Milchsäureumsatz im Muskel bei Nierenschädigung.

Von

Kotaro Kimura.

(木村 小太郎)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
an der Kaiserlichen Universität zu Sendai.)

Inhalt.

Einleitung.

Versuchsmethode.

V Versuchsergebnisse.

I. Versuch an gesunden Hunden.

II. Versuch an nephrektomierten Hunden.

III. Versuch an Hunden mit Ureterenunterbindung.

IV. Versuch an Cantharidinhunden.

V. Versuch an Uranhunden.

Zusammenfassung.

Einleitung.

Höchstwahrscheinlich wird bei Nierenerkrankungen sowie im experimentell geschädigten Zustand der Nieren der Stoffumsatz zwischen Blut und Gewebe irgend wie bedeutend beeinflusst. Von dieser Ansicht ausgehend, hat in unserer Klinik Yamaguchi¹⁾ bei verschiedenen Nierenerkrankten und bei experimentellen Nierenschädigungen den veränderten intermediären Wasseraustausch untersucht, und ich²⁾ den veränderten kolloidosmotischen Druck gemessen, und daraus haben wir zum Schluss gefunden, dass beim nierengeschädigten Zustand der Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe eigentümlich vor sich geht. Andererseits habe

1) Yamaguchi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, 8, 449, ebenda, 9, 73.

2) K. Kimura, bald erscheint in dieser Journal.

ich³⁾ den O₂-Verbrauch des Bluts bei verschiedenen Nierenerkrankungen untersucht und bemerkt, dass der Vorgang vom Normalen abweicht.

Weiter ist es sehr interessant, bei Nierenschädigung die Veränderungen verschiedener anderer intermediärer Stoffumsätze zu beobachten. Diese Veränderungen genau zu beobachten, wird manches zur Erklärung der pathologischen Physiologie bei Nierenerkrankungen beitragen. Deshalb habe ich die Veränderungen des intermediären Stoffaustauschs, besonders die des Milchsäureumsatzes im Muskel bei Nierenschädigung eingehend untersucht. Dazu habe ich bei Hunden einerseits urämischen Zustand durch doppelseitige Nephrektomie sowie Ureterenunterbindung, andererseits experimentelle Niereninsuffizienz durch Cantharidin- sowie Uranvergiftung erzeugt. Dann habe ich den Vorgang des Milchsäureumsatzes nur im *M. gastrocnemius* der Hunde, der sich in situ isoliert war, jedoch ohne Abtrennung von der allgemeinen Zirkulation, in ganz physiologischem Zustand befand, in seinem Ruhezustand sowie bei funktioneller Aktivität untersucht.

Dass Milchsäure im Muskel oxydiert und resynthetisiert wird, ist allgemein anerkannt. Auch steht sie, wie Liljestrand und Wilson,⁴⁾ Snapper und Grünbaum⁵⁾ und Riabouschinsky⁶⁾ erwähnten, in engster Beziehung zur Ausscheidung aus der Niere. Bei Nierenschädigung die Veränderungen des Milchsäureumsatzes im Muskel zu untersuchen, hat also auch vom obigem Gesichtspunkt aus grosse Bedeutung, dies um so mehr, da bei Funktionsstörung der Niere die Beschaffenheit der Gewebe, wo der intermediäre Stoffwechsel der Milchsäure stattfindet, im allgemeinen einer grossen Veränderung unterliegt.

Zu gleicher Zeit habe ich den O₂-Verbrauch, Blutstrom und Blutzucker im Muskel, welche mit dem Milchsäureumsatz in unertrennbarem Zusammenhang stehen, gemessen und die Ergebnisse mit denen am Muskel des gesunden Hundes verglichen, um dadurch die Veränderungen der Stoffaustauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe bei Nierenschädigung genau zu erkennen.

Versuchsmethode.

Zuerst injizierte ich gesunden Hunden in nüchternem Zustand subkutan 0,2 ccm 2%iger Morphinlösung pro kg Körpergewicht und fixierte sie 30 Minuten später auf einen elektrisch erwärmten Tierhalter. In allen Versuchen wurde das Experiment am *M. gastrocnemius* in

3) K. Kimura, bald erscheint in dieser Journal.

4) Liljestrand und Wilson, Journ. Biol. Chem., 1925, **65**, 773.

5) Snapper und Grünbaum, Deut. med. Wochenschr., 1928, 1494.

6) Riabouschinsky, Bioch. Zeitschr., 1928, **193**, 161

situ, ohne Abtrennung von der allgemeinen Zirkulation, ausgeführt. Bei der Behandlung folgte ich, wie in meiner früheren Arbeit,⁷⁾ in den Hauptzügen dem Verfahren Verzárs,⁸⁾ wobei bis auf eine Hauptvene alle Venenäste, die aus dem Muskel abgehen, zugleich bis auf eine Hauptarterie alle Arterienäste, die in den Muskel eintreten, unterbunden wurden. Eine Kanüle wurde in den zentralen Stumpf der V. saphena magna nahe deren Abzweigungsstelle aus der V. femoralis und eine andere in einen kollateralen Ast der A. femoralis gesteckt und abgeklemmt. Dadurch konnte man das den Gastrocnemius durchspülende Blut ohne geringste Stauung im Blutstrom des Muskels aus einer Pipette, die in Verbindung mit der oben erwähnten Kanüle gebracht worden ist, entnehmen.

