

Gunther Lehmanns Disput zur Bestimmung des Herzschlagvolumens des Menschen mit Äthyljodid*

Hermann M. Bolt

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

Einleitung

Der Gründungsauftrag des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Arbeitsphysiologie im Berlin des Jahres 1913 lag darin, die physiologische Leistungsfähigkeit und Leistungsbereitschaft des Menschen zu erforschen. Unter diesem besonderen Aspekt wurde in den folgenden Jahrzehnten auch die kardio-pulmonale Physiologie betrachtet und methodisch weiter entwickelt (Lehmann 1953, 1961). Hierzu benötigte man unter anderem verlässliche Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens bzw. des Herzschlagvolumens.

Im Jahre 1929, dem Jahr des Umzugs des Instituts von Berlin nach Dortmund, erschien erstmals die von E. Atzler und M. Rubner editierte *Arbeitsphysiologie*** als „Zeitschrift für die Physiologie des Menschen bei Arbeit und Sport“. Gleich im ersten Band der neuen Zeitschrift findet sich eine historische Kontroverse zwischen dem damals 32-jährigen Gunther Lehmann, seit 1927 Abteilungsleiter im damals (noch) Berliner Institut, mit seinen

Münchener Kollegen J. Kaup und A. Grosse, die einige interessante Aspekte der Entwicklung und Kommunikation von Wissenschaft aufwirft (Lehmann 1929; Kaup & Grosse 1929).

Die seinerzeitige Kontroverse

In den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts hatte Henderson (1926; 1927) in dem bei Zimmertemperatur leicht zu verflüchtigen Halogen-Kohlenwasserstoff Äthyljodid (Jod-äthyl) eine Substanz ausgemacht, von der angenommen wurde, dass sie bei Einatmung in geeigneter Konzentration die Messung des Herzminutenvolumens nach dem *Fick'schen Prinzip* (Verdünnungsprinzip) gestattet. Aus experimentell ermittelten Konzentrationsunterschieden des flüchtigen Stoffes in der Inspirations-, Expirations- und Alveolarluft, dem Verteilungsquotienten des Äthyljodid zwischen Alveolarluft und Blut und der pro Minute veratmeten Luftmenge wurde die Zirkulation, d. h. die pro Minute die Lungen (und damit auch das Herz) durchströmende Blutmenge nach der Formel

$$C = R/2 \times (J-E)/A$$

berechnet. Hierbei bedeuten J, E und A die Prozentgehalte der Inspirations-, Expirations- und Alveolarluft an Äthyljodid, R die in der Minute ver-

* frühere chemische Nomenklatur;
Synonyme: Ethyliodid, Jodäthan/Jodethan, Jodäthyl

** heute: European Journal of Applied Physiology (Springer-Verlag, Heidelberg)

atmete Luftmenge und die Zahl 2 den „Verteilungsfaktor“ (ausführliche Erläuterungen in: Kaup & Grosse 1929). Diese Methodik wurde damals an „mehreren Hundert von Personen“ geübt. Dies geschah beispielsweise durch experimentelle Einatmung von im Mittel 120 Litern jodäthylhaltiger Luft von einer Konzentration von 33 bis 66 ppm (Kaup & Grosse 1929).

Bei einem solchen Berechnungsmodus hat das Verfahrens zur Voraussetzung, dass die Testsubstanz innerhalb einer Kreislaufzeit praktisch vollständig aus dem Blut verschwindet (nach heutiger Nomenklatur: eliminiert wird). Äthyljodid vermag sich in der Tat in wässrigem Medium (z. B. im Blut) relativ schnell zu zersetzen, da die Jod-Kohlenstoff-Bindung eine hohe chemische Reaktionsfähigkeit aufweist. Diese Eigenschaft der Alkylhalogenide hat uns sehr viel später im Institut für Arbeitsphysiologie nochmals zu dieser Stoffgruppe geführt, da sie auch unmittelbar mit gentoxischen und krebserzeugenden Stoffeigenschaften verbunden ist (Bolt & Gansewendt 1993).

Lehmann (1929) schreibt: „Wir standen noch unter dem Eindruck der Hendersonschen Schrift, in der die außerordentlich rasche Zerstörung des Jodäthyls im Blute mit aller Bestimmtheit behauptet wird. Daher entschlossen wir uns, die Nachprüfung des Verteilungskoeffizienten unter Bedingungen vorzunehmen, die denen des eigentlichen Versuchs (damit war die arbeitsphysiologische Anwendung beim Menschen gemeint) möglichst gleichen.“ Wegen der Reaktivität von Äthyljodid und seiner Löslichkeit in Wasser und in Gummiteilen wurden

daher im Kaiser-Wilhelm-Institut für Arbeitsphysiologie komplizierte Apparaturen entwickelt, die diesem Ziele dienen sollten (Abb. 1 und 2).

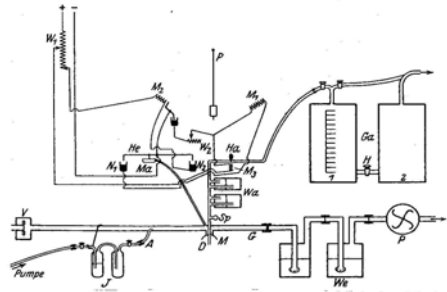


Abb. 1

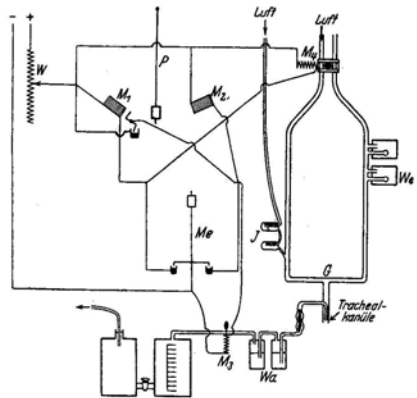


Abb. 2

Als Ergebnis der umfangreichen Untersuchungen wurde schließlich festgestellt, „dass die Zerstörung des Jodäthyls im Blute während eines Umlaufes nicht vollständig ist“. Die Anwendung der o. a. Gleichung in dieser Form sei daher offenbar falsch. „Unseres Erachtens ist daher mit dem Nachweis der unvollständigen Zerstörung der Versuch, Jodäthyl für die Messung der Zirkulationsgröße anzu-

wenden, definitiv gescheitert und alle darauf verwendete Arbeit so lange vergeblich gewesen, bis es gelingt, ein anderes Gas zu finden, welches die Eigenschaften, die Henderson dem Jodäthyl Dampf zugeschrieben hat, tatsächlich besitzt“ (Lehmann 1929).

Die wissenschaftliche Kontroverse wird von Lehmann (1929) darüber hinaus auch in der Einleitung seiner Arbeit weiter angeheizt: „Wenn wir unsere Erfahrungen mit der Methode trotz des negativen Resultates und trotz des bereits von einigen Autoren erbrachten Nachweises der Unbrauchbarkeit der Methode hier publizieren, so geschieht dies einmal, weil noch immer in Deutschland und im Auslande viel nutzlose Arbeit in die Methode gesteckt wird, und zweitens, weil unsere Beschäftigung mit der Methode zur Ausarbeitung einiger zweckmäßiger Verbesserungen führte, die vielleicht in anderem Zusammenhange einmal von Wert sein könnten.“ Lehmann (1929) schließt seine Arbeit mit dem kategorischen Satz: „Das Verfahren von Kaup und Grosse, die trotz dieses Befundes eine Schlagvolumenbestimmung mit Jodäthyl für durchführbar halten, wird abgelehnt.“

Nach diesem Frontalangriff auf ihre wissenschaftliche Ehre meldeten sich die so Geschmähten im selbigen Bande der neuen Zeitschrift zu Wort (Kaup & Grosse 1929). Von ihnen wurde ausgeführt, dass sich gültige Aussagen auch unter Annahmen eines (wie wir heute sagen) Fließgleichgewichtes ableiten ließen, wobei die mathematische Vertiefung dieses Gedankens allerdings rudimentär blieb. Ferner habe Lehmann einer zuvor bekannten Arbeit von

Mobitz und Grosse (1926) an keiner Stelle Erwähnung getan, die den von Henderson und Haggard (1927) mit dem Wert von 2 angegebenen Verteilungsfaktor bestätigten. Zu seiner Annahme eines höheren Verteilungskoeffizienten (5,5 – 8,5) sei Lehmann durch Blutversuche mit hohen Konzentrationen von Jodäthyl in vitro gekommen. Vor allem hätten jedoch bis auf zwei Stunden ausgedehnte Ruheversuche mit Einatmung von Jodäthyl Dampf den Beweis erbracht, „dass nach Einatmung von 120 Litern Luft eine Konstanzperiode gleichmäßiger Jodaufnahme und Jodausspülung eintritt, die jede Vorstellung einer ständigen Anreicherung nach der Annahme der amerikanischen Physiologen [Moore et al. (1926); Starr & Gamble (1927)] und auch neuerdings von G. Lehmann ausschließt“. Zusammenfassend bekräftigen Kaup und Grosse (1929): „Gegenüber allen anderen Methoden zur Bestimmung des Herz-Minutenvolumens und damit der Herzkraft hat die ausgearbeitete Jodäthylmethode große praktische Vorzüge, da sie technisch einwandfrei, leicht durchführbar und vor allem von der Eignung der Versuchspersonen völlig unabhängig erscheint.“

Die Kontroverse aus heutiger Sicht

Die Kontroverse zwischen Lehmann und Kaup/Grosse zur Brauchbarkeit der Äthyljodid-Methode für die Bestimmung des Herzminutenvolumens ging zu wesentlichen Anteilen über die Frage, wie schnell der Stoff nach Inhalation beim Menschen im Blut persistiert. Beide Autoren (bzw. Autorengruppen) benutzten hierbei einen statischen

Rechenansatz, in dem angenommen wird, dass die Substanz sehr schnell (d.h. praktisch in einer Kreislaufzeit) aus dem Blut verschwinde. Heute wird ein solcher Prozess, der auf Metabolisierung, chemischer Zersetzung oder Nierenausscheidung beruhen kann, zusammenfassend als „Elimination“ bezeichnet. Kaup und Grosse verwenden noch einen weiteren Ansatz, der auf Gleichgewichts-Betrachtungen nach Aufsättigung des Stoffes beruht (heute Fließgleichgewicht oder „steady-state“ genannt). Beide Ansätze sind dadurch limitiert, dass sie einen quasi-statischen Zustand voraussetzen und beschreiben, was einem dynamischen Prozess, so wie er im Organismus abläuft, nicht immer angemessen ist.

Die Beschreibung solcher dynamischer Prozesse durch ein System von Differenzialgleichungen war bereits im Jahre 1929 eingeführt, aber noch nicht in dem hier vor uns liegenden biologisch-medizinischen Bereich, sondern in der physikalischen Chemie, nämlich bei der Beschreibung von Kinetiken chemischer Reaktionen. Die Übertragung dieser Denkweise auf Stoffumsetzungen und Stoffströme im menschlichen Organismus erfolgte erst sehr viel später, nämlich durch den Gießener Pädiater F. H. Dost (1953), der die Blutspiegelverläufe von Arzneimitteln betrachtete. Dost prägte hierbei die Bezeichnung „Pharmakokinetik“ für das neue Gebiet und verfasste hierüber auch das erste Lehrbuch (Dost 1968).

Diese „pharmakokinetische“ Betrachtungsweise wurde in der Folge auch für die Toxikologie übernommen. Eine systematische Behandlung der Prozesse der Aufnahme, des Metabolismus und

der Elimination von inhalierten Halogen-Kohlenwasserstoffen erfolgte allerdings erst zu Beginn der 80er Jahre durch unsere Arbeitsgruppe, die damals noch am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz lokalisiert war (Filser & Bolt 1981; Hallier et al. 1981; Bolt et al. 1981).

Mit dem heutigen Abstand lässt sich daher feststellen, dass die Kontroverse, die seinerzeit von Gunther Lehmann sehr prononciert geführt worden war, in einem Patt enden musste, da beiden Kontrahenten damals noch nicht die methodischen Werkzeuge zur Verfügung standen, die zur Klärung der Streitfragen notwendig gewesen wären. Der Versuch, in einer solchen Situation durch Wortgewalt zu überzeugen, ist auf beiden Seiten unübersehbar. Zur sachlichen Klärung konnte solches nicht beitragen.

Der seinerzeitige Streit über die Verwendbarkeit eines Stoffes wie Äthyljodid bei experimentell-physiologischen Probandenuntersuchungen wirft aus unserer heutigen Sicht jedoch noch weiter gehende Fragen auf, die nachfolgend angesprochen werden sollen.

Epikritische Gedanken zur seinerzeitigen experimentellen Verwendung von Jodethan (Äthyljodid) beim Menschen

Flüchtige Organojod-Verbindungen waren eine für lange Zeit vergessene Stoffklasse; sie spielen in allerjüngster Zeit eine zunehmende Rolle in wissenschaftlichen Betrachtungen des photochemischen Systems der Troposphäre und bei chemischen Prozessen im Bo-

den, wo insbesondere das Jodethan in umweltchemischer Hinsicht einige Aufmerksamkeit gewinnt (Keppler et al. 2003). Die Reaktivität von Jodethan, die der seinerzeitigen Verwendung als experimentell-physiologische Versuchssubstanz zugrunde lag, wird bereits in klassischen Lehrbüchern der organischen Chemie beschrieben, denn in Halogenalkylen ist die Beweglichkeit des Jods regelmäßig größer als diejenige des Chlors oder Broms (s. Karer 1963). Diese Reaktivität des Jodethans lag auch der Verwendung des Stoffes als Testsubstanz in den 20er Jahren zugrunde.

Zum Metabolismus von Jodethan hat Lehmann (1929) keine Überlegungen angestellt. Kaup und Grosse (1929) gingen davon aus, dass Jodethan bei den gewählten Konzentrationen nicht aus dem Blut in das Gewebe diffundiere. Der Stoff werde ferner nicht vom Plasma zerstört, „*sondern nur vom Sauerstoff in statu nascendi nach den Spannungsverhältnissen*“. Diese Auffassung hat sich heute allerdings als völlig verfehlt herausgestellt. Tracy und O’Lary (1991) wiesen nach, dass Jodethan, völlig analog zu Jodmethan (Methyljodid), durch eine lösliche Glutathion-S-Transferase umgesetzt wird; als primäres Reaktionsprodukt entsteht dabei das S-Ethylglutathion. Nach den Detailergebnissen der von ihnen beschriebenen Versuche muss davon ausgegangen werden, dass das für diesen Abbau verantwortliche Isoenzym die Glutathion-S-Transferase GST1-1 (Gen des Enzyms: *GSTT1*) ist. Auch in dieser Hinsicht fügt sich Jodethan völlig zwanglos in die Reihe der übrigen Methyl- und Ethyl-Halogenide (Bolt & Gansewendt 1993) ein.

Aus diesem Sachverhalt ergibt sich für die frühere Benutzung von Jodethan als Testsubstanz für physiologische Untersuchungen eine Komplikation, die von den früheren Autoren allerdings nicht bemerkt wurde. Die cDNA der humanen *GSTT1* konnte von uns cloniert werden, und ein heute schon als klassisch geltender Deletions-Polymorphismus wurde im Zuge dieser Arbeiten nachgewiesen (Pemble et al. 1994). Bei etwa 15-25 % der europäischen Bevölkerung ist ein intaktes *GSTT1*-Gen nicht vorhanden, ebenso das hierdurch kodierte Enzym, die GSTT1-1. Auf toxischologische Konsequenzen dieses Umstandes hatten bereits Hallier et al. (1993) hingewiesen. Bezogen auf die hier behandelte Fragestellung bedeutet dieses, dass beim Menschen erhebliche genetische Unterschiede in der Entfernung des Jodethan aus dem Körper existieren, die eine zusätzliche Streuung von Versuchsergebnissen innerhalb der Bevölkerung bewirken. Für eine probatorisch zu verabreichende physiologische Testsubstanz ist dieser Umstand keinesfalls hilfreich.

Schließlich muss auf einen letzten - und wichtigsten - Umstand hingewiesen werden. Es wurde bereits erwähnt, dass Kaup und Grosse über experimentelle Untersuchungsergebnisse mit Jodethan an „mehreren hundert“ Personen verfügten. Mobitz (1927) bezieht sich in einer anderen Arbeit auf ein Material an etwa 600 Fällen. Damit ist retrospektiv allein anhand der Literatur zu belegen, dass die Substanz in den 20er Jahren an insgesamt sicher über 1000 Personen zum Zwecke physiologischer Untersuchungen experimentell angewendet wurde. Die analogen Ethylhalogenide, Chlorethan und Brom-

ethan, sind erwiesenermaßen erbgutverändernd und im Tierversuch eindeutig krebserzeugend (siehe Bolt & Gansewendt 1993). Mit Jodmethan (Methyljodid) wurde eine eigene DNA-Bindungsstudie an männlichen und weiblichen F344-Ratten durchgeführt, die Methylierungsprozesse an Adenin und Guanin innerhalb der DNA (3-Methyladenin, 7-Methylguanin, O⁶-Methylguanin) aufzeigte (Gansewendt et al. 1991). Es muss damit mit sehr hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass auch Jodethan, obwohl es selbst in einem Langzeit-Tierversuch toxikologisch niemals geprüft wurde, krebserzeugend ist. Die zu erwartenden DNA-Addukte sind in Abb. 3 dargestellt.

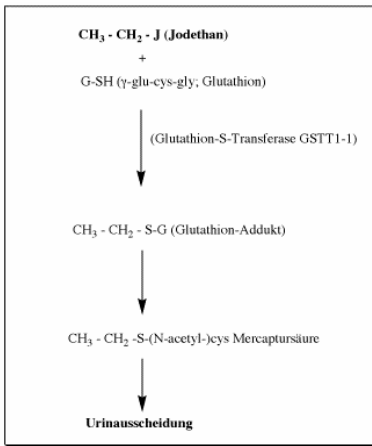


Abb. 3: Metabolisierung und Ausscheidung von Jodethan (Entgiftung)

Die hier gemachten Analogiebetrachtungen, in Verbindung mit der bekannten hohen chemischen Reaktivität des Stoffes (Karrer 1963), lassen Jodmethan sogar in die Nähe der krebserzeugenden Substanz 1,3-Propansulton rücken, über welche wir soeben aus

arbeitsmedizinischer Erfahrung berichten konnten (Bolt & Golka 2004). Wie Jodethan ist auch 1,3-Propansulton ohne weitere Metabolisierung chemisch und biologisch äußerst aktiv und induziert eine ganze Reihe von Tumoren, wobei beim Menschen offenkundig eine lange Latenzzeit (30-40 Jahre und mehr) charakteristisch ist.

Unter diesen Umständen müssen wir heute, nach 75 Jahren, von einem glücklichen Umstand sprechen, dass die seinerzeitige wissenschaftliche Kontroverse über die „Äthyljodid-Methode“ nicht zu einem eindeutigen Ende geführt werden konnte, was darin begründet war, dass das wissenschaftliche Rüstzeug der Pharmakokinetik/Toxikokinetik damals noch nicht zur Verfügung stand. So wurde der arbeitsphysiologischen Wissenschaft ein mögliches Desaster erspart, das dem Ruf des Faches jedenfalls nicht zuträglich gewesen wäre!

Literatur

Bolt HM, Gansewendt B (1993) Mechanisms of carcinogenicity of methyl halides. *Crit Rev Toxicol* 23: 237-253.

Bolt HM, Golka K (2004) 1,3-Propane sultone, an extremely potent animal carcinogen: what should be expected in humans? *Toxicol Lett* 151: 251-254.

Bolt HM, Filser JG, Buchter A (1981) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. III. A pharmacokinetic assessment of „peak concentrations“ of vinyl chloride. *Arch Toxicol* 48: 213-228.

Dost FH (1953) *Der Blutspiegel*. Leipzig: VEB Verlag Thieme.

- Filser JG, Bolt HM (1981) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. I. Improvement of kinetic models. *Arch Toxicol* 47: 279-292.
- Gansewendt B, Xu D, Foest U, Hallier E, Bolt HM, Peter H (1991) DNA binding of methyl iodide in male and female F344 rats. *Carcinogenesis* 12: 463-467.
- Hallier E, Filser JG, Bolt HM (1981) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. II. Pharmacokinetics of acetone in rats. *Arch Toxicol* 47: 293-304.
- Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Müller A, Bolt HM (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67: 173-178.
- Henderson Y (1926) A method for determining the accuracy of analyses of ethyl iodide vapor for measurements of the circulation of the blood in man. *Biochem J* 20: 865-868.
- Henderson Y (1927) Automatic sampling of alveolar air, particularly for measurement of the circulation with ethyl iodide vapor. *J Physiol (London)* 62: 262-266 .
- Henderson Y, Haggard HW (1927) Noxious gases and the principles of respiration influencing their action. New York: Chemical Catalog Comp. (American Chemical Society monograph series, Vol. 35).
- Karrer P (1963) *Lehrbuch der organischen Chemie*. 14. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Kaup J, Grosse A (1929) Zur Bestimmung des Minutenvolumens mit Äthyljodid. *Arbeitsphysiologie* 1: 357-376.
- Keppeler F, Borchers R, Elsner P, Fahimi I, Pracht J, Schöler HF (2003) Formation of volatile iodinated alkanes in soil: results from laboratory studies. *Chemosphere* 52: 477-483.
- Lehmann G (1929) Zur Bestimmung des Herzschlagvolumens mit Äthyljodid. *Arbeitsphysiologie* 1: 114-129.
- Lehmann G (1953) *Praktische Arbeitsphysiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Lehmann G (1961) Geschichte des Max-Planck-Instituts für Arbeitsphysiologie. *Jahrbuch der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.* 1961, Teil II: 46-61.
- Mobitz W (1927) Die Ermittlung des Herzschlagvolumens des Menschen durch Einatmung von Äthyljodiddampf. *Z Kreislauforsch* 19: 480-490.
- Mobitz W, Grosse A (1926) Effect of the respiration of ethyl iodide vapor on the pulse in man. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 118: 192-210.
- Moore JW, Hamilton WF, Kinsman JM (1926) Ethyl iodide method for determining the circulation as a functional test of the heart. *J Am Med Assoc* 97: 817-819.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300: 271-276.
- Starr I, Gamble CJ (1927) A method for the determination of minute amounts of ethyl iodide in air, water and blood by means of its reaction with silver nitrate; an experiments bearing on the determination of blood flow by means of ethyl iodide. *J Biol Chem* 71: 509-535.

Tracy JW, O'Leary KA (1991) Analysis of glutathione S-transferase-catalyzed S-alkylglutathione formation by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 193: 1-5.

Arbeitsphysiologie *heute*

H.M. Bolt
B. Griefahn
H. Heuer
(Hrsg.)

Bd. 6 (2004)

„75 Jahre Arbeitsphysiologie in Dortmund“



Arbeitsphysiologie *heute*

Bd. 6 (2004)

Themenband

*„75 Jahre Arbeitsphysiologie
in Dortmund“*

Herausgegeben von

H.M. Bolt
B. Griefahn
H. Heuer



Dortmund

ISBN 3-9808342-2-0

Alle Rechte vorbehalten.

© 2004 *IfADo*

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund
Tel.: 0231/1084-0
Fax: 0231/1084-308
<http://www.ifado.de>

Vorwort

Im Jahre 1912 erfolgte der Gründungsbeschluss für ein Institut für Arbeitsphysiologie, das im Jahre 1929 von Berlin, dem Ort der Gründung, nach Dortmund verlagert wurde. Damit war eine Fokussierung auf die arbeitsphysiologischen Themen der früheren Schwerindustrie intendiert. Somit können wir im Jahre 2004 das 75jährige Jubiläum arbeitsphysiologischer Forschung in Dortmund begehen. Diesem Jubiläum ist der vorliegende 6. Band von „Arbeitsphysiologie *heute*“ gewidmet. Er enthält fachübergreifend Beiträge aus unterschiedlichen Projektgruppen, die sich mit unterschiedlichen Aspekten der Arbeitsphysiologie und ihrer Dortmunder Historie befassen. Die Auswahl der Beiträge des vorgelegten Bandes zeigt wiederum, dass auch in Zukunft dem hier umschriebenen Felde fachübergreifend neue Akzente gesetzt werden.

Dortmund, im Herbst 2004

Die Institutsleitung des *IfADo*