

# Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt.<sup>1</sup>

Von

Chr. Bohr, K. Hasselbalch und August Krogh.

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität Kopenhagen.)

Obgleich man die Verbindungen des Hämoglobins mit Kohlensäure seit Langem kennt<sup>2</sup>, haben bisher fast alle Forscher angenommen, die Sauerstoffaufnahme des Blutes und dessen Kohlensäureaufnahme seien zwei von einander durchaus unabhängige Vorgänge. Bohr fand indess in der citirten Abhandlung, dass, während die Kohlensäurebindung des Hämoglobins allerdings durch gleichzeitig vorhandenen Sauerstoff nicht beeinflusst wird, die aufgenommene Sauerstoffmenge dagegen in der Regel einige Verminderung erleidet, wenn Kohlensäure von einer gewissen Spannung vorhanden ist. Die Resultate waren in quantitativer Beziehung aber ziemlich inconstant, was sich vielleicht der grossen Veränderlichkeit des Hämoglobinmoleküls zuschreiben lässt.

Bei den vorliegenden Untersuchungen arbeiteten wir nicht mit Hämoglobinlösungen, sondern mit frischem Blute, wodurch wir sehr constante Resultate erzielten, die folglich für den genuinen Blutfarbstoff, das Hämochrom<sup>3</sup>, Gültigkeit besitzen, sich aber nicht ohne Weiteres auf irgend eines der künstlich dargestellten Hämoglobinpräparate übertragen lassen. Diese im *Centralblatte für Physiologie* (30. Januar 1904, Heft 22) in einer vorläufigen Mittheilung bereits ganz kurz dar-

<sup>1</sup> Der Redaction am 19. Juli 1904 zugegangen.

<sup>2</sup> Chr. Bohr, Beiträge zur Lehre von den Kohlensäureverbindungen. *Dies Archiv*. 1891. Bd. III. S. 47.

<sup>3</sup> Derselbe, Die Sauerstoffaufnahme des genuinen Blutfarbstoffes und des aus dem Blute dargestellten Hämoglobins. *Centralbl. f. Physiol.* 13. Febr. 1904. Heft 23.

gestellten Resultate lassen sich dahin zusammenfassen, dass die Kohlensäure einen sehr stark herabsetzenden Einfluss auf die Sauerstoffbindung des Blutes bei niedrigen Sauerstoffspannungen übt, während ihr Einfluss bei einem Partialdrucke des Sauerstoffes von 150<sup>mm</sup> fast verschwindend wird.<sup>1</sup> Da fast alle Untersuchungen über die Sauerstoffbindung des Blutes bei hohem Partialdruck unternommen werden, lässt es sich hierdurch erklären, dass man die Wirkung der Kohlensäure bisher völlig übersehen hat.

Unsere Untersuchungen stellten wir an frischem Hundeblyte an, dessen Coagulation durch Zusatz von 1 pro mille oxalsaurem Kali oder durch Defibrinirung verhindert wurde. Beide Methoden geben gleichgute Resultate. In allen Fällen wurde Bakterienwirkung durch Zusatz von 3 pro mille Fluornatrium verhütet. Zwischen den einzelnen Versuchen bewahrten wir das Blut auf Eis auf, und durch spektroskopische Untersuchung nach den Versuchen und den Auspumpungen versicherten wir uns stets, dass keine Methämoglobinbildung stattgefunden hatte.

Bei den Versuchen verfahren wir so, dass eine Blutprobe bei geeignetem, genau bekanntem Partialdruck und beim Vorhandensein der möglichst geringen Menge Kohlensäure mit Sauerstoff gesättigt wurde, worauf wir eine Probe nahmen und die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes bestimmten. Dem Reste wurde eine passende Menge Kohlensäure zugesetzt, und die Bestimmung wurde, so weit möglich, unter demselben Partialdrucke des Sauerstoffes wiederholt. Die zu den Versuchen angewandten Apparate und Methoden fanden ihre detaillirte Beschreibung in einer früheren Abhandlung.<sup>2</sup> Die in 100<sup>ccm</sup> Blut bei einer Sauerstoffspannung von 150<sup>mm</sup> und bei sehr niedriger Kohlensäurespannung als von den Blutkörperchen aufgenommen befundene Sauerstoffmenge nennen wir willkürlich 100 und drücken alle anderen Werte durch Procente dieser Zahl aus, damit Blutproben verschiedener Concentration, z. B. normales und anämisches Blut, sich ohne Weiteres mit einander vergleichen lassen.

Wir stellten folgende Versuche an:

<sup>1</sup> Werigo hat im *Arch. de Physiol.* (5) X. 3. S. 610, ohne Versuche darüber anzustellen, angenommen, dass Kohlensäure und Sauerstoff sich aus ihren Verbindungen mit Hämoglobin wechselseitig austreiben. Diese Annahme, welche keineswegs, wie Werigo meint, sich aus der von Bohr nachgewiesenen Existenz einer CO<sub>2</sub>-Hämoglobinverbindung ableiten lässt, ist unrichtig (vgl. *dies Archiv.* 1891. Bd. III. S. 64).

<sup>2</sup> A. Krogh, Apparate und Methoden zur Bestimmung der Aufnahme von Gasen im Blute bei verschiedenen Spannungen der Gase. *Dies Archiv.* Bd. XVI. S. 390.

## Tabelle I über die Versuche I bis IX.

Die Sauerstoffmenge bezieht sich auf 100<sup>ccm</sup> Blut. Die im Plasma physisch absorbierte Sauerstoffmenge ist in Abzug gebracht.

Versuch I. 10./III. 1903. Normales Hundeblut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 45.6 \\ 46.2 \end{matrix} \right\} = 45.9^{m\mu}$  in 100<sup>f</sup> Blut. Spezifischer Sauerstoffgehalt 378. Versuchstemperatur 37.5°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	6.2	10.7	4.60	25.1
2	8.6	25.4	12.52	68.4
3	13.0	46.9	16.18	88.4
4	8.9	151.1	18.81	100

Versuch II. 20./III. 1903. Normales Hundeblut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 46.6 \\ 47.7 \end{matrix} \right\} = 47.15$ . Spezifischer Sauerstoffgehalt 376.  
Versuchstemperatur 37.7°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	6.7	14.5	7.71	41.1
2	12.9	25.7	11.84	63.2
3	0.6	150	18.75	100

Versuch III. 24./III. 1903. Anämisches Hundeblut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 39.7 \\ 39.4 \end{matrix} \right\} = 39.55$ . Spezifischer Sauerstoffgehalt 373.  
Versuchstemperatur 37.8°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	7.0	14.6	5.22	33.7
2	12.9	26.2	8.89	57.4
3	6.6	45.4	14.16	91.4
4	7.2	170.7	15.49	100

Versuch IV. 15./V. 1903. Anämisches Blut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 33.95 \\ 33.95 \end{matrix} \right\}$ . Spezifischer Sauerstoffgehalt 377. Versuchstemperatur 37.8°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	5.7	12.2	4.97	37.2
2	4.6	25.9	11.47	85.8
3	89.2	33.2	4.68	35.0
4	75.2	152.9	13.31	99.6
5	0.6	150	13.37	100

Versuch V. 19./V. 1903. Normales Blut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 46.5 \\ 47.9 \end{matrix} \right\} = 47.2$ . Spezifischer Sauerstoffgehalt 363. Versuchstemperatur 37.8°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	5.1	9.3	4.07	22.4
2	54.3	12.1	2.14	11.8
3	10.6	12.2	4.71	25.9
4	28.3	12.3	3.02	16.6
5	82.0	15.3	1.46	8.0
6	8.1	26.7	14.01	77.2
7	17.0	31.7	13.54	74.6
8	0.6	150	18.16	100

Versuch VI. 25./V. 1903. Anämisches Blut.

Eisenmenge  $\left\{ \begin{matrix} 28.4 \\ 28.2 \end{matrix} \right\} = 28.3$ . Spezifischer Sauerstoffgehalt 373. Versuchstemperatur 37.8°.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	2.3	7.2	3.91	35.5
2	8.2	6.7	1.44	13.1
3	3.0	55.6	10.44	94.9
4	25.0	55.1	9.58	87.1
5	88.4	63.9	8.02	72.9
6	0.6	150	11.00	100

## Nr. VII. 27./V. 1903. Dasselbe Blut.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
[	0.6	150	10.9	100 ] <sup>1</sup>
1	151.3	155.8	10.48	96.2
2	269.4	150.1	10.00	91.7

## Versuch VIII. 28./V. 1903. Dasselbe Blut.

Nr.	Spannung		O <sub>2</sub> in 100 ccm	Procentige Sauerstoffmenge
	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>		
1	48.8	6.8	0.37	3.4
2	0.6	150	10.80	100

## Versuch IX. 29./V. 1903. Dasselbe Blut.

Doppelbestimmung der Sauerstoffmenge bei 150 mm  $\left\{ \begin{array}{l} 10.52 \\ 10.53 \end{array} \right.$

Aus mehreren dieser Versuche geht der Einfluss der Kohlensäure auf die Sauerstoffaufnahme mit ausserordentlich grosser Deutlichkeit hervor. Wir lenken z. B. die Aufmerksamkeit auf Versuch IV, 2 bis 3 hin; hier ist nach Zusatz von Kohlensäure mit einer Spannung von 90 mm die im Blute aufgenommene Sauerstoffmenge von 11.5 bis auf 4.7 Volumenprocente gesunken, während der somit abgegebene Sauerstoff die Sauerstoffspannung im Apparate von 26 bis auf 33 mm gesteigert hat. Entsprechende Resultate erzielten wir im Versuch V, 2, 3 und 4, wo wir einer fast constanten Sauerstoffspannung von 12.2 mm und Kohlensäurespannungen von 10 mm, 28 mm und 54 mm entsprechend Sauerstoffmengen von 4.7 bezw. 3.0 und 2.1 Volumenprocenten fanden. Die Versuche zeigen, dass die Wirkung der Kohlensäure nicht bei allen Partialdrucken des Sauerstoffes dieselbe ist, dass sie aber um so kleiner wird, je grösser die Sauerstoffspannung ist. So hat im Versuch VI, 3 bis 4 bei einer Sauerstoffspannung von 55 mm die Steigerung der Kohlensäurespannung von 3 auf 25 mm nur eine Herab-

<sup>1</sup> Die Sauerstoffbindung dieses Blutes nahm nach und nach ab, obwohl sich keine Methämoglobinbildung nachweisen liess. Die bei 150 mm aufgenommene Menge wurde nicht am 27. bestimmt; man nahm an, dass sie zwischen der anfänglichen von 11.00 und der am 28. gefundenen von 10.80 lag.

setzung der aufgenommenen Sauerstoffmenge von 10.4 bis auf 9.6 Volumenprocente bewirkt, und bei einer Spannung von 150<sup>mm</sup> Sauerstoff bewirkt im Versuch IV, 4 bis 5 eine Kohlensäurespannung von 75<sup>mm</sup> nur eine Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme von 13.37 bis 13.31 Proc., während die im Versuch VII angewandten Spannungen von 150 bis 270<sup>mm</sup> Kohlensäure die Sauerstoffaufnahme bei 150<sup>mm</sup> von 10.9 bis auf 10.5 bzw. 10.0 Volumenprocente herabsetzen.

Nach diesen Versuchen kann die Erscheinung durchaus nicht bezweifelt werden<sup>1</sup>, und es geht auch mit Sicherheit aus denselben

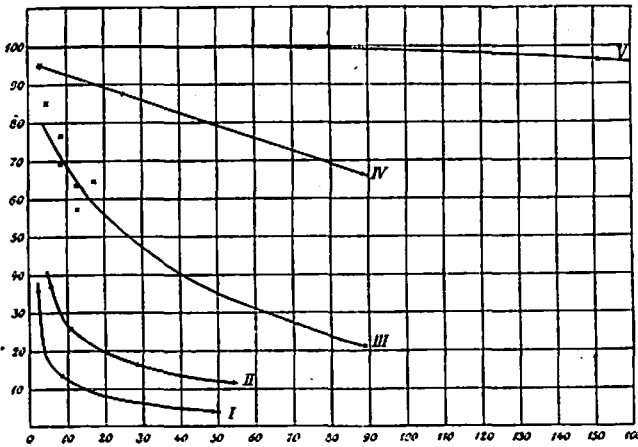


Fig. 1.

hervor, dass es sich nicht um eine bleibende Einwirkung auf den Blutfarbstoff handelt. Ist die Kohlensäure ausgetrieben, so bindet das Blut Sauerstoff in ganz derselben Menge wie vorher, was z. B. aus Versuch IV hervorgeht, wo die Bestimmungen an derselben Blutprobe in folgender Ordnung unternommen wurden: 5, 2, 3 und 4. Nr. 5 und 4 wurden beide bei einer Sauerstoffspannung von 150<sup>mm</sup> unternommen und zeigen 13.37 bzw. 13.31 Proc. Sauerstoff, den Kohlensäurespannungen 1 und 75<sup>mm</sup> entsprechend.

<sup>1</sup> Im *Centralblatt für Physiol.* (Mai 1904. Bd. XVIII) hat Krogh einen kleinen Apparat beschrieben, mittels dessen der Einfluss von Kohlensäure sich durch die geänderte Färbung des Blutes demonstrieren lässt. Zusatz von Kohlensäure zu Blut von ziemlich niedriger Sauerstoffspannung, das aber noch hellroth ist, bewirkt fast Schwarzfärbung. Mittels dieses Apparates lässt es sich ebenfalls leicht nachweisen, dass die Kohlensäure keine bleibende Veränderung des Blutfarbstoffes bewirkt.

Um genauere quantitative Resultate aus unseren Versuchen abzuleiten, ist es erforderlich, dieselben so zu gruppieren, dass Reihen von Versuchen zusammengestellt werden, bei denen, so weit möglich, derselben Sauerstoffspannung verschiedene Kohlensäurespannungen entsprachen. Eine solche Gruppierung ist in der folgenden Tab. II (beobachtete Werthe) bewerkstelligt. Dann werden mit Hilfe dieser Werthe für jede der verschiedenen Gruppen von Sauerstoffspannungen (c. 7, 12, 26, 56 und 150<sup>mm</sup>) wie in Fig. 1 Curven gebildet, deren Abscissen die Kohlensäurespannung, deren Ordinaten die aufgenommene Sauerstoffmenge angeben. Durch graphische Interpolation in diesen Curven wird endlich eine neue Gruppe von Curven (Sauerstoffspannungscurven) gebildet wie in Fig. 2, wo jede Curve einer verschiedenen constanten Kohlensäurespannung entspricht, und in welchen die bei variirenden

Tabelle II.

Versuchs-Nr.	CO <sub>2</sub> -Spannung mm	Beobachtete		Corrigirte		Curve Nr.
		Sauerstoffspannung mm	Aufgen. Sauerstoffmenge Proc.	Sauerstoffspannung mm	Aufgen. Sauerstoffmenge Proc.	
VI. 1	2.3	7.2	35.5	7	34.5	I.
2	8.2	6.7	13.1		13.7	
VIII. 1	48.8	6.8	3.4	12.2	3.5	II.
IV. 1	5.7	12.2	37.2		37.2	
V. 3	10.6	12.2	25.9	26	25.9	III.
4	23.3	12.3	16.6		16.5	
2	54.3	12.1	11.8	56	11.9	IV.
IV. 2	4.6	25.9	85.8		85.9	
V. 6	8.1	26.7	77.2	150	76.2	V.
I. 2	8.6	25.4	68.4		69.4	
II. 2	12.9	25.7	68.2	100	63.6	V.
III. 2	12.9	26.2	57.4		57.1	
V. 7	17.0	31.7	74.6	150	64.4	V.
IV. 3	89.2	33.2	35.0		21.1	
VI. 3	3.0	55.6	94.9	150	95.0	V.
4	25.0	55.1	87.1		87.6	
5	88.4	63.9	72.9	100	66.6	V.
IV. 4	0.6	150	100		100	
IV. 4	75.2	152.9	99.6	150	99.6	V.
VII. 1	151.3	155.8	96.2		96.2	

Sauerstoffspannungen (Abscissen) aufgenommenen Sauerstoffmengen (Ordinaten) Ausdruck finden.<sup>1</sup>

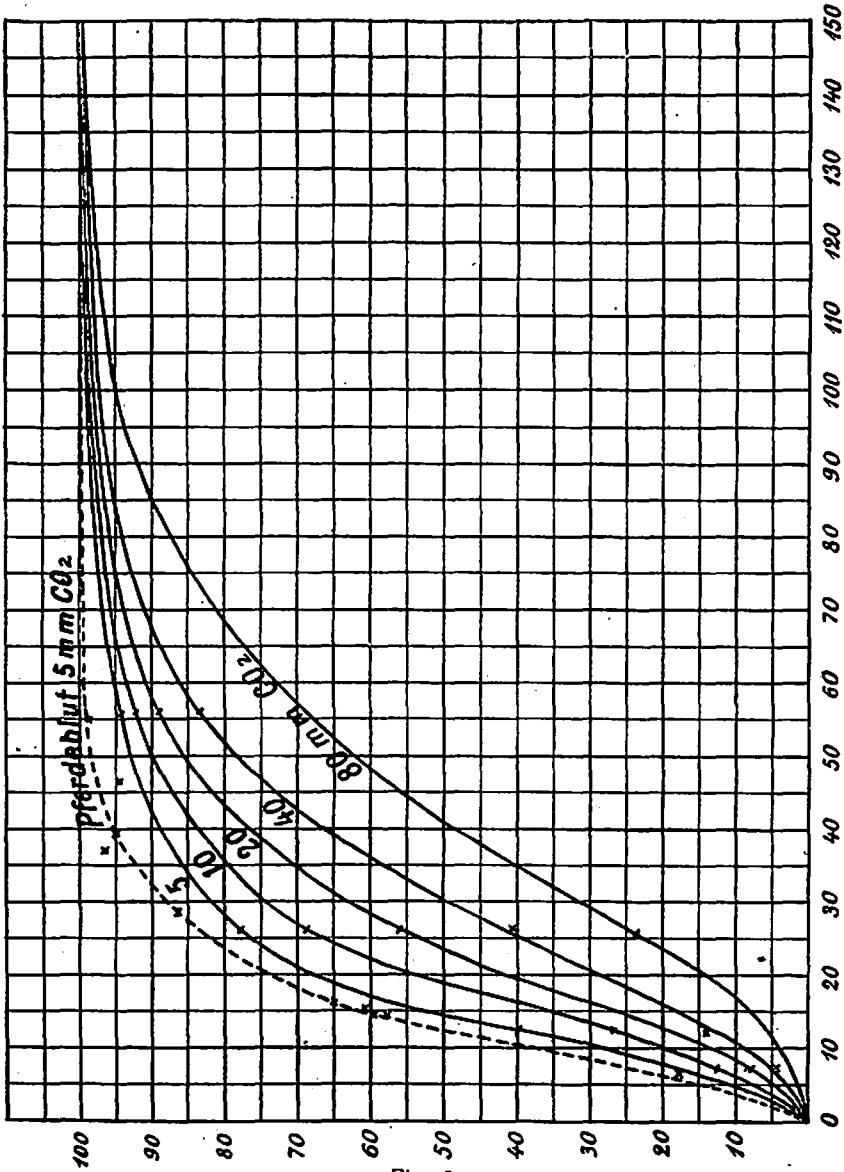


Fig. 2.

<sup>1</sup> Es sind diese vorläufigen Curven und eine aus denselben abgeleitete Tabelle, die in unserer vorläufigen Mittheilung veröffentlicht wurden. Ein Ver-



Da es indessen bei den Versuchen nicht möglich war, für eine grössere Reihe verschiedener Kohlensäurespannungen die Sauerstoffspannung absolut constant zu halten, ist, um die Resultate möglichst genau zu machen, eine Correction der beobachteten Werthe eingeführt; indem sie gruppenweise mit Hülfe der erwähnten, vorläufig gewonnenen Sauerstoffspannungscurven zu genau derselben Sauerstoffspannung reducirt sind. Diese Correctionen sind verhältnissmässig klein und lassen sich daher ohne nennenswerthe Fehler mit Hülfe der vorläufigen Curven ausführen; die corrigirten Werthe sind dann in ganz derselben Weise, wie oben für die direct beobachteten Werthe beschrieben wurde, zur Gewinnung der endgültigen Resultate benutzt, die in Figg. 1, 2 und Tab. IV angegeben sind.

Dass es auf diesem Wege gelang, besonders gute Uebereinstimmung der Curven mit den direct beobachteten Wirkungen der Kohlensäure zu erzielen, geht hervor aus folgender Zusammenstellung aller in's Bereich der Curven fallenden Bestimmungen mit Werthen, die aus diesen graphisch interpolirt wurden.

Tabelle III.

Nr.	O <sub>2</sub> beobachtet	O <sub>2</sub> berechnet	Nr.	O <sub>2</sub> beobachtet	O <sub>2</sub> berechnet
I. 1	25.1	27	V. 1	22.4	24
2	68.4	70.5	2	11.8	11.5
3	88.4	87	3	25.9	25
II. 1	41.1	42	4	16.6	17
2	68.2	65	5	8.0	8
III. 1	33.7	40	6	77.2	73
2	57.4	63	7	74.6	72
3	91.4	90	VI. 2	13.1	13
IV. 1	37.2	37	4	87.1	87.5
2	85.8	79	5	72.9	74
3	35.0	35	VIII. 1	3.4	3
4	99.6	99.5			

Die folgende Tabelle IV giebt die zahlenmässigen Ausdrücke für die gefundenen Curven.

Es ist ausdrücklich zu bemerken, dass die Curven und die Tabellen nur für Hundeblood bei 38° völlige Gültigkeit besitzen. Das Blut anderer Säugethiere verhält sich in allem Wesentlichen zwar auf dieselbe Weise gegen Sauerstoff und Kohlensäure, die Bindungsverhältnisse sind

gleich wird zeigen, dass der Unterschied zwischen denselben und den wirklichen Resultaten an fast allen Punkten sehr unbedeutend ist.

andererseits aber doch nicht ganz identisch, und speciell fanden wir, dass Curven für Pferdeblut unter sonst ganz gleichen Verhältnissen etwas höher liegen als die entsprechenden Curven für Hundeblood. Das findet sich in der Fig. 2 ausgedrückt, wo für die Sauerstoffaufnahme des Pferdeblutes bei einer Kohlensäurespannung von 5<sup>mm</sup> eine punktierte Curve eingezeichnet ist. Die Bestimmungen, auf welche sich diese Curve stützt, sind nun die in der vorigen Abhandlung angeführten<sup>1</sup>, die auf ähnliche Weise, wie oben beschrieben, für die Kohlensäurespannung 5<sup>mm</sup> umgerechnet wurden.

Tabelle IV.

Sauerstoffspannung	Aufgenommener Sauerstoff in Procenten bei				
	5	10	20	40	80 <sup>mm</sup> CO <sub>2</sub>
5	11	7.5	5	3	1.5
10	28.5	20.5	14	9	4
15	51	36	27	18.5	8
20	67.5	54	41	29.5	14
25	76	67	54	40	22
30	82	74.5	63.5	50	31
35	86	79.5	71	58	40
40	89	84	77	66.5	49
45	91	87.5	82	73	56
50	92.5	90	86	78.5	62.5
60	95	93.5	90.5	86	73
70	97	95.5	94	91	80.5
80	98	97	96	94.5	87
90	98.5	98	97	96	91.5
100	99	98.5	98	97	95
150	100	100	100	99.8	99.5

Auf eine theoretische Behandlung der untersuchten Verhältnisse<sup>2</sup> werden wir uns hier nicht näher einlassen und nur hervorheben, dass in unseren Versuchen keine sichere Wirkung der Sauerstoffspannung auf die gleichzeitige Kohlensäureaufnahme des Blutes beobachtet wurde. Ist eine solche Wirkung überhaupt vorhanden, so ist sie jedenfalls eine sehr geringe.

Die biologische Bedeutung des herabsetzenden Einflusses der Kohlensäure auf die Sauerstoffbindung des Blutes ist offenbar sehr

<sup>1</sup> Krogh, Apparate und Methoden. *Dies Archiv*. Bd. XVI. S. 390.

<sup>2</sup> Siehe hierüber: Bohr, Theoretische Behandlung der quantitativen Verhältnisse der Kohlensäurebindung des Hämoglobins. *Centralblatt für Physiol.* 27. Febr. 1904. Heft 24.

gross. Aus den Versuchen geht hervor, dass sogar eine hohe Kohlensäurespannung des Lungenblutes keinen merkbaren Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme des Blutes während dessen Passage durch die Lungen haben wird, weil die Sauerstoffspannung hier zu hoch ist. Gelangt das Blut aber in die Gewebe des Körpers, so sinkt die Sauerstoffspannung bis auf einen verhältnissmässigen niedrigen Werth, während zugleich die Kohlensäurespannung steigt, und dies wird für die Sauerstoffabgabe des Blutes in hohem Grade förderlich sein und herbeiführen, dass die vorhandene Sauerstoffmenge viel besser ausgenutzt werden kann, als es sonst der Fall sein würde. Nehmen wir eine Sauerstoffspannung des Venenblutes von  $25^{\text{mm}}$  an, so würden unter der Voraussetzung, dass die Kohlensäure keinen Einfluss auf die Sauerstoffbindung hätte, in den Capillaren nur 24 Proc. der in den Blutkörperchen vorhandenen Sauerstoffmenge an das Plasma und von diesem an die Gewebe abgegeben werden können. Steigt die Kohlensäurespannung aber gleichzeitig auf 40 oder  $80^{\text{mm}}$ , so können in der That 60 oder in letzterem Falle sogar 78 Proc. des Sauerstoffes abgegeben werden, ohne dass die Spannung unter  $25^{\text{mm}}$  sinkt.

Die Kohlensäurespannung des Blutes ist demnach offenbar als ein wichtiger Factor des inneren respiratorischen Stoffwechsels zu betrachten, welcher letztere sich mittels desselben auf sehr effective Weise reguliren lässt. Mit Hülfe unserer Versuche lassen sich weiter verschiedenen vorliegende Beobachtungen über die günstige Wirkung der Kohlensäure bei Sauerstoffmangel erklären; dosirt man die Kohlensäure auf rechte Weise, so wird die Sauerstoffaufnahme der Lungen nicht beeinflusst werden, es wird sich aber eine stark vermehrte Ausnutzung des aufgenommenen Sauerstoffes in den Geweben hervorrufen lassen.

Skandin. Arc

A.

cm

Versuch  
III

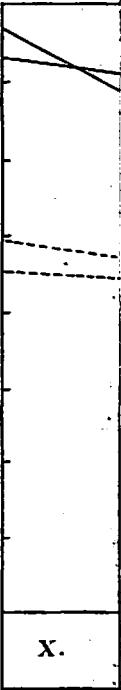
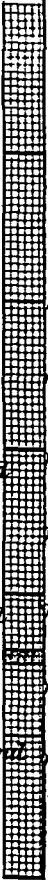
Versuch  
V

Versuch  
VI

Rotblinde  
Versuch  
I

Rotblinde  
Versuch  
II

Grünblinde  
Versuch  
III



X.