Nach dieser Operation wurde der Hund stets über eine Stunde lang ruhig gehalten, und dann erst wurden der Milchsäure- und Zuckergehalt des in den Muskel einströmenden arteriellen und des aus ihm herausfließenden venösen Bluts gemessen. Zu gleicher Zeit wurden der Sauerstoffverbrauch sowie die Blutstromgeschwindigkeit im Muskel ermittelt. Danach wurde N. ischiadicus durch einen mit einem Akkumulator von 2 Volt verbundenen Induktionsapparat, dessen Windungszahl in der ersten Spule 130 und in der zweiten Spule 43500 zählt, mit einem Rollenabstand von 10 cm 5 Minuten lang gereizt, wobei der Gastrocnemius 150 Kontraktionen pro Minute aufwies. Das Blut, das am Ende der Reizung, 30 und 60 Minuten nach derselben entnommen wurde, ward genau an oben genannten Daten untersucht und die Veränderungen mit denen vor der Reizung verglichen. Auf diese Weise habe ich den Vorgang des Milchsäureumsatzes, zugleich mit dem Energieumsatz und der Veränderung des Blutzuckerspiegels im Muskel beobachtet.

Zur Erzeugung der Nierenschädigung habe ich doppelseitige Nephrektomie unter aseptischen Kautelen ausgeführt und, wenn nach über 42 Stunden urämische Erscheinungen auftraten, an diesem Muskel die gleichen Versuche ausgeführt und die Ergebnisse mit denen am normalen Muskel verglichen.

Auf gleiche Weise wurde auch ein Versuch über 60 Stunden nach doppelseitiger Ureterenunterbindung ausgeführt. In einer weiteren Versuchsreihe wurde das Experiment an mit Cantharidin vergifteten Hunden über 18 Stunden nach der Injektion sowie an mit Uran vergifteten Hunden über 42 Stunden nach der Injektion gemacht.

Der Milchsäuregehalt des Bluts wurde mit 1 ccm Blut nach der durch Hayasaka und Inawashiro⁹⁾ modifizierten Methode von Anrep und Cannan¹⁰⁾ bestimmt. Die Mes-

7) K. Kimura und Takahashi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, **10**, 215.

8) Verzárs, Journ. Physiol., 1912, **44**, 243.

9) Hayasaka und Inawashiro, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, **12**, 1.

10) Anrep und Cannan, Journ. Physiol., 1923, **58**, 244.

sung der Blutstromgeschwindigkeit im Muskel erfolgte folgendermassen: Das Blut der Femoralvene wurde aus der Kanüle in eine in der Ebene der Vene horizontal, ohne die geringste Knickung liegende, trockene Pipette geleitet und die Zeit, wo 1 ccm Blut in die Pipette fliesst, gemessen. Den Sauerstoffverbrauch des Muskels habe ich aus der Differenz der Sauerstoffsättigung zwischen dem arteriellen und dem venösen Blut, welche mittelst des Barcroft'schen¹¹⁾ Blutgasanalyseapparats bestimmt wurden, ermittelt und aus dem Gewicht des Muskels und aus der Stromgeschwindigkeit des Bluts den Wert pro Gramm und Minute berechnet. Der Blutzucker wurde nach der neuen Mikromethode von Bang bestimmt.

Versuchsergebnisse.

I. Versuch an gesunden Hunden.

Bei 5 gesunden Hunden wurden die Kontraktionen des *M. gastrocnemius* durch elektrische Reizung des *N. ischiadicus* hervorgerufen und dann der Milchsäure- und Blutzuckergehalt des dem Muskel zufließenden arteriellen sowie des aus dem Muskel herausfließenden venösen Bluts, der Sauerstoffverbrauch und der Blutstrom ermittelt. Das Versuchsergebnis samt dem Ergebnis vor der Reizung sind in Tab. 1 gegeben.

Im Ruhezustand des Muskels ist der Milchsäurewert des venösen Bluts, das aus dem Muskel herausfliesst, stets höher als der des arteriellen Bluts, das dem Muskel zufließt. Es ist im venösen Blut minimal 40% und maximal 68% höher als im arteriellen. Dies weist darauf hin, dass sogar bei Muskelruhe immer Milchsäure im Muskel gebildet wird.

Der Sauerstoffverbrauch des Muskels pro Gramm und Minute zeigt minimal 0,0126 ccm und maximal 0,0268 ccm, und die Blutstromgeschwindigkeit pro Minute beträgt minimal 12 ccm und maximal 20 ccm.

Der Blutzuckergehalt des venösen Bluts ist niedriger als der des arteriellen, da der Unterschied zwischen beiden minimal 3% sowie maximal 8% ausmacht.

Ruft man durch die oben erwähnte Reizung Muskelkontraktionen hervor, so nimmt am Ende der Reizung der Milchsäuregehalt des Bluts zu, besonders ausgesprochen in dem aus dem Muskel herausfließenden venösen Blut. Im venösen Blut ist die Milchsäure im Vergleich mit der des arteriellen minimal 79% sowie maximal 150% höher. Zugleich zeigt der O_2 -Verbrauch auch beträchtliche Zunahme. Die minimale Zunahme beträgt 203% und die maximale 244%. Der Blutstrom zeigt ebenfalls Zunahme der Geschwindigkeit. Seine minimale Vermehrung ist 63% und die maxi-

11) Barcroft, The respiratory function of the blood, Cambridge 1914, 290.

male 69%. Hingegen vermindert sich der Blutzuckerspiegel, wobei sich der Zucker im venösen Blut im Vergleich mit dem im arteriellen ausgesprochen vertieft. Der prozentuelle Unterschied ist minimal -10% sowie maximal -15%.

Obige bedeutende Veränderungen zeigen Neigung, schon 30 Minuten nach der Reizung zur Norm zurückzukehren. Besonders im Versuch 2 kehrten die Veränderungen, ausgenommen der Milchsäuregehalt sowie der O_2 -Verbrauch, zum Wert von vor der Reizung zurück. Aber in den übrigen Versuchen kehrten die Veränderungen noch nicht zu dem Wert vor der Reizung zurück. Erst 60 Minuten nach der Reizung zeigten sie den ganz oder fast gleichen Wert wie vor der Reizung.

Aus den obigen Versuchsergebnissen ist ersichtlich, dass bei den 5 Minuten dauernden Kontraktionen des *M. gastrocnemius* infolge Reizung des *N. ischiadicus* die Milchsäurebildung, der O_2 -Verbrauch und die Blutstromgeschwindigkeit im Muskel sich vermehren, während der Blutzucker im Muskel sich vermindert. Diese Veränderungen kehren binnen 30 bis 60 Minuten nach der Reizung zur Norm zurück (Fig. 1).

Früher hat schon Hayasaka¹²⁾ darauf hingewiesen, dass

Fig. 1.

Die prozentuellen Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O_2 -Verbrauchs und des Blutstroms im demselben Muskel nach der Muskelkontraktion (Pfeil) bei einem gesunden Hunde. (Versuch 3.)

12) Hayasaka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 14, 487.

im *M. gastrocnemius* des gesunden Hundes beim Ruhezustand der Milchsäuregehalt in dem den Muskel durchspülenden venösen Blut höher als in dem dem Muskel zufließenden arteriellen ist. Dass sogar beim Ruhezustand der Muskel Milchsäure bildet und diese in die Blutbahn entsendet, wurde auch von Jansen und Jost¹³⁾ sowie Himwich, Koskoff und Nahum¹⁴⁾ festgestellt.

Die Werte des Sauerstoffverbrauchs sowie des Blutstroms im Ruhezustand des Muskels stimmten mit denen meiner früheren Ergebnisse⁷⁾ überein. Dies ist auch von Ichimi¹⁵⁾ sowie Hayasaka¹²⁾ in unserer Klinik nachgewiesen worden. Dass der Blutzuckerspiegel des venösen Bluts sich mehr vertieft als der des arteriellen, wurde schon in meinem früheren Versuch⁷⁾ gezeigt. Auch Ichimi¹⁵⁾ und Hayasaka¹²⁾ sind zum gleichen Ergebnis gekommen.

Wenn man einmal die Muskelkontraktionen zustande kommen lässt, nimmt am Ende der Muskelaktivität der Milchsäuregehalt des Bluts zu, insbesondere im Venenblut.

Zum ersten Male bemerkten Fletscher und Hopkins,¹⁶⁾ dass die Tätigkeit des quergestreiften Muskels immer von Milchsäurebildung in ihm begleitet ist. Weiter fand Meyerhof¹⁷⁾ in seiner schönen Arbeit, dass die Milchsäure bei Muskelkontraktionen vom Glykogen herrührt. Danach bestätigten Hill, Long und Lupton,¹⁸⁾ Meyerhof, Lohmann und Meier¹⁹⁾ und Embden²⁰⁾ dieses Resultat noch vielfach. In unserem Laboratorium kam auch Hayasaka¹²⁾ zum gleichen Schluss. Meine oben erwähnten Versuchsergebnisse stimmen auch damit überein.

Dass der Sauerstoffverbrauch des Muskels sowie die Blutstromgeschwindigkeit am Ende der Muskelaktivität deutliche Vermehrung zeigt, ist schon von Verzár⁸⁾ sowie Barcroft und T. Kato²¹⁾ nachgewiesen. Die Versuche von Campbell, Douglas und Habson,²²⁾ Krogh und Lindhard²³⁾ und Hayasaka¹²⁾ kamen zu gleichen Ergebnissen, ebenso wie meine Versuche hier.

13) Jansen und Jost, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1925, **148**, 41.

14) Himwich, Koskoff und Nahum, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1928, **25**, 347.

15) Ichimi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1929, **13**, 100.

16) Fletcher und Hopkins, Journ. Physiol., 1906, **35**, 247.

17) Meyerhof, Pflüger's Arch., 1920, **185**, 25.

18) Hill, Long und Lupton, Proc. Roy. Soc. London, 1924, **96**, 438.

19) Meyerhof, Lohmann und Meier, Bioch. Zeitschr., 1925, **157**, 459.

20) Embden, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1927, **107**, 114.

21) Barcroft und T. Kato, Philos. Transact. Roy. Soc., London, 1915, Ser. B, **207**, 149.

22) Campbell, Douglas und Habson, Philos. Transact. Royal Soc., London, 1921, Ser. B, **210**, 1.

23) Krogh und Lindhard, Journ. Physiol., 1922, **56**, 32.

Der Blutzuckerspiegel nahm sowohl im arteriellen wie auch im venösen Blut ab, vor allem im venösen Blut. Weiland,²⁴⁾ Lichtwitz,²⁵⁾ Brösamlen und Sterkel²⁶⁾ und Bürger²⁷⁾ fanden schon früher, dass sich bei der Muskelarbeit der Blutzucker zugleich mit der Zunahme der Milchsäure verringert. Fritz und Poul²⁸⁾ und Riabouschinsky²⁹⁾ wiesen nach, dass im Anfangsstadium der Muskelarbeit Hyperglykämie auftritt, aber sobald der Muskel zur Ruhe kommt, der Blutzucker sinkt. Andererseits bemerkten Cäsar und Schaal²⁹⁾ bei Muskelarbeit, dass sich der Blutzucker im Kapillargebiet vermindert. Dörle und Liehr³⁰⁾ wiesen bei vergleichender Untersuchung des Blutzuckers in der Fingerbeere sowie der Kubitalvene nach Muskelarbeit darauf hin, dass sich bei starker Ermüdung der Blutzuckerspiegel im Kapillargebiet vermindert, während er in der Kubitalvene unverändert bleibt. Nach meinem sowie Hayasaka's¹²⁾ früher mitgeteiltem Ergebnis ist es sicher, dass am Ende der Muskelkontraktionen der Zuckerschwund im Muskel grösser wird. Das wird darauf beruhen, dass das durch die Muskelkontraktionen unter der Bildung von Milchsäure zersetztes Glykogen ersetzt wird.

Alle oben erwähnten Veränderungen am Ende der Muskelkontraktionen kehrten 30 Minuten nach dem Aufhören der Muskelaktivität noch nicht zur Norm zurück. Dass dabei zumal der Milchsäuregehalt und der Sauerstoffverbrauch im Muskel nicht zur Norm zurück kehren, ist ein Beweis dafür, dass binnen dieser Zeit die Milchsäure resynthetisiert wird. Der Vorgang dieser Milchsäureresynthese ist in 60 Minuten nahezu vollendet.

Bei einem Überblick über meine oben erwähnten Versuchsergebnisse sieht man, dass durch die Kontraktionen im gesunden Muskel die Milchsäure vermehrt wird, zugleich der Sauerstoffverbrauch sowie der Blutstrom zunehmen, während sich der Blutzucker vermindert. Die durch die Muskelkontraktionen gebildete Milchsäure beendet ihre Resynthese in 30 bis 60 Minuten nach dem Aufhören der Muskelkontraktionen. Binnen dieses Zeitraumes kehren der Sauerstoffverbrauch, Blutstrom sowie Blutzuckerspiegel im Muskel beinahe zur Norm zurück.

24) Weiland, D. Arch. f. klin. Med., 1908, **92**, 223.

25) Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr., 1914, 1018.

26) Brösamlen und Sterkel, D. Arch. f. klin. Med., 1919, **130**, 358.

27) Bürger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1920, **87**, 231.

28) Fritz und Poul, Bioch. Zeitschr., 1925, **157**, 263.

29) Cäsar, und Schaal, Zeitschr. f. klin. Med., 1924, **98**, 26.

30) Dörle und Liehr, Bioch. Zeitschr., 1927, **185**, 365.

II. Versuch an nephrektomierten Hunden.

In diesem Kapitel will ich die im Muskel durch seine Kontraktionen hervorgerufenen Veränderungen des Milchsäure- und sonstigen Stoffumsatzes bei nierengeschädigten Hunden untersuchen.

Ich führte die gleichen Untersuchungen nach der oben erwähnten Methode bei ausgesprochen urämischen Hunden etwa 40 Stunden nach doppelseitiger Nephrektomie aus, wobei das Tier hochgradige allgemeine Mattigkeit, heftiges Erbrechen und Anorexie, im Blut vermehrte Reststickstoff sowie ziemlich verminderten CO_2 -Gehalt zeigte. Wenn über 50 Stunden nach der Operation vergehen, so leidet das Tier an hochgradiger allgemeiner Schwäche sowie heftigem Erbrechen und stirbt in kurzer Zeit. Deshalb ist es am passendsten, etwa 40 Stunden nach der Operation den Versuch zu unternehmen.

Die Veränderungen des Milchsäureumsatzes, des O_2 -Verbrauchs, der Blutstromgeschwindigkeit und des Blutzuckerspiegels im Muskel, die bei 5 nephrektomierten Hunden infolge der durch elektrische Reizung des N. ischiadicus hervorgerufenen Muskelkontraktionen bemerkt werden, zeigt Tab. 2.

Der Milchsäuregehalt im Ruhezustand des Muskels bei nephrektomierten Hunden ist im arteriellen Blut, das in den Muskel strömt, sowie im venösen, das aus dem Muskel fließt, weit höher als bei gesunden. Wie aus der Tabelle erhellt, zeigt der Milchsäurewert im zufließenden Arterienblut minimal 14,8 mg/dl und maximal 25,7 mg/dl und im ausfließenden Venenblut minimal 17,3 mg/dl und maximal 30,2 mg/dl. Aber der Unterschied zwischen dem venösen und arteriellen Blut ist viel kleiner als im gesunden Muskel, dessen venöse Milchsäure einen in minimo um 17% und in maximo um 21% höheren Wert als die arterielle aufweist.

Der O_2 -Verbrauch beträgt im Ruhezustand minimal 0,0218 ccm und maximal 0,0356 ccm pro Gramm und Minute. Dies ist ein viel höherer Wert als beim gesunden Hunde. Dass der Sauerstoffverbrauch des Gewebes im urämischen Zustand Zunahme zeigt, wies Hayasaka³¹⁾ aus seiner Grundumsatzbestimmung und ich³⁾ aus dem geförderten Sauerstoffverbrauch des Bluts bei Urämie nach. Der vermehrte Sauerstoffverbrauch des Muskels in vorliegender Arbeit stimmt auch mit obigen Ergebnissen überein.

Der Blutzuckerspiegel zeigt zwischen dem venösen und arteriellen Blut einen bedeutend kleineren Unterschied; dieser beträgt in Versuch 1 — 1%

31) Hayasaka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1929, 12, 270.

Tabelle

Die Veränderungen der Milchsäure- und Zuckergehalts des
und des Blutstroms im demselben Muskel nach der

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Muskelgewicht (g)	Zeit d. Blutentnahme	Milchsäure (mg/dl)			Blutzucker (mg %)		
				d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$	d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$
1	9,8 ♀	28	Vor der Reizung	17,3	21,2	+ 18	141	140	- 1
			Am Ende der Reizung	19,9	23,9	+ 20	138	134	- 3
			30' nach	22,5	28,4	+ 26	127	121	- 5
			60' nach	19,9	22,5	+ 13	132	134	+ 2
2	14,7 ♂	50	Vor der Reizung	16,7	19,9	+ 19	100	98	- 2
			Am Ende der Reizung	17,4	24,4	+ 40	100	95	- 5
			30' nach	17,4	22,5	+ 29	96	93	- 3
			60' nach	16,7	21,2	+ 27	98	96	- 2
3	12,5 ♀	60	Vor der Reizung	14,8	17,3	+ 17	145	146	+ 1
			Am Ende der Reizung	17,3	18,6	+ 8	143	145	+ 1
			30' nach	19,3	24,4	+ 26	139	136	- 2
			60' nach	15,3	18,6	+ 22	143	146	+ 2
4	9,5 ♀	26	Vor der Reizung	25,7	30,2	+ 18	93	96	+ 3
			Am Ende der Reizung	27,7	32,9	+ 19	89	95	+ 7
			30' nach	27,7	31,5	+ 14	86	86	±
			60' nach	27,0	31,5	+ 17	89	95	+ 7
5	17,5 ♀	50	Vor der Reizung	21,2	25,7	+ 21	116	118	+ 2
			Am Ende der Reizung	29,0	30,8	+ 6	113	118	+ 4
			30' nach	26,3	29,5	+ 12	107	104	- 3
			60' nach	22,5	27,7	+ 23	111	113	+ 2

und in Versuch 2 - 2%. In den anderen 3 Versuchen ist der Blutzuckerwert des venösen Bluts höher als der des arteriellen, ihre Differenz in Versuch 3 ist + 1%, in Versuch 4 + 3% und in Versuch 5 + 2%.

Bei der Muskelaktivität nimmt der Milchsäuregehalt am Ende der Kontraktionen im Arterien- wie im Venenblut zu. Aber ihre Vermehrung ist viel geringer als beim gesunden, besonders im venösen. So beträgt der Unterschied des Milchsäurewerts zwischen dem venösen und arteriellen Blut in maximo 40% und in minimo 6%. Das ist ein viel kleinerer Unterschied als im gesunden Muskel.

2.

den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs
Muskelkontraktion bei nephrektomierten Hunden.

O ₂ -Verbrauch		Blutstrom		Bemerkungen
ccm pro g pro Min.	Differenz in %	ccm pro Min.	Differenz in %	
0,0330		15,0		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 28 mg %, Blut-CO ₂ 47,0 Vol. %. 29. XI. 1928 bds. Nephrektomie ausgeführt. 1. XII. 1928 Versuch, wobei im Blut R.N. 86,8 mg %, CO ₂ 32 Vol. %.
0,0495	+ 50	15,0	±	
0,0447	+ 35	15,0	±	
0,0358	+ 8	12,0	-20	
0,0218		12,0		In gesunden Zustand. Blut-R.N. 53,2 mg %, Blut-CO ₂ 49,0 Vol. %. 3. XII. 1928 Operation. 5. XII. 1928 Versuch, wobei im Blut R.N. 173,6 mg %, CO ₂ 37 Vol. %.
0,0328	+ 50	13,6	+13	
0,0258	+ 18	12,0	±	
0,0248	+ 14	12,0	±	
0,0356		20,0		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 22,4 mg %, Blut-CO ₂ 50,4 Vol. %. 6. XII. 1928 doppelseitig nephrektomiert. 8. XII. 1928 Versuch, wobei im Blut R.N. 142,8 mg %, CO ₂ 32 Vol. %.
0,0464	+ 30	23,0	+15	
0,0374	+ 5	20,0	±	
0,0364	+ 2	20,0	±	
0,0352		10,0		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 53,2 mg %, Blut-CO ₂ 51,0 Vol. %. 10. XII. 1928 Nephrektomie ausgeführt. 12. XII. 1928 Versuch, wobei im Blut R.N. 148,4 mg %, CO ₂ 38 Vol. %.
0,0516	+ 47	10,7	+ 7	
0,0440	+ 25	10,0	±	
0,0411	+ 17	10,0	±	
0,0314		21,0		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 28,0 mg %, Blut-CO ₂ 47,0 Vol. %. 15. XII. 1928 Operation. 17. XII. 1928 Versuch, wobei im Blut R.N. 126 mg %, CO ₂ 35 Vol. %.
0,0486	+ 55	23,0	+ 9	
0,0407	+ 30	21,0	±	
0,0407	+ 30	21,0	±	

Der Sauerstoffverbrauch des Muskels zeigt auch geringen Anstieg ; seine maximale Zunahme beträgt nur 55%. Die Zunahme der Stromgeschwindigkeit ist auch sehr klein ; ihre maximale Vermehrung beträgt 15%, in Versuch 1 zeigt sich sogar kein Anstieg des Stromgeschwindigkeit.

Dass sich keine Vermehrung der Blutstromgeschwindigkeit am Ende der Muskelaktivität im urämischen Zustand zeigt, wird auf verschiedenen komplizierten Momenten beruhen. Es lässt sich vermuten, dass die hochgradige Azidose im urämischen Zustand dabei eine wichtige Rolle spielt.

Bekanntlich wirkt nach Fleisch,³²⁾ Atzler und Lehmann,³³⁾ Hess,³⁴⁾ Hayasaka und Inawashiro¹⁰⁾ Acidosis in ausgesprochen hohem Grad auf Gefäße kontrahierend. Die Azidose im urämischen Zustand ist durch die Arbeiten vieler Autoren schon allgemein anerkannt worden. Durch die Messung des CO₂-Gehalts im Blut bemerkte auch ich bei meinen 5 Versuchen Azidose.

Der Blutzucker vermindert sich in geringem Masse im arteriellen sowie im venösen Blut, und zeigt auch nie vermehrten Schwund im Muskel. Der Unterschied zwischen dem venösen und dem arteriellen Blutzucker beträgt in maximo — 5 %. Hingegen liegen auch Fälle (Versuch 4 u. 5) vor, bei denen der Blutzuckerwert im venösen Blut höher ist; der Unterschied beträgt in Versuch 4 + 7 % sowie in Versuch 5 + 4 %. In Versuch 3 ist die Differenz zwischen beiden nicht anders als die im Ruhezustande.

Nach meinen Ergebnissen verschwindet im nephrektomierten urämischen Zustand in Versuch 1 u. 2 nur ganz wenig Zucker aus dem Muskel. Am Ende der Muskelkontraktionen vertieft sich der Blutzuckerspiegel in dem in den Muskel und auch in dem aus ihm fliessenden Blut ganz gering, die Differenz zwischen beiden ist auch ganz klein, was auf verminderten Schwund des Zuckers in Muskel hinweist. In anderen Versuchen zeigt keinen Schwund des Zuckers im Muskel. Daraus ist zu schliessen, dass in dem durch Nephrektomie hervorgerufenen urämischen Zustand der Kohlenhydratumsatz im Muskel beträchtlich gestört ist.

30 Minuten nach dem Aufhören der Muskelaktivität bleibt der Milchsäurewert noch höher als vor der Reizung, besonders im venösen Blut. Und doch zeigt die Milchsäuredifferenz zwischen dem venösen und arteriellen Blut in Versuch 1 26 %, in Versuch 3 26 % und in Versuch 5 12 %, welche höher als die am Ende der Muskelkontraktionen sind. Der Sauerstoffverbrauch hat noch einen höheren Wert als vor der Reizung, während der des Blutstroms zum alten Wert vor den Muskelkontraktionen zurückkehrt. Der Blutzucker verringert sich im arteriellen sowie im venösen Blut noch weiter.

60 Minuten nach der Ruheperiode nähert sich der Milchsäuregehalt im arteriellen sowie im venösen Blut dem Wert vor der Muskelaktivität, aber kehrt noch nicht ganz dazu zurück. Der Sauerstoffverbrauch kehrt in Versuch 1 und 3 zum fast gleichen Wert vor den Kontraktionen zurück, aber in anderen Versuchen sind die Werte noch höher als vor der Aktivität. Der Blutzuckerspiegel nähert sich auch wieder im Arterien- wie Venenblut

32) Fleisch, Pflüger's Arch., 1918, 171, 86.

33) Atzler und Lehmann, Pflüger's Arch., 1921, 190, 118.

34) Hess, Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk., 1923, 23, 1.

dem Wert vor der Muskelaktivität, während die Differenz zwischen beiden nur in Versuch 2 und 5 das gleiche Verhältnis wie vor der Muskelreizung zeigt (Fig. 2).

Nach meinen Versuchsergebnissen ist der Milchsäurespiegel im Muskel bei nephrektomierten Hunden schon vor der Muskelaktivität im arteriellen sowie venösen Blut weit grösser als bei gesunden, während die Differenz zwischen bei den viel kleiner ist. Und zwar ist am Ende der Muskelaktivität die Milchsäurezunahme im Blut weit geringer als in der Norm. Ausserdem zeigt die einmal vermehrte Milchsäure bedeutend verlangsamte Wiederherstellung zum anfänglichen Wert. Daraus geht hervor, dass im urämischen Zustand die durch Muskelaktivität gebildete Milchsäure nicht so schnell in die Blutbahn fliesst, sondern im Muskelgewebe eine Weile zurückgehalten wird. Diese im Muskel zurückgehaltene Milchsäure

fliesst ganz langsam aus dem Muskel heraus und dann in die aus dem Muskel kommende Blutbahn hinein. Überdies ist im urämischen Zustand auch der Vorgang der Milchsäureresynthese gestört. Diese Erscheinung ist leicht verständlich aus der verminderten Zunahme des Sauerstoffverbrauchs sowie des Blutstroms infolge der Muskelkontraktionen.

Liljstrand und Wilson,⁴⁾ Snapper und Grünbaum⁵⁾ und Riabouschinsky⁶⁾ wiesen darauf hin, dass bei Zunahme der Milchsäure im Blut durch Muskelarbeit zugleich vermehrte Ausscheidung im Harn erfolgt. So wird bei Nephrektomie gestörte Milchsäureausscheidung aus der Niere auch zum Teil Störungen des Milchsäureumsatzes im Muskel hervorrufen.

Nun, es ist sehr verständlich, dass doppelseitige Nephrektomie nicht nur auf den Milchsäureumsatz im Muskel, sondern auch auf anderen intermediären Stoffaustausch störend einwirkt. Diese Veränderungen werden in komplizierten Beziehungen mit den im urämischen Zustand auftretenden Störungen des Gasaustauschs zwischen Blut und Gewebe, der Milchsäure-

Fig. 2.

Die prozentuellen Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und des Blutstroms im denselben Muskel nach der Muskelkontraktion (Pfeil) bei einem nephrektomierten Hunde. (Versuch 2.)

bildung sowie ihrer Resynthese in Muskel und Leber, des Zuckerumsatzes im Muskel und des verminderten Neutralisationsvermögens der Säure bei bestehender Azidose stehen.

III. Versuch an Hunden mit Ureterenunterbindung.

Bez. der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Bluts liegen keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen der durch Nephrektomie und der durch Ureterenunterbindung hervorgerufenen Urämie vor. Aber ein mehr oder weniger erkennbarer Unterschied zwischen beiden in ihren Symptomen und in ihrem Grad wurde durch Bradford,³⁵⁾ Bickel,³⁶⁾ Couvée,³⁷⁾ Brandenstein und Chajes,³⁸⁾ Jackson und Saeki,³⁹⁾ S. Inada⁴⁰⁾ und Morihisa⁴¹⁾ nachgewiesen.

Tabelle

Die Veränderungen der Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius Muskel nach der Muskelkontraktion bei Hunden, dessen beide Ure

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Muskelgewicht (g)	Zeit d. Blutentnahme	Milchsäure (mg/dl)			Blutzucker (mg %)		
				d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$	d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$
1	12,0 ♂	40	Vor der Reizung	10,3	12,9	+ 25	125	129	+ 3
			Am Ende der Reizung	18,0	25,7	+ 42	121	118	- 2
			30' nach	16,1	20,6	+ 28	121	116	- 4
			60' nach	12,9	15,8	+ 22	127	127	±
2	12,5 ♂	38	Vor der Reizung	12,8	17,3	+ 35	168	164	- 2
			Am Ende der Reizung	17,0	25,7	+ 51	161	157	- 2
			30' nach	16,0	22,6	+ 41	148	145	- 2
			60' nach	13,0	17,0	+ 31	157	150	- 4
3	12,6 ♀	46	Vor der Reizung	12,8	17,4	+ 36	111	114	+ 3
			Am Ende der Reizung	16,7	30,9	+ 85	104	107	+ 3
			30' nach	14,5	24,5	+ 69	93	86	- 8
			60' nach	13,6	19,3	+ 42	109	104	- 5

35) Bradford, Brit. Med., Journ. 1897, 1720.

36) Bickel, St. Petersburg. med. Wochenschr., 1903, 20, 245.

37) Couvée, Zeitschr. f. klin. Med., 1904, 54, 311.

38) Brandenstein und Chajes, Zeitschr. f. klin. Med., 1905, 57, 268.

39) Jackson und Saeki, Arch. Int. Med., 1912, 9, 79.

40) S. Inada, Fukuoka-Ikwa-Daigaku-Zasshi, 1913, 9, 1. Tokyo-Igakkaï-Zasshi, 1916, 32, 463.

41) Morihisa, Igaku-Kenkyu, 1928, 2, 825.

Ich untersuchte in vorliegendem Versuche den Muskel des Hundes, dessen Ureter unter aseptischen Kautelen doppelseitig unterbunden war und bei dem deshalb Harnausscheidung unmöglich war. Die Versuchszeit war stets 60 Stunden nach der Operation, wenn die urämischen Erscheinungen deutlich waren.

In den 3 Versuchen an Hunden mit Ureterenunterbindung (Tab. 3) zeigt die Milchsäure im arteriellen wie im venösen Blut des M. gastrocnemius, in dessen Ruhezustand höheren Wert als beim gesunden Hund, aber nicht so hohen wie beim nephrektomierten. Dies wird auf dem Unterschied der die Urämie erzeugenden Momente beruhen. Anderseits wird auch bei gleichartigem urämischem Zustand die Existenz der Niere irgend eine Bedeutung für den Milchsäureumsatz im Muskel haben.

3.

durchspülenden Bluts des O₂-Verbrauchs und des Blutstroms im demselben ter unterbunden sind (Versuch in 60 Stunden nach der Ligatur).

O ₂ -Verbrauch		Blutstrom		Bemerkungen
ccm pro g pro Min.	Differenz in %	ccm pro Min.	Differenz in %	
0,0261		9,7		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 36,4 mg %, Blut-CO ₂ 46,0 Vol. %.
0,0377	+ 44	9,2	- 5	16. I. 1929 doppelseitig Ureter verbunden.
0,0304	+ 16	12,0	+ 24	19. I. 1929 Versuch, wobei im Blut R.N. 249,2 mg %, CO ₂ 32,0 Vol. %.
0,0304	+ 16	9,7	±	
0,0354		16,7		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 30,8 mg %, Blut-CO ₂ 50,8 Vol. %.
0,0551	+ 56	20,0	+ 19	19. III. 1929 Operation ausgeführt.
0,0407	+ 15	16,0	- 4	22. III. 1929 Versuch, wobei im Blut R.N. 190,4 mg %, CO ₂ 35,0 Vol. %.
0,0380	+ 7	16,0	- 4	
0,0242		8,6		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 36,4 mg %, Blut-CO ₂ 50,5 Vol. %.
0,0422	+ 74	12,0	+ 28	25. III. 1929 operiert.
0,0284	+ 17	7,5	- 13	28. III. 1929 Versuch, wobei im Blut R.N. 263,4 mg %, CO ₂ 32,8 Vol. %.
0,0284	+ 17	7,5	- 13	

Die Differenz des Milchsäurewerts zwischen dem venösen und dem arteriellen Blut ist viel kleiner als beim gesunden, ganz wie beim nephrektomierten Muskel. Der Sauerstoffverbrauch des Muskels zeigt im Ruhezustand höheren Wert als der des gesunden, ist aber kleiner als der des nephrektomierten. Der Blutzuckerspiegel des venösen Bluts ist in Ver-

such 2 niedriger als im arteriellen, während in Versuch 1 und 3 dagegen höher als im arteriellen. Dies liegt ähnlich wie beim nephrektomierten Hunde.

Am Ende der Muskelaktivität vermehrt sich der Milchsäuregehalt im arteriellen und im venösen Blut des Muskels beträchtlich, aber die Vermehrung der Milchsäure ist kleiner als die beim gesunden. Die Differenz des Milchsäurewerts zwischen beiden beträgt in maximo 85%, ist also grösser als beim nephrektomierten, aber doch kleiner als beim gesunden Hunde. Die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs sowie des Blutstroms ist nicht so bedeutend. In Versuch 1 zeigt die Blutstromgeschwindigkeit am Ende der Muskelaktivität sogar Abnahme. Der Blutzucker verringert sich im arteriellen sowie im venösen Blut, während die Differenz zwischen beiden nicht so bedeutend ist. Die obengenannten Veränderungen zeigen 30 Minuten nach der Ruhezeit keine Neigung, zum Wert vor der Reizung zurückzukehren. In Versuch 1 nimmt die Blutstromgeschwindigkeit noch nach 30 Minuten zu, hingegen in Versuch 2 und 3 ab. Der Blutzuckergehalt vermindert sich in Versuch 1 und 3 noch weiter. 60 Minuten danach zeigt die Milchsäure im arteriellen und im venösen Blut noch etwas höheren Wert als vor den Muskelkontraktionen, während die Differenz zwischen beiden in Versuch 1 und 2 vermindert ist. Der Sauerstoffverbrauch ist auch noch höher als der Wert vor den Muskelkontraktionen. Der Blutstrom zeigt in Versuch 1 den gleichen Wert wie vor den Muskel-

Tabelle

Die Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius Muskel nach der Muskelkontraktion bei Hunden, dessen beide Ure

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Muskelgewicht (g)	Zeit d. Blutentnahme	Milchsäure (mg/dl)			Blutzucker (mg %)		
				d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$	d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$
1	12,5 ♂	36	Vor der Reizung	9,0	14,3	+ 59	110	103	- 6
			Am Ende der Reizung	14,8	25,3	+ 71	98	86	- 12
			30' nach	13,8	22,7	+ 64	100	88	- 12
			60' nach	11,0	17,6	+ 60	103	98	- 5
2	15,2 ♀	67	Vor der Reizung	10,3	16,1	+ 56	127	120	- 6
			Am Ende der Reizung	14,3	28,0	+ 96	104	91	- 13
			30' nach	13,9	24,7	+ 78	107	95	- 11
			60' nach	11,3	18,5	+ 64	123	114	- 7

kontraktionen, aber in Versuch 2 und 3 bleibt er gleich wie nach 30 Minuten. Der Blutzuckerspiegel nähert sich erheblich dem Wert vor der Muskelaktivität, aber in 2 Versuchen bleibt er noch mehr oder minder vermindert (Fig. 3).

Aus diesen Versuchsergebnissen schliesse ich, dass in dem infolge Ureterenunterbindung entstandenen urämischen Zustand die Austauschvorgänge der Milchsäure, des Gases und des Kohlenhydrats, welche durch Muskelaktivität hervorgerufen werden, fast ebenso wie beim nephrektomierten Tiere gestört werden. Nur zeigt dabei der Milchsäuregehalt im arteriellen und im venösen Blut des Muskels nicht so bedeutenden Anstieg wie im „nephrektomierten“ Muskel.

Fig. 3.

Die prozentuellen Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und Blutstroms im denselben Muskel nach der Muskelkontraktion (Pfeil) bei einem Hunde, dessen beide Ureter unterbunden sind. (Versuch 1.)

4.

durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und des Blutstroms im denselben ter unterbunden sind (Versuch in 42 Stunden nach der Ligatur).

O ₂ -Verbrauch		Blutstrom		Bemerkungen
ccm pro g pro Min.	Differenz in %	ccm pro Min.	Differenz in %	
0,0080		12,0		Im gesunden Zustand. Blut-R.N. 28,0 mg %, Blut-CO ₂ 48,0 Vol. %. 10. I. 1929 bds. Ureter Verbunden. 12. I. 1929 Versuch, wobei im Blut-R.N. 106,4 mg %, CO ₂ 39,0 Vol. %.
0,0204	+155	16,0	+33	
0,0141	+76	13,0	+8	
0,0101	+26	12,0	±	
0,0108		18,7		Vor der Operation. Blut-R.N. 36,4 mg %. Blut-CO ₂ 49,8 Vol. %. 8. IV. 1929 operiert. 10. IV. 1929 Versuch, wobei im Blut R.N. 142,8 mg %, CO ₂ 39,5 Vol. %.
0,0233	+116	25,0	+33	
0,0221	+100	20,0	+7	
0,0121	+12	18,7	±	

In weiteren Versuchen habe ich die gleiche Untersuchung 42 Stunden nach der Ureterenunterