das Gefühl von Atemnot angegeben. Die Reaktion an der Injektionsstelle bestand in Jucken*. Schmerzen nur dann, wenn eine stärkere Schwellung auftrat. Auf intravenöse Injektion wurde immer metallischer Geschmack in den hinteren Mundhöhlenabschnitten beobachtet. Objektiv war am auffallendsten die schon eine Minute nach der Einspritzung auftretende Rötung der Haut des Gesichtes, Halses, Oberkörpers, bedingt durch eine Erweiterung der kleinsten Hautgefäße (*Lewis* und *Grant*¹⁴). Diese Erweiterung der Gefäße war von vermehrtem Blutdurchfluß begleitet, der sich durch plethysmographische Beobachtung, wie auch durch Erhöhung der Hauttemperatur zu erkennen gab. Bei intravenöser Injektion traten diese Erscheinungen schon nach etwa 20—40 Sekunden auf und erreichten schon kurz danach den Höhepunkt, ebenso wie die Hauttemperatur, deren maximale Höhe (Zunahme um bis 3,4⁰) schon nach 4 Minuten erreicht war.

Die Ausschläge der plethysmographischen Registrierung des Schenkelvolumens waren kleiner als es die Erweiterung der kleinen Gefäße erwarten ließ. Es ließ sich zeigen, daß die Erweiterung der Capillaren und vor allem der kleinen und mittleren Venen nicht in demselben Maße zunimmt, ja daß die Venen sogar eher zu leichter Tonuszunahme neigen. Der Blutdruck, sowohl maximaler wie minimaler, fällt ab. Schon kurze Zeit nach der Injektion ist der tiefste Punkt erreicht. Die im Tierversuch oft gefundene Erhöhung der Durchlässigkeit der Gefäßwände mit Flüssigkeitsabgabe aus den Gefäßen, konnte auch beim Menschen als wahrscheinlich vorhanden erwiesen werden. Atmung wurde objektiv beeinflußt. Dagegen zeigte die Pulsfrequenz eine deutliche Zunahme (etwa 20 Schläge pro Minute). Die Geschwindigkeit, mit der alle Erscheinungen nach subcutaner Injektion auftreten, lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß der Angriffspunkt des Histamins direkt auf dem Wege der Blutbahn erreicht wird. Etwa 1 Stunde nach der Injektion sind beim Menschen fast alle Symptome restlos abgeklungen und es tritt völlige Wiederherstellung des Normalzustandes ein.

*Eppinger*², der das Histamin verschiedentlich bei seinen Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung der Blutgeschwindigkeit verwandte, findet ebenfalls kurz nach der Injektion von 1 mg Histamin deutliche Rötung des Gesichtes, Hitzegefühl im Kopf, Hämmern im Hinterhaupt. Der Blutdruck sank

* Siehe *Eppinger*: Wien. med. Wschr. 1913.

bei den untersuchten Patienten regelmäßig fast stets genau um 30 mm², auch bei Hypertonikern, erweist sich also unabhängig vom Anfangsniveau.

Die Wirkung des Histamins beim Menschen auf Blutdruck, Arteriolen, Capillaren und kleinen Venen, auf Capillardurchlässigkeit und Blutzusammensetzung ist also ganz analog den am Tier erhobenen Befunden. Bezüglich der Wirkung des Histamins auf den Gesamtkreislauf als Einheit, insbesondere auf Blutströmungsgeschwindigkeit wurden von *Eppinger* und seinen Mitarbeitern^{1, 2} bemerkenswerte Ergebnisse gefunden, die dahin zusammengesetzt werden können, daß Histamin in den peripheren Teilen des Kreislaufgebietes (Extremitäten besonders) die Stromgeschwindigkeit erhöht, während die Gesamtblutstromgeschwindigkeit herabgesetzt ist.

Bei Anwendung der „blutigen Methode“ zur Ermittlung der peripheren Blutstromgeschwindigkeit wurde nun aus der Differenz des O₂-Gehaltes zwischen dem durch Punktion gewonnenen arteriellen und venösen Blut, die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren einer Extremität erschlossen. Nach Histamin zeigte sich, daß das vor der Injektion eben aus der Kanüle tropfende Blut, im Strom hellrot herauskam, und die gasanalytische Feststellung des O₂-Gehaltes im venösen Blut ergab eine viel geringere Abnahme gegenüber dem des arteriellen. Die periphere Blutgeschwindigkeit scheint danach bei Histaminwirkung bedeutend erhöht zu sein, wie es ja der Vorstellung der capillarerweiternden Wirkung des Histamins mit Herabsetzung der peripheren Stromwiderstände durchaus entspricht.

Ein scheinbar völlig entgegengesetzter Befund ergibt sich bei Anwendung der auf dem *Fickschen* Prinzip beruhenden, von *Eppinger* verbesserten Methodik der gasanalytischen Bestimmung zur Ermittlung der „wahren Blutgeschwindigkeit“. An einem Herzkranken mit Aorteninsuffizienz an der Grenze der Kompensation, mit stark vergrößerter Leber, Andeutung von Hydrothorax, aber ohne Ödeme, wurde wiederholt im Normalversuch die Blutgeschwindigkeit zu etwa 13,2 Liter pro Minute bestimmt. Nach Histamin zeigte sich eine bedeutende Abnahme der Gesamtblutgeschwindigkeit auf etwa 8,1 Liter. Gleichzeitig damit wurde aber auch nach der eben erwähnten blutigen Methode die periphere Blutgeschwindigkeit am Arm bestimmt, und diese zeigte sich bedeutend erhöht.

Diese beiden, anscheinend unvereinbaren Befunde, lassen sich aber sehr wohl verstehen, wenn man gemäß der Anschauung von *Pick* annimmt, daß die Leber den Hauptanstrom des Blutes aus den Splanchnicusgefäßen abfängt und so den Blutzustrom am Herzen drosselt, so daß die Gesamtblutgeschwindigkeit verringert ist, während in den peripheren Teilen (Extremitäten) erhöhte Strömungsgeschwindigkeit besteht und *Eppinger* diskutiert im Anschluß an die Anschauung von *Pick*, die Möglichkeit einer zentralen Stellung der Leber bei der Regulierung der Blutströmung beim normalen Menschen, und der Störung derselben bei Herzkranken.

Nach all dem läßt sich also wohl ersehen, daß das Histamin eine bedeutende Wirkung auf den Gesamtblutkreislauf und Teilkreislauf in der „Peripherie“ ausübt, und es erscheint danach wohl gerechtfertigt, die Erscheinungen der Histaminwirkung auch am Menschen bei Leistung körperlicher Arbeit, seinen Einfluß auf Blutdruck, Pulsfrequenz, Sauerstoffbedarf und Muskelerholung zu untersuchen. Die bei diesen Untersuchungen angewandte Methodik, der die von *Hill*³¹ angegebene und von *Eppinger* etwas modifizierte Technik der Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels bei Körperarbeit zugrunde legt, macht es notwendig, zum Verständnis der daraus gezogenen Schlüsse in kurzem die chemischen und energetischen Stoffwechselforgänge bei der Muskel-tätigkeit zusammenzufassen.

Da die offenbar verwickelten chemischen und physiko-chemischen Vorgänge bei der Energiegewinnung für die Aktion des contractilen Substrats des Muskels noch viel zu wenig geklärt sind, seien hier nur die Umwandlungsvorgänge bei der Muskelkontraktion hinsichtlich des Kohlenhydratstoffwechsels kurz wiedergegeben, wie sie durch umfangreiche Arbeiten von *Fletcher*²⁹, *Hopkins*²⁹, *Meyerhof*³⁰, *Hill*³¹ und *Embden*³² u. a. aufgeklärt worden sind. Entsprechend der Darstellung *Meyerhofs* können sie so formuliert werden:

Im Augenblick der Kontraktion des Muskels (Phase der Muskeltätigkeit) zerfällt Glykogen unter intermediärer Bindung an Phosphorsäure (Lactacidogen) unter Freigabe bedeutender Energiemengen in Milchsäure (anaerobe Phase).

In der darauf folgenden oxydativen Phase (der Erholungsperiode) verbrennt unter Sauerstoffaufnahme etwa ein Fünftel der gebildeten Milchsäure, ebenfalls unter Energieabgabe und diese freigewordene Wärmeenergie dient der Resynthese der übrigen vier Fünftel der Milchsäure zu Kohlenhydrat (Phase der Muskelerholung).

Die Bestimmung der Verhältnisse verbrennender Milchsäure zu resynthetisierter Milchsäure, ist für die Beurteilung der Nutzleistung des Muskels außerordentlich wichtig und wurde auf chemischem Wege (*Meyerhof*³⁰) gasanalytischem Weg (*Hill*³¹) und thermoenergetischen Weg (*Meyerhof*³⁰ und *Hartree-Hill*³¹, *Weizsäcker*³¹) als etwa 1:5 oder 1:6 übereinstimmend mit allen Methoden gefunden. Schon die ersten Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Muskelarbeit (*Speck*³³, *Zuntz-Lehmann*³⁴, *Cohnstein*³⁵, *Durig* und *Zuntz*³⁶) bringen als Ergebnis: Mehrverbrauch an Sauerstoff durch Arbeit während und noch einige Zeit nach der Arbeitsleistung, vermehrte CO₂-Ausscheidung, Änderung am respiratorischen Quotienten, Abnahme des Muskelkohlenhydrats und Auftreten von Milch- und Phosphorsäure; unwiderlegliche Tatsachen sprechen dafür, daß alle am isolierten Kaltblütermuskel gefundenen Ergebnisse sich auch weitgehend auf den intakten Organismus und auf den Menschen übertragen lassen.

Ausgehend von der Tatsache des vermehrten Sauerstoffverbrauches bei der Arbeit, der ja nach den oben angeführten chemischen Umsetzungen nur zur Verbrennung der gebildeten Milchsäure dient, arbeitete *Hill* ein Verfahren aus, das gestattet, den Sauerstoffverbrauch auch während der Arbeit in kleinsten Zeitabschnitten exakt zu messen.

Er benützt dazu das von *Douglas* angegebene Verfahren, bei dem er die Versuchsperson durch ein Mundstück mit Schlauchverbindung eine genau gemessene Zeit lang in einem luftdichten evakuierten Gummisack expirieren ließ. Aus der Messung des expirierten Gasvolumens und der gasanalytischen Feststellung des CO₂ und O₂-Gehaltes desselben läßt sich nach in Rechnungstellung der Beschaffenheit der Inspirationsluft der Sauerstoffverbrauch und die CO₂-Produktion in jedem beliebigen Zeit-

abschnitt während der Arbeit und in unmittelbarem Anschluß daran errechnen. Vorbedingung ist dabei, daß der Sauerstoffverbrauch auch bei Muskelruhe immer konstant bleibt, eine Voraussetzung, die durch Erfüllung der Standardbedingungen zur Bestimmung des Ruhegrundumsatzes (*Grafe*³⁷) relativ leicht zu erfüllen ist.

Den nach Abzug des Wertes für den Ruhesauerstoffverbrauch erhaltenen Betrag des durch Arbeit bedingten Gesamtsauerstoffverbrauches nennt *Hill* das O₂-Requirement = die O₂-Bedarfszahl.

So kann, wenn man die Arbeitsleistung exakt mißt, zu jeder beliebigen Arbeit der dazu erforderliche Sauerstoffmehrverbrauch bestimmt werden und es zeigt sich, daß diese Werte beim gesunden Durchschnittsmenschen in linearer Funktion ansteigen (*Bainbridge*³⁸). Bei starker Muskelarbeit kann die während der Muskelaktion gebildete Milchsäure nicht ebenso schnell wieder verbrannt, bzw. synthetisiert werden, wie sie entsteht, sie häuft sich im Muskel an, diffundiert auch in das Blut über und kann erst nach der Arbeit nach Maßgabe des Sauerstoffangebotes durch das Blut oxydiert werden. Der Körper hat also gewissermaßen während der Muskelarbeit dauernd mit Sauerstoffdefizit gewirtschaftet und ist nun nach der Arbeit sofort bestrebt, diese Unterbilanz auszugleichen, die Schulden = „debt“ zu decken, und den „Debtsauerstoffbetrag“ nachzuatmen (Definition bei *Hill*³¹). Dieser O₂-Fehlbetrag, Debt ist nach *Hill*³¹ das beste Maß zur Beurteilung jener Milchsäuremenge, die nach der Muskelarbeit nicht resynthetisiert, sondern entsprechend der zweiten Phase oxydativ im Muskel verbrennt.

Das Debt ist von verschiedenen Größen abhängig: vom O₂-Gehalt der Inspirationsluft (*Hill*³¹), von der Größe der in der Zeiteinheit geleisteten Arbeit, von der Milchsäurekonzentration in Muskeln (*Hill*, *Furusawa*³¹ u. a.), von der Sauerstoffversorgung des Körpers also von Herz und Lunge, und von der Durchblutung der tätigen Organe.

Die während der Arbeit schon einsetzende vermehrte Tätigkeit von Kreislauf- und Atmungsorgane, die zur Versorgung der tätigen Muskeln mit Sauerstoff notwendig ist, hält auch nach der Arbeit noch an und auch diese Muskeltätigkeit von Herz und Lunge verbraucht Sauerstoff, der den Wert des Sauerstoffdebts erhöht aber wegen der besonderen Ökonomie dieser Organe höchstens um etwa 5—7% (*Hill*, *Long*³¹). Die während und nach der Arbeit gebildete Kohlensäuremenge zeigt kein solch gesetzmäßiges Verhalten wie die Sauerstoffzunahme; trotzdem läßt sich aber bei Verfolgung der pro Zeiteinheit gebildeten Kohlensäuremengen, namentlich im Vergleich zu dem gleichzeitigen Sauerstoffverbrauch, wie sich das im respiratorischen Quotienten ausdrückt, trotz ihrer Abhängigkeit von vielen anderen Faktoren ein ganz charakteristisches Verhalten ersehen. Daraus hat *Hill* unter Berücksichtigung des Debtsauerstoffbetrages das Verhältnis der Mengen verbrennender Milchsäure: resynthetisierter Milchsäure als 1 : 5,2 gefunden, übereinstimmend mit dem

Ergebnis aller übrigen Methoden am isolierten Kaltblütermuskel und zeigt damit den „Nutzeffekt der Erholung“ auch beim Menschen als ähnlich ökonomisch wie den beim Tier gefundenen.

Die weiteren, bei Leistung körperlicher Arbeit, auftretenden Veränderungen der Tätigkeit der übrigen Körperorgane sind fast alle durch das Bestreben, die Sauerstoffversorgung der tätigen Organe zu gewährleisten, diktiert. Die Vermehrung der Herztätigkeit, Erhöhung der Lungenventilation, Zunahme der offenen Capillaren im arbeitenden Muskel (*Krogh*³⁹), Erhöhung der Blutgeschwindigkeit und verbesserte Utilisation, Veränderung der Sauerstoffdissoziation im Sinne einer leichteren Sauerstoffabgabe, Erhöhung der Körpertemperatur und Vergrößerung der Sauerstoff abgebenden Oberfläche durch Erweiterung des Gesamtquerschnittes der im Arbeitsgebiet gelegenen Capillaren, all das sind Maßnahmen zur Anpassung des Körpers gegenüber den Forderungen der Arbeitsleistung der tätigen Muskeln, die in ihrem Zustandekommen und in ihren Auswirkungen von so vielen Faktoren komplexer Natur abhängig sind, daß es genügen mag, sie hier aufgezählt zu haben.

Die durch die Übertragung der *Hillschen* Untersuchungsmethode von der Physiologie auf die Pathologie, besonders der Kreislaufkranken von *Eppinger*, *Kisch* und *Schwarz*¹ gewonnenen wertvollen Ergebnisse, bezüglich der Veränderung der absoluten Werte von debt und requirement und des Verhältnisses dieser Größen, ließen es angezeigt erscheinen, diese Größen beim normalen Menschen unter den Bedingungen der Histaminwirkung zu studieren, nachdem ja, wie oben dargelegt, das Histamin weitgehenden Einfluß auf den Gesamtkreislauf und Teilkreislauf in Peripherie und Leber auszuüben imstande ist.

Methodik.

Die in den folgenden Versuchen angewandte Technik der Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels vor, während und nach der Arbeit, ist dieselbe wie sie *Eppinger* (Versagen des Kreislaufes S. 94 ff.) bei der knappen Darlegung seiner Methodik der Untersuchung Kreislaufkranker angibt und beruht auf der Anwendung des von *Hill*³¹ angegebenen Verfahrens, die Expirationsluft der Versuchsperson in evakuierten luftdichten Gummisäcken (Douglassäcken) aufzufangen.

Da die beiden wichtigsten Faktoren, die den Sauerstoffverbrauch am bedeutendsten beeinflussen, die Nahrungsaufnahme und Muskelaktion sind (*Grafe*³⁷), wurde Wert darauf gelegt, daß die Person bei Anstellung des Versuches nüchtern war (letzte Nahrungsaufnahme vor 12 Stunden) und bei Beginn des Versuches sich in weitgehender Muskelruhe befand, was dadurch erreicht wurde, daß sie vor Beginn des Versuches etwa 40 Minuten ruhig und bequem auf einem Ruhelager auf dem Rücken lag.

Zum zweckmäßigen Auffangen der Expirationsluft wurde eine große Gasmaske verwandt, die in ihrem Ansatzstück ein Stößelventil enthielt, das In- und

Expirationsluft trennte und an deren Expirationsweg eine nichtknickende Schlauchverbindung zu einer weiten Gabelröhre führte, die mit großen Hähnen gegen die an den beiden distalen Enden der Gabel jeweils angebrachten Gummisäcke abschließbar war, und diese Anordnung gestattete es durch einfache Umstellung der Hähne gefüllte Säcke gegen leere auszutauschen. Selbstverständlich wurde darauf geachtet, daß die Maske gut anlag, und auch bei längerem Tragen nicht auf Hinterkopf oder Unterkieferast drückte.

Die genau abgestufte Arbeit wurde von der Versuchsperson durch Treten auf dem Fahrradergometer geleistet.

Nachdem in ein oder zwei Vorversuchen die Versuchsperson mit Atemtechnik bei Gasmaske und Treten auf dem Fahrradergometer vertraut gemacht war, wurde im ersten Normalversuch der Nüchternruhegrundumsatz bestimmt. Und zwar so, daß die Expirationsluft während genau gemessener Zeitperiode (gewöhnlich 10—15 Minuten) in einem Gummisack aufgefangen wurde.

Danach wurde die Versuchsperson veranlaßt, auf dem Fahrradergometer nach Angabe der bestimmten Zeitsignale durch Treten Arbeit zu leisten; während dieser Arbeitsperiode, gewöhnlich 2 Minuten, wurde die Gesamtexpirationsluft in einem zweiten Gummisack aufgefangen.

Am Fahrradergometer konnte durch Ablesungen der am Cyclometer angegebenen Umdrehungszahl und der Bremsbelastung die Arbeitsleistung als relativer Wert in Meterkilogramm berechnet werden, unter erlaubter Vernachlässigung des Anlaufwiderstandes und des Auslaufschwunges. Auf völlig gleichmäßiges Treten während der 2 Minuten dauernden Arbeitsperiode wurde geachtet.

Nach Beendigung der Arbeit legte sich die Versuchsperson wieder, wie vor Beginn derselben, auf das unmittelbar daneben stehende Ruhelager zurück, und die Expirationsluft wurde in unmittelbarem Anschluß an die Arbeit, also völlig kontinuierlich in genau gemessenen Zeitabschnitten, gewöhnlich in 4 Perioden von zusammen etwa 35 Minuten Dauer, in weiteren 4 Gummisäcken aufgefangen.

Aus den im ganzen gewonnenen 6 mit Expirationsluft gefüllten Säcken wurde durch einen seitlichen Ansatz je eine Gasprobe in den Quecksilberzeipienten abgenommen und der Gasanalyse zugeführt.

Dann wurde das Volumen der Expirationsluft in jedem Sack gemessen, indem mit Hilfe einer Pumpe das gesamte Volumen durch die Gasuhr getrieben wurde, und unter Berücksichtigung der Zimmertemperatur und des jeweiligen Luftdruckes nach den Formeln der Gasgesetze auf Normalbedingungen (0° und 760 mm Hg-Druck) reduziert und schließlich ergab sich durch in Rechnungstellung der jeweiligen Dauer der Periode das durchschnittliche Atemvolumen jeder Periode in der Minute.

Dann wurde die Gasanalyse der im Quecksilberzeipienten unter Druck aufbewahrten Gasprobe im *Haldaneschen* Apparat ausgeführt. Bezüglich der Technik bei Bedienung des *Haldaneschen* Apparates sei auf die ausführliche Darstellung desselben verwiesen in *Kisch* und *Schwarz* *.

Aus dem durch Gasanalyse gefundenen prozentualen Wert des O₂ und der CO₂ der Gasprobe jeden Sackes wurde unter Berücksichtigung der Zusammensetzung der Inspirationsluft als zu 20,90% O₂ und zu 0,03% CO₂ der prozentuelle Sauerstoffverbrauch und die prozentuelle Kohlensäureproduktion berechnet und aus dem schon ermittelten Atemvolumen pro 1 Minute in jeder Periode der Sauerstoffverbrauch bzw. die Kohlensäureproduktion in jeder Minute in Kubikzentimeter errechnet, Werte, die also wegen der Zusammenfassung immer mehrerer Minuten zu einer Periode den gemeinsamen Durchschnittswert der Minutenwerte jeder Periode darstellen.

* *Kisch* und *Schwarz*: Erg. inn. Med. 27.

Aus dem Verhältnis der Kohlensäureproduktion zu Sauerstoffverbrauch ist der respiratorische Quotient jeder Periode zu errechnen und man gewinnt dadurch Einblick in die Bewegung des respiratorischen Quotienten vor, während und nach der Arbeit.

Ebenso läßt sich nach Abzug des Ruhesauerstoffverbrauches in jeder Minute der durch die Arbeit bedingte Mehrverbrauch an O_2 während der Arbeit und nach der Arbeit bis zur Wiedererreichung des Ruhesauerstoffverbrauchswertes in jeder einzelnen Minute ermitteln und durch Addition dieser sämtlichen Mehrverbrauchswerte erhält man den Gesamtbetrag der durch die Arbeitsleistung bedingten Anforderung an O_2 = das Requirement im Sinne *Hills*.

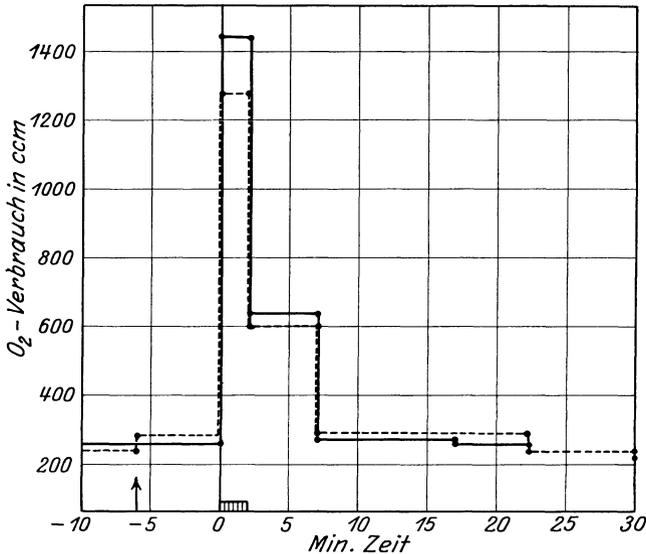


Abb. 1. Normaldebt- und Histamindebtversuch im Vergleich. Versuch: Ia1 und Ib1 auf gleiche Arbeitsleistung reduziert. Ausgezogen: Normaldebtversuch; gestrichelt: Histamindebtversuch; \square : Arbeit. 2 Min. 1480 mkg; \uparrow : Injektion 2 ccm Histamin.

Durch Addition der nach Beendigung der Arbeit noch gefundenen Mehrverbrauchswerte an O_2 erhält man den O_2 -Fehlbetrag während der Arbeit = das debt im Sinne *Hills*. Die in obigem dargestellte Anstellung des Normalversuches deckt sich vollständig mit der von *Eppinger* durchgeführten Versuchsanordnung, in welcher er debt und requirement in ihrem gegenseitigen Verhältnis bei gesunden Versuchspersonen studiert, und dann den Vergleich zu dem Verhalten Kreislaufkranker bezüglich ihres debt und requirement unter derselben Versuchsanordnung zu ziehen imstande ist.

In genau analoger Weise wurde nun unter denselben Versuchsbedingungen die Wirkung des Histamins auf das Verhältnis debt zu requirement untersucht.

Jedem Histaminversuch voraus ging eine Bestimmung des Ruhenüchterngrundumsatzes zur Festlegung des Standardsauerstoffverbrauches und Feststellung des respiratorischen Quotienten.

Dann wurde Histamin (2 ccm) einer 1/1000igen Lösung* subcutan unter die Haut des Oberarms injiziert. Nachdem man sich in jedem Fall durch einen

* Bezogen von J. G. Farbenindustrie Leverkusen.

vorherigen Blutdruckversuch mit Histaminwirkung überzeugt hatte, daß die Histaminwirkung auf den Kreislauf schon nach etwa 1 Minute eingetreten war, wurde im Hauptversuch etwa 2 Minuten nach der Histamininjektion nochmals der Ruhegrundumsatz bestimmt. Die Berechnung von Debt und Requirement wurde zweimal durchgeführt; einmal unter Zugrundelegung des normalen Ruhegrundumsatzes, wie er im Versuch ermittelt wurde (Berechnung 1 der Tabelle A) und das zweite Mal unter Zugrundelegung des arithmetischen Mittelwerts zwischen dem Wert für den Ruhesauerstoffverbrauch vor der Histamininjektion und dem nach der Histaminwirkung (Berechnung 2 der Tabelle A), um dem Einwand zu begegnen, daß die

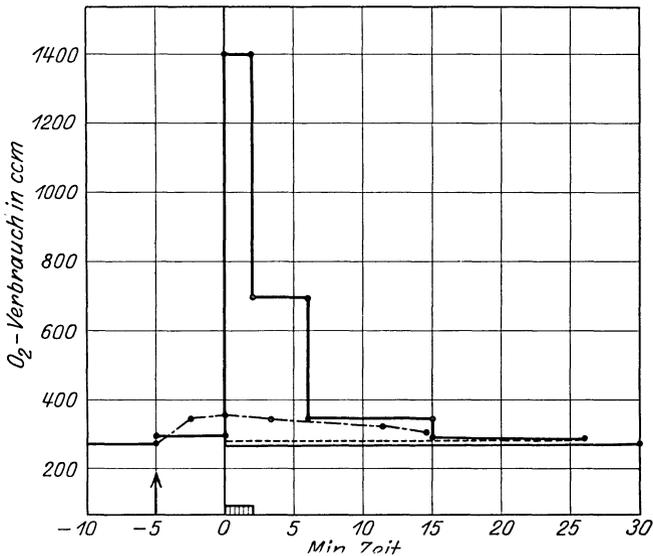


Abb. 2. Diagramm zur Veranschaulichung der Debtberechnung. Versuch: II b 2 und II b 3. Ausgezogen: Histamindebtversuch; gestrichelt: Nulllinie Berechnung 2; ausgezogen und punktiert: Nulllinie der Berechnung 1; strichpunktiert: Grundumsatzbewegung bei Histaminwirkung; \square : Arbeit; \uparrow : Injektion.

durch Histaminwirkung hervorgerufene Steigerung des Ruhegrundumsatzes unberücksichtigt bliebe. Zur Verdeutlichung der Berechtigung beider Berechnungsweisen sei auf Diagramm IV der Tabelle C verwiesen, die die Grundlagen der Berechnung von Debt und Requirement: Berechnung 1 ausgezogen (—), die der Berechnung 2 punktiert (.....) enthält. Außerdem ist noch strichpunktiert —.— die Bewegung des Ruhegrundumsatzes unter Histaminwirkung eingezeichnet, die in der Hauptsache mit der Nulllinie der Berechnung 2 zusammenfällt. Die kurze Wartezeit zwischen Injektion und Beginn der zweiten Ruhegrundumsatzbestimmung genügte völlig, wie man sich überzeugen konnte, den geringfügigen Schmerz der mit der Injektion verbunden war, überwunden zu haben, so daß die Schmerzreaktion keine bedeutende Änderung des Grundumsatzes herbeiführen konnte.

Hierauf wurde genau wie im Normalversuch die 2 Minuten dauernde Arbeitsperiode angeschlossen, die Expirationsluft während derselben und im unmittelbaren Anschluß an dieselbe in continuo während 4 Nachperioden gesammelt, die Proben analysiert und ebenso wie im Normalversuch der durch Arbeit bedingte

Sauerstoffmehrerverbrauch pro Minute errechnet. Dabei zeigte sich, daß der Sauerstoffverbrauch in der 4. Periode meist aber schon in der dritten Periode genau den Betrag darstellte, der sich als arithmetischer Mittelwert zwischen dem ersten und zweiten Ruhegrundumsatzwert ergab, so daß es sehr wohl gerechtfertigt erscheint, auch diesen Wert der Berechnung des Debt-Sauerstoffes und des O_2 -Requirement zugrunde zu legen. Nebenhergehend wurde auch versucht, die Änderungen des Blutdruckes unter Histaminwirkung zu bestimmen und der systolische und diastolische Blutdruck unter Berücksichtigung der Zeit der Messung kurvenmäßig registriert. Außerdem wurde versucht, die Änderungen des Blutdrucks während und nach Körperarbeit festzustellen und schließlich auch die Bewegungen des Blutdruckes unter Histaminwirkung während und nach körperlicher Arbeit. Es wurde immer dazu die in der Klinik allgemein übliche Methode der Bestimmung des Blutdrucks nach *Riva-Rocci* benutzt. Wegen der Schwierigkeit, den Blutdruck während der Arbeit fortlaufend zu messen, haben die erhaltenen Werte nicht die Zuverlässigkeit der mit blutigen Methoden gefundenen Zahlen.

Genauigkeit. Im wesentlichen ist die Genauigkeit der zu erhaltenden Werte weniger von der Exaktheit und der Präzision der verwandten technischen Hilfsmittel abhängig, als vielmehr von der Willfährigkeit der Versuchsperson, die genau angegebenen Versuchsbedingungen einzuhalten. Die Bedingung absoluter Muskelruhe vor der Arbeitsleistung und längere Zeit lang nach derselben ist schwer innezuhalten, die Forderung der völligen psychischen Ruhe oder Ausgeglichenheit kaum zu erfüllen, so daß man bei aller Bereitwilligkeit der Versuchsperson sich mit dem Erstreben des „Bestmöglichen“ zufrieden geben muß. Tunlichste Vermeidung jeder von außen kommenden Störung, die motorische oder psychische Unruhe der Versuchsperson veranlassen könnte, ist selbstverständlich erforderlich. Die Abweichung im Ruhe-Sauerstoffverbrauch, mit denen man auch bei größtem Bemühen der Innehaltung der Standardbedingungen rechnen muß, sind etwa $\pm 5\%$. Unter den Verhältnissen der Histaminwirkung war es namentlich nach der Arbeit manchmal bei bester Anstelligkeit der Versuchsperson nicht möglich, allen Forderungen zu genügen.

Durch vorausgehende Einübung der Versuchsperson können große Gleichmäßigkeit der Versuche erzielt und damit gut brauchbare Ergebnisse erhalten werden.

Grobe Fehler durch schlecht anliegende Maske, Undichtigkeiten der verwendeten Schläuche, Klemmen und Gummisäcke, können bei einiger Umsicht leicht vermieden werden.

Weitere Fehler, wie Vernachlässigung des toten Raumes des Expirationsweges bei Gasanalyse und Volummessung, Fehler bei Messung der Gasvolumina durch die Gasuhr, Grenzen der Leistungsfähigkeit der Gasanalyse bei Ermittlung des O_2 und CO_2 -Gehaltes der Luftproben und Vernachlässigung der täglichen Schwankungen der Zusammensetzung der Inspirationsluft sind in ihren Auswirkungen so geringfügig, daß alle durch sie bedingten Abweichungen innerhalb der Grenzen der schon angeführten Fehlerquellen liegen.

Der durchschnittliche Gesamtfehler der ganzen Versuchsanordnung ist also nach dem Dargelegten als zu etwa 7—8% zu veranschlagen, und kann im Höchsfalle bis zu 10—12% erreichen; die durch den Sauerstoffmehrerverbrauch durch Muskelarbeit erhaltenen Ausschläge sind aber so bedeutend, daß sie trotz der Fehler zufriedenstellende Genauigkeit ergeben und weitestgehend zur Deutung ausgewertet werden können, und die bei der Wiederholung gleichartiger Versuche sich ergebende gute Übereinstimmung der errechneten Requirement- und Debtwerte zeigt am besten die Brauchbarkeit der Methode für die Stoffwechseluntersuchung am Menschen bei Arbeit.

Versuche.

Im folgenden werden die erhaltenen Versuchsergebnisse in Tabellenform aufgeführt. Zum Verständnis sei das Protokoll eines typischen Versuches mit dem vorausgehenden Normalversuch, bei dem auch die subjektiven Angaben über die Erscheinungen der Histaminwirkung gewonnen werden konnten, ausführlicher dargestellt.

Zuerst der Normalversuch:

G. W., 24 Jahre, 1,69 m groß, 58 kg. Bar.: 741 mm Hg, Temp. = 20°. Grundumsatz: 10 Minuten, Gesamtmenge der Expirationsluft = 70,13 L. (1. Periode). Arbeitsleistung auf dem Fahrradergometer: 2 Min. Dauer, Expirationsluft 41,53 L. (2. Periode). Arbeitsleistung 271 Umdrehungen bei Bremsbelastung 5 = 1490,5 mkg.

Einnahme der Rückenlage und Ruhe nach der Arbeit:

Post laborem I : 5 Min. Dauer, Expirationsluft = 80,67 L. (3. Periode).
 „ „ II : 10 „ „ „ = 80,27 L. (4. „).
 „ „ III : 5 „ „ „ = 44,63 L. (5. „).
 „ „ IV : 5 „ „ „ = 42,75 L. (6. „).

Die Gasanalysen der Luftproben, der prozentuale Sauerstoffverbrauch, die reduzierten Atemvolumina und die reduzierten Minutenvolumina seien in Tabellenform aufgeführt:

Tot. Vol.-L.	Reduz. Vol.-L.	Atemvol. pro Min.	CO ₂ -%	O ₂ -%	CO ₂ -%	O ₂ -%	O ₂ Verbr. pro Min. ccm
70,13	63,70	6,37	2,955	16,885	2,92	4,02	255,4
41,54	37,73	18,86	5,16	13,27	5,13	7,63	1439,0
80,67	73,27	14,66	4,05	16,53	4,02	4,37	640,6
80,27	72,91	7,29	3,20	17,13	3,17	3,77	274,8
44,63	40,54	8,11	2,75	17,60	2,72	3,30	267,6
42,75	38,83	7,76	2,97	17,25	2,94	3,65	283,2

Die Sauerstoffverbrauchswerte pro 1 Minute ergeben sich also z. B. für die 1. Periode als Produkt aus Minutenvolumen und prozentualem Sauerstoffverbrauch. Also 4,02 · 63,7 = 255,4 ccm. Der durch die Arbeit bedingte Mehrverbrauch in der zweiten Periode ist also 1183,6 ccm pro 1 Minute, in der 3. Periode 385,2 ccm, in der 4. Periode 19,4 ccm. Die geringe Erhöhung in der 5. Probe kann vernachlässigt werden.

Der Gesamtmehrverbrauch ist also $2 \cdot 1183,6 = 2367,2$
 $5 \cdot 385,2 = 1926,0$
 $10 \cdot 19,4 = 194,0$

 4487,2

Requirement also = 4487,2 ccm.
 Sauerstoffmehrverbrauch nach der Arbeit = 1926,0

 194,0

 2120,0

O₂-Debt also = 2120 ccm.
 Debt ausgedrückt in %₀ des requirement = 47,1%₀.

Histaminarbeitsversuch. Druck = 728 mm Hg, Temp. = 20°.

- 9³¹— 9⁴¹ Grundumsatz I : 10 Min., Totalvolumen 74,01 L. (1. Periode).
 9⁴⁴ Histamin 2 ccm 1⁰/₁₀₀iger Lösung subcutan.
 9⁴⁵— 9⁴⁷ Ruhegrundumsatz II: Totalvolumen 18,44 L. in 2 Min. (2. Periode).
 9⁴⁷— 9⁵² 5 Min. Ruhegrundumsatz III: Totalvolumen 43,76 (3. Periode).
 9⁵⁴— 9⁵⁶ Arbeitsperiode 2 Min. Dauer, Totalvolumen 44,76 (4. Periode).
 9⁵⁶—10⁰¹ post laborem I, 5 Min. Dauer, Totalvolum. 79,38 (5. Periode).
 10⁰¹—10¹¹ „ „ II, 10 „ „ „ 85,55 (6. „).
 10¹¹—10²¹ „ „ III, 10 „ „ „ 82,27 (7. „).
 10²¹—10²⁶ „ „ IV, 5 „ „ „ 37,34 (8. „).
- Arbeitsleistung 243 Umdrehungen, Belastung 5 = 1336,5 mkg.
 9³⁵ Puls 70, Temp. axill. 36,7°.
 9⁴⁴ Histamininjekt. brennendes Gefühl an Injektionsstelle.
 9⁴⁵ Aufsteigendes Wärmegefühl, Rieseln in der Haut.
 9⁴⁶ Wärmegefühl im Kopf, Hämmern der Schläfen, zunehmendes Hitzegefühl, stärkste Rötung in Gesicht und Hals. Puls 90. Temp. 36,7°.
 9⁴⁷ Puls 96, Temp. 36,7°, 10 Uhr: Puls 108, langsame Beruhigung von
 9⁵⁰ Puls 102, Temp. 36,7°, Puls und Atmung. Ausgesprochenes
 9⁵⁴ Puls 120, Hitzegefühl.
 9⁵⁶ Puls 150, 10¹⁰: Völlige Beruhigung, Zustand wie bei Normalarbeitsversuch.
 10²²: Puls 90, Temp. 36,7°.

Die Gasanalysen der Luftproben, der prozentuale Sauerstoffverbrauch, die reduzierten Atemvolumina und die reduzierten Minutenvolumina seien in Tabellenform aufgeführt.

Tabelle

Versuchsperson	Art des Versuchs	Grundumsatz		Arbeit in 2 Minuten	
		normal	nach Histamin		
I. Gr. W. 24 Jahre, 1,69 m 58 kg, gesund	a) normal	1	255,4	1490,5	
		2	222,6	1204,5	
	b) Histamin	1	229,7	286,5	1457,0
		2	254,1	298,0	1534,5
		3	239,2	308,5	1336,5
II. Tr. R. 37 Jahre, 1,71 m 65 kg, gesund	a) normal	1	278,1	1050,5	
		2	282,8	1139,5	
	b) Histamin	1	251,2	337,6	907,5
		2	285,1	307,2	1122,0
III. He. A. 25 Jahre, 1,65 m 60 kg, gesund	a) normal	1	294,6	910,8	
		2	280,9	1375,0	
	b) Histamin	1	294,3	370,4	906,4
		2	299,8	313,1	1353,0
		3	265,1	298,1	1193,5
IV. Sch. A. 24 Jahre, 1,62 m 57 kg	a) normal	1	244,7	1353,5	
	b) Histamin	2	284,4	330,2	984,5
V. Hi. A. 17 Jahre, 1,84 m 55 kg Rekonvaleszent	a) normal	1	261,9	1012,0	
	b) Histamin	1	356,0	381,0	1033,0

Tot. Vol.-L.	Reduz. Vol.-L.	Atemvolumen pro Min.	CO ₂ -%	O ₂ -%	CO ₂ -%	O ₂ -%	O ₂ Verbr. pro Min. ccm
74,01	65,87	6,59	2,83	17,26	2,80	3,64	239,2
18,44	16,28	8,14	2,82	17,22	2,79	3,68	—
43,76	38,87	7,77	3,40	16,93	3,37	3,97	308,5
44,76	39,77	19,89	4,60	14,49	4,57	6,41	1274,9
79,38	70,58	14,11	4,00	16,82	3,97	4,08	575,7
85,55	76,08	7,61	3,25	17,07	3,22	3,83	291,5
82,27	73,15	7,31	3,15	16,93	3,12	3,97	250,2
37,34	33,15	6,66	3,05	16,93	3,02	3,97	269,3

Als *Mittelwert* zwischen 1. und 3. Ruhegrundumsatz, also zwischen 239,2 und 308,5 sich 273,8 ccm.

$$\begin{aligned}
 \text{Gesamtmehrverbrauch ist also } & 2 \cdot 1001,1 = 2002,2 \\
 & 5 \cdot 301,9 = 1509,5 \\
 & 10 \cdot 17,7 = 177,0 \\
 & 10 \cdot 16,4 = 164,0 \\
 & \underline{\hspace{1.5cm}} \\
 & 3852,7
 \end{aligned}$$

Sauerstoffverbrauch nach der Arbeit ist = 1850,5 ccm = O₂-Debt.

Debt = 48,1% des Requirement.

Im folgenden sind die erhaltenen Versuchsergebnisse in Tabellenform (Tab. A) zusammengestellt.

A.

O ₂ -Requirement		O ₂ -Debt		Debt in % des Requirement		Bemerkungen
1. Berechnung	2. Berechnung	1. Berechnung	2. Berechnung	1. Berechnung %	2. Berechnung %	
4487,2		2120,0		47,1		Beste Einhaltung der Standardbedingung
3057,8		1413,8		46,2		
5119,3	4299,5	3021,5	2258,5	59,0	52,5	
5721,7	5264,2	3439,9	2654,0	60,1	50,4	
4937,4	3852,7	2866,0	1850,5	58,0	48,1	
4037,4		1877,2		46,4		Gute Einhaltung der Versuchsvorschrift
5212,4		2580,0		49,6		
6954,4	5077,7	4622,4	2842,1	66,4	55,9	
4935,7	4563,7	2690,3	2340,3	54,5	51,0	
4098,2		1658,0		40,0		Unruhig
4664,4		1669,0		36,0		
4987,2	3239,3	2831,6	1159,4	56,7	35,8	
7376,4	7128,5	4756,0	4521,5	64,4	63,4	
5219,0	4423,5	3234,0	2671,0	61,9	60,4	
3965,4		1777,6		44,8		Gute Einhaltung der Standardbedingung
3320,2	2639,7	1660,2	1037,3	50,0	39,3	
3472,5		1791,5		51,6		
4367,6	4067,6	2220,2	1945,8	50,8	47,8	

Die unter „a“ angeführten Versuchsreihen stellen die Normalwerte dar; jene unter „b“ die Versuche mit Histamininjektion, und zwar stets: 2 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung subcutan, mit Ausnahme von Versuch V b), wo nur 1 ccm gegeben wurde.

In folgender Tabelle B sind die durch Histamininjektion bewirkten Veränderungen des Grundumsatzes zusammengestellt, wie er erhalten wurde, nach 12stündiger Nahrungspause ohne vorherige Einstellung mit Standardkost.

Tabelle B.

Bezeichnung des Versuches	Spalte 1	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4
I b 2	229,7	286,5	258,1	249,4
2	254,1	298,0	276,0	281,8
3	239,2	308,5	273,8	269,3
II b 1	251,2	337,6	294,4	299,6
2	285,1	307,2	296,1	297,7
3	286,9	356,3	321,6	332,1
		366,6		
		356,4		
		358,4		
		348,9		
		332,1		
III b 1	294,3	370,4	332,5	336,3
2	299,8	313,1	306,5	318,2
3	265,1	298,1	281,6	295,2
IV b 1	248,4	330,2	289,3	273,1
V b 1	356,0	381,0	368,8	358,3

Spalte 1: Nüchterngrundumsatz, normal, vor Histamininjektion.

Spalte 2: Nüchterngrundumsatz, nach Histamininjektion.

Spalte 3: Arithmetischer Mittelwert zwischen den Werten der Spalte 1 und 2, wie er der Berechnung von Requirement und Debt zugrunde gelegt wurde.

Spalte 4: Wert des Sauerstoffverbrauches pro Min. nach Beendigung der Muskelerholung, gewöhnlich in der 35. Minute nach Arbeitsbeginn registriert.

Die „Bezeichnung des Versuches“ bezieht sich auf Tabelle „A“.

Im Versuch II. b 3 wurde die Bewegung des Grundumsatzes bei Histaminwirkung fortlaufend festgestellt: die Zahlen in Spalte 2 sind die Sauerstoffverbrauchswerte in der 3., 6., 14., 22. 30. und 35. Minute nach Beendigung der Histamininjektion.

Fortlaufende Bestimmung des Ruhegrundumsatzes unter Histaminwirkung.

Tr. R. II. b 3. Tabelle B.

8 ³⁵ —8 ⁴⁵	Ruhe I:10 Min. Dauer	105,62	96,06	9,61	2,78	17,81	296,9
8 ⁵¹	Injektion von 2 ccm Histamin subcutan.						
8 ⁵¹ —8 ⁵⁴	Ruhe II: 3 Min. Dauer	39,92	36,24	12,08	2,84	17,95	356,3
8 ⁵⁴ —9 ⁰⁰	„ III: 6 „ „	83,29	75,61	12,60	2,71	17,99	366,6
9 ⁰⁰ —9 ⁰⁸	„ IV: 8 „ „	109,43	99,34	12,42	2,67	18,03	356,4
9 ⁰⁸ —9 ¹⁶	„ V: 8 „ „	132,72	120,48	15,06	2,18	18,52	358,4
9 ¹⁶ —9 ²⁴	„ VI: 8 „ „	133,70	121,37	15,17	2,19	18,60	348,9
8 ³⁰ —8 ⁵¹	Temperatur axillar	36,2 ^o .					
8 ⁵¹	Injektion von 2 ccm Histamin subcutan.						
8 ⁵³	Objektiv Beginn der Gesichtsrötung.						
8 ⁵⁴	Temperatur	36,2 ^o .					
8 ⁵⁷ —9 ²⁴	Temperatur hält sich bei Messung alle 4 Min. stets konstant.						
9 ⁰⁸	Ende der Gesichtsrötung, Neigung zu Hyperventilation.						
9 ¹⁶	starke Hyperventilation, Blässe im Gesicht, Hände kalt, Schweißausbruch.						

Zusammenfassung.

Die im vorigen Abschnitt aufgeführten Beobachtungsergebnisse zeigen kurz zusammengefaßt folgende Tatsachen auf.

Die schon kurz nach der Injektion von Histamin auftretende Reaktion der Kreislauf- und Atemorgane mit Capillarerweiterung, Blutdrucksenkung, Zunahme der Pulsfrequenz und vermehrter Lungenventilation, ließ eine Änderung des Ruhesauerstoffverbrauches erwarten. Die in jedem Falle vorgenommene Bestimmung des Ruhesauerstoffverbrauches nach eingetretener Histaminwirkung ergab in allen Fällen eine Steigerung desselben um etwa 8—15^o/_o. Die für diese Steigerung des Ruhesauerstoffverbrauches verantwortlich zu machenden Faktoren wurden zuerst gesucht in der Erhöhung des Sauerstoffbedarfes der vermehrt tätigen Organe (Herz und Lunge) in leichter Erhöhung der Körpertemperatur und geringer durch die Hitzewallung bedingten motorischen Unruhe der Versuchsperson; aber diese sicherlich auch mit in Betracht kommenden Momente reichen zur Erklärung der gefundenen Erhöhung des Grundumsatzes, der (wie Versuch II. b 3 zeigt) längere Zeit anhält, und erst mit der langsam abklingenden Wirkung des Histamins wieder zum Anfangswert absinkt, nicht aus, und es muß angenommen werden, daß das Histamin in besonderer Weise den Ruhestoffwechsel beeinflusst und eine Steigerung der Ruhestoffwechselvorgänge herbeiführt. Diese Annahme erscheint um so mehr berechtigt, als *Abelin*⁴⁰ bei der Untersuchung über den Einfluß der parenteral zugeführten proteogenen Amine auf die Stoffwechselvorgänge eine Steigerung derselben durch verschiedenste aus Aminosäuren entstehende Amine und unter anderem auch für das Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) gefunden hatte. Da das Tyramin in chemischer und physiologisch-pharmakologischer Hinsicht dem Histamin (das aus Histidin entsteht), sehr nahe steht, kann es sehr wohl gerechtfertigt

erscheinen, die durch Histamin bewirkte Grundumsatzerhöhung der durch Tyramin bewirkten an die Seite zu stellen. Ähnlich wie von *Abelin* für das Tyramin wurde auch für das Histamin eine Steigerung des respiratorischen Quotienten gefunden, die, wie ebenfalls der Versuch mit fortlaufender Bestimmung des Sauerstoffverbrauches zeigt, längere Zeit anhält und dem Anfangswert nach etwa 40 Minuten erst wieder nahekommt. Zur Erklärung der bei Histaminwirkung stets gefundenen vermehrten Lungenventilation, die sich in einem oft ganz bedeutend

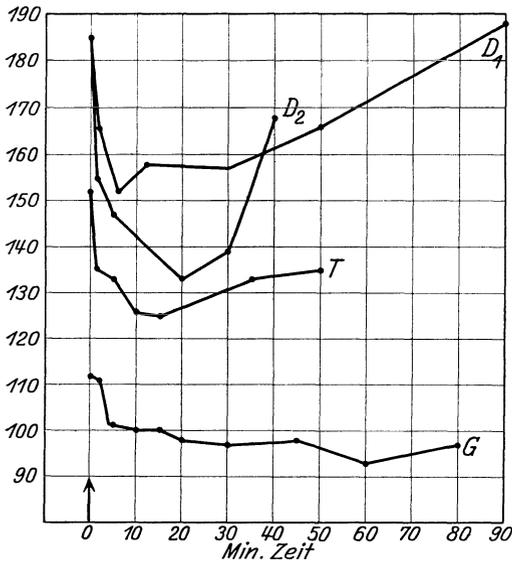


Abb. 3. Bewegung des Blutdrucks nach Histamin. Ruhe.
 †: Injektion: je 1 ccm Histamin, subcutan. D₂: 2 ccm!
 Ordinate: Blutdruck in mg Hg.

erhöhten Atemvolumen pro Minute deutlich ausdrückt, kann auch herangezogen werden, daß die von *Cl. Meyer*⁴¹ bei Histaminwirkung am Tier gefundene Acidose in ähnlicher Weise auch in geringerem Grade vielleicht beim Menschen eintritt, und vermehrte Ventilation auf dem Umwege über den Reiz des Atemzentrums verursacht, neben der Annahme einer psychisch durch die aufsteigende Hitzeempfindung und das leichte Beklemmungsgefühl hervorgerufenen Hyperventilation. Die Möglichkeit der Einwirkung noch anderer Faktoren auf Sauerstoffver-

brauch und Ventilationsgröße bei Histaminwirkung muß aber immer noch offen gelassen werden.

Der Blutdruck fällt unter der Histaminwirkung beim ruhenden Menschen. Der Abfall setzt fast unmittelbar auch nach subcutaner Injektion ein, erreicht bald innerhalb weniger Minuten seinen tiefsten Punkt und steigt dann langsam wieder an, und erreicht nach etwa 60 Minuten seinen ursprünglichen Wert. Die Größe der Blutdrucksenkung ist individuell etwas verschieden, zeigt sich aber von dem Anfangsniveau des Blutdruckes nur wenig abhängig, tritt also ebenso bei Hyperwie Hypotonikern ein und ändert sich fast nur mit der Größe der verwandten Histamindosen.

Bei Körperarbeit steigt der Blutdruck beim normalen Menschen an, und zwar beruht diese Steigerung auf der Kontraktion der Splanchnicusgefäße, die dadurch ihr Blut in den Gesamtkreislauf entleeren, so daß

infolge des größeren Blutangebotes trotz der Capillarerweiterung in den tätigen Muskeln der Blutdruck ansteigt, eine Maßnahme des Körpers, die der besseren Sauerstoffversorgung der arbeitenden Muskulatur dient. Gleichzeitig damit tritt auch eine Beschleunigung des Blutstromes in dem Gefäßgebiet der tätigen Muskeln ein, die sich in einer Vergrößerung des Herzminutenvolumens auswirkt.

Unter Histaminwirkung, wobei also der Blutdruck erniedrigt ist, das Herzschlagvolumen gegenüber der Norm verkleinert ist, bewirkt körperliche Arbeit zwar ebenfalls einen Anstieg des Blutdruckes, der aber nie die Höhe erreicht, wie er sie ohne Histaminwirkung annehmen würde, und dieser Umstand läßt, vorausgesetzt, daß die Herzleistungsfähigkeit keine Änderung erleidet, den Schluß zu, daß unter Histaminwirkung das Herzminutenvolumen bei Arbeit zwar gegenüber der Ruhe ansteigt, aber nicht jene Größe annimmt, wie ohne Histamin bei derselben Arbeit.

Bei Vergleich des für eine bestimmte Arbeit erforderlichen Sauerstoffmeherverbrauches, wie er sich im Requirement ausdrückt, unter Histaminwirkung, mit dem ohne Histamin, zeigt sich, daß selbst durch den starken Eingriff in die Tätigkeit des Kreislaufapparates durch Histamin zumeist keine Änderung herbeigeführt wurde, und daß ebenso wie beim Normalversuch Größe der Arbeitsleistung und Sauerstoffverbrauch einander direkt proportional sind.

Die im Histaminarbeitsversuch ermittelten Werte für das Verhältnis von debt zu requirement, das sich im Prozentverhältnis des debt ausdrückt, erweisen sich gegenüber den analogen Werten im Normalarbeitsversuch nur wenig verändert, und zwar meist im Sinne einer leichten Erhöhung der Prozentwerte des debt. Dieses Ergebnis zeigt, daß auch unter den Umständen des durch Histaminwirkung weitgehend veränderten Zirkulationsablaufes beim normalen Menschen die Sauerstoffversorgung der tätigen Muskeln voll gewährleistet ist, so daß die Oxydation bzw. Resynthese der durch Muskeltätigkeit entstehenden Milchsäure in eben derselben Weise vor sich gehen kann, wie beim normalen.

Zur Erklärung dieses Befundes bedarf es noch eingehender experimenteller Untersuchungen, die die vielfachen durch Histamin bewirkten Veränderungen am Kreislauf, Blutkonzentration, Hämoglobindissoziation

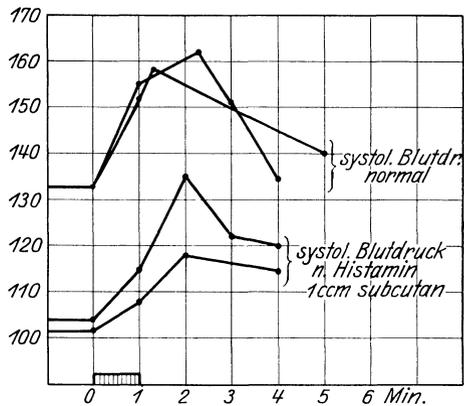


Abb. 4. Bewegung des Blutdrucks bei Arbeit vor und nach Histamin. Arbeitsperiode. Ordinate: Blutdruck in mm Hg.

und Muskelerholung berücksichtigen. Wenn man theoretischen Überlegungen Raum geben will, so kann diese Tatsache ihre Erklärung darin finden, daß trotz der Beschleunigung des Blutstromes in der Peripherie offenbar die Ausnützung des arteriellen Blutes in den tätigen Muskeln eine größere geworden ist. Jene Umstände, wie Vergrößerung der sauerstoffabgebenden Oberfläche durch Erweiterung des Gesamtquerschnittes der im Arbeitsgebiet gelegenen Capillaren, Änderung der Hämoglobindissoziation zum Zwecke der leichteren Sauerstoffabgabe und Erhöhung der Temperatur, die auch schon beim Normalarbeitsversuch die bessere Ausnützung des Blutes herbeiführen, treten auch unter Histaminwirkung ein und erfahren offenbar durch andere Momente wirksame Unterstützung.

Die sehr wesentlich in Betracht kommende Vergrößerung der Sauerstoff abgebenden Oberfläche durch Erweiterung der Capillaren und Eröffnung neuer Capillaren im Gefäßgebiet der Muskeln, ist unter Histaminwirkung von Anfang an schon vorhanden und die für den tätigen Muskel daraus sich ergebenden Vorteile können von Anfang an schon voll ausgenützt werden. Die von *Cl. Meyer* am Tier gefundene Acidose bei Histaminwirkung bewirkt eine Veränderung der Hämoglobindissoziationskurve im Sinne einer leichteren Sauerstoffabgabe an die Muskeln, die von *Dale*¹² gefundene und von vielen anderen bestätigte, bei Histaminwirkung eintretende Änderung der Blutkonzentration mit Vermehrung der corpusculären Elemente, hat eine erhöhte Sauerstoffbindungsfähigkeit der Blutmengeneinheit zur Folge, und beide Momente bewirken gleichsinnig eine bessere Sauerstoffversorgung der Muskeln. Die von *Ferreira de Mira* gefundene Verkürzung der Erholungszeit der ermüdeten Muskeln des Frosches durch Histaminwirkung, zeigt am Lebenden die Wirksamkeit der Veränderungen jener Faktoren, die für die Sauerstoffversorgung der tätigen Muskeln auch bei gewöhnlicher Arbeitsleistung als besonders wertvoll in Betracht kommen.

Die Protoplasmadynamik der arbeitenden Muskeln ist durch die Kreislaufveränderung durch Histamin nicht in jener Weise verändert, wie bei Kreislaufkranken; das Verhältnis verbrennender Milchsäure zu resynthetisierter Milchsäure, also wie beim Gesunden und der debt-Sauerstoffverbrauch nicht erhöht.

Das Histamin, das gewissermaßen seeartig das Gefäßgebiet vor den Schleusen zwischen arteriellen und venösen Gefäßsystem erweitert, so daß große Mengen Blutes im Capillarsystem, in Buchten und Reservoirs liegen bleiben, und damit der allgemeinen Zirkulation entzogen sind, bewirkt trotz in einzelnen Stromgebieten beobachteter Beschleunigung des Blutstromes in der Peripherie eine geringere diastolische Füllung des Herzens (Wirkung auf den Venopressormechanismus *Hendersons*) und damit eine Herabsetzung des Herzminutenvolumens. Das Herz selbst wird also nicht durch das diastolisch andrängende Blut in höherem Grade

in seiner Leistungsfähigkeit beansprucht. Da die Bedeutung der Peripherie zum Teil darin liegt, gewissermaßen als mechanischer Schutz dem Herzen vorgelagert zu sein, so ist ersichtlich, daß unter Histaminwirkung die Beanspruchung der Herzleistung durch die Peripherie verringert wurde.

Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundenen Ergebnisse zeigen also, daß die komplexe Wirkung des Histamins auf den Kreislauf jene bei Muskelarbeit in der Kreislaufperipherie und der Gesamtzirkulation sich abspielenden Vorgänge, die bei Kreislaufkranken so schwer gestört sind, nicht zu beeinträchtigen vermag, und daß der Gesamtkreislauf und die Peripherie imstande sind unter Einsatz wirksamer Behelfsmittel auch unter Histaminwirkung den an sie gestellten Anforderungen vollauf gerecht zu werden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Eppinger, Kisch und Schwarz*: Das Versagen des Kreislaufes. Berlin: Jul. Springer 1927. — ² *Eppinger, v. Pap und Schwarz*: Über das Asthma cardiale. Berlin: Jul. Springer 1924. — ³ *Barger und Dale*: Vorläufige Mitteilung in Proc. Phys. Soc. vom 18. Juni 1910.; J. of Physiol. **41** (1910). *Ackermann*: Z. physik. Chem. **65**, 504 (1920). *Kutscher*: Zbl. Physiol. **24**, 163 (1910). *Ackermann und Kutscher*: Z. Biol. **54**, 479 (1910). *Engelland und Kutscher*: Zbl. Physiol. **24**, 479 (1910). — ⁴ *Dale und Laidlaw*: J. of Physiol. **41**, 318 (1910); **43**, 182 (1911). — ⁵ *Cushny, A. R.*: In Heffters Handbuch der Pharmakologie. **2 II**, 1299ff (1924). — ⁶ *Einis, W.*: Biochem. Z. **52**, 96 (1913). — ⁷ *Dale, H. G.*: Bull. Hopkins Hosp. **31**, Nr. 354. Ref. Kongreßzbl. **15**, 212 (1921). — ⁸ *Barbour, H.*: J. of Pharmacol. **4**, 245 (1913). *Hashimoto, Hirotohi*: Arch. int. Med. **35**, Nr 5 (1925). Ref. Kongreßzbl. ⁹ *Dale und Richards*: J. of Physiol. **52**, 110 (1918). — ¹⁰ *Hooker*: Amer. J. Physiol. **54**, 30 (1920). — ¹¹ *Burn and Dale*: J. of Physiol. **61**, 185 (1926). — ¹² *Dale und Laidlaw*: J. of Physiol. **52**, 355 (1919). — ¹³ *Inchley, O.*: Brit. med. J. **1923**, 679. — ¹⁴ *Lewis und Grant*: Heart **11**, 209 (1924). Ref. Kongreßzbl. — ¹⁵ *Harmer, J. M. und H. E. Kenneth*: Heart **13**, 381 (1926). Ref. Ronas Berichte **40**, 419 (1927). ¹⁶ *Dale, H. H.*: Brit. med. J. **1923**. *Doi, Yasukasu*: J. of Physiol. **54**, 227 (1920). *Mc. Dowall*: J. of Physiol. **57**, 146 (1923). *Feldberg, W.*: J. of Physiol. **63**, 211 (1927). *Killian*: Arch. f. exper. Path. **108**, 255. *Rich*: J. of exper. Med. **33**, 287 (1921). *Rothlin*: Biochem. Z. **111**, 299 (1921). *Schenk, P.*: Arch. f. exper. Path. **92**, 34 (1922). ¹⁷ *Krogh, Aug.*: Die Capillaren. Monogr. d. v. Ebbecke. Berlin: Jul. Springer 1924. ¹⁸ *Adler, Leo*: Arch. f. exper. Path. **91**, 81 (1921). — ¹⁹ *Manwaring und Marino*: J. of Immun. **1923**. Ref. Kongreßzbl. — ²⁰ *Mautner und Pick*: Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 62, 1145. — ²¹ *Dale, H. H.*: Biochemic. J. **7**, 427 (1912). — ²² *Inchley*: J. of Physiol. **61**, 282 (1926). — ²³ *Baer und Rössler*: Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 37. — ²⁴ *Manwaring, Monaco und Marino*: J. of Immun. **8**, Nr 3 (1923). Ref. Kongreßzbl. — ²⁵ *Handowsky und Pick*: Arch. f. exper. Path. **71**, 89 (1913). — ²⁶ *Leschke, E.*: Z. f. exper. Path. **14**, 151 (1913). — ²⁷ *Schenk, P.*: Arch. f. exper. Pathol. **89**, 332 (1920). — ²⁸ *Ferreira de Mira*: C. r. Soc. biol. **95**, Nr 34, 1284 und Nr 38 (1926). Ref. Ronas Ber. **40**, 119 (1927). — ²⁹ *Fletcher*: J. of Physiol. **28**, 354, 474 (1902); **30**, 414 (1904). *Fletcher und Hopkins*: J. of Physiol. **35**, 247 (1907). — ³⁰ *Meyerhof, Otto*: Erg. Physiol. **22**, 328 (1923). *Meyerhof, Otto*: Nobelpreisvortrag. Naturwiss. **1924**. — ³¹ *Hill, A. V.*: Erg. Physiol. **22**, 299 (1923). *Hill, A. V.*: Muscular activity. London: Baillière-Tintell & Co. 1926. *Hill, A. V.*: Lancet vom

16. 8. und 23. 8. 24. *Hill, A. V.* und *Long, C. N.*: *Erg. Physiol.* **24**, 43 (1925).
Hill, A. V., Lupton, H. and *C. N. Long*: *Proc. roy. Soc. Lond. ser. B*, **96**
 Parts I—XIV. (1924). *Hartree and Hill*: *Amer. J. Physiol.* **58**, 127 (1923). *Weiz-*
säcker: *J. of Physiol.* **48**, 396 (1914). — ³² *Embden, G.*: *Chemismus der Muskel-*
kontraktion in Bethe-Bergmanns Handbuch der pathol. Physiol. I, 8, 369ff. (1925).
Embden und Mitarbeiter: *Hofmeisters Beitr.* **6**, 44 (1904). *Porges*: *Erg. Physiol.*
10, 1 (1910). *Macloed*: *Z. physik. Chem.* **28**, 535 (1899). *Embden und Grafe*: *Z.*
physik. Chem. **113**, 108 (1921). *Embden und Laqueur*: *Z. physik. Chem.* **98**, 181
 (1917). — ³³ *Speck*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **45** (1888). — ³⁴ *Zuntz-Lehmann-Hage-*
mann: *Stoffwechsel des Pferdes.* Berlin 1898. — ³⁵ *Cohnstein*: *Virchows Arch.*
130, 332 (1910). Lit. bei *Fries*: *Biochem. Z.* **35**, 368 (1911). — ³⁶ *Durig und Zuntz*:
Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **29**, 133 (1913). *Versar*: *J. of Physiol.* **44**,
 243 (1912). — ³⁷ *Grafe*: *Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraft-*
wechsels. München: J. F. Bergmann 1923. — ³⁸ *Bainbridge*: *Physiol. of musc.*
exercise. London: Longmann-Green & Co. 1919. — ³⁹ *Krogh, A.*: *Amer. J. Physiol.*
52, 391 (1919); **53**, 399 (1920). — ⁴⁰ *Abelin*: *Biochem. Z.* **137**, 293 (1923). — ⁴¹ *Meyer-*
Gallwitzer: *Z. exper. Med.* **51**, 466 (1926).

Lebenslauf.

Am 9. Mai 1903 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Sanitätsrat Dr. med. *Eugen Grab* in Hengersberg geboren. Nach Absolvierung der Realschule in Deggendorf (Bayern) besuchte ich die Oberrealschule in Regensburg und bestand Ostern 1921 die Reifeprüfung. An den Universitäten Münster i. W., München, Tübingen, Wien und Freiburg widmete ich mich dem Studium der Medizin, bestand im Juli 1923 in Münster das medizinische Vorexamen und im Juni 1926 in Freiburg das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant arbeitete ich an der medizinischen Klinik in Freiburg und erhielt am 1. September 1927 die Approbation als Arzt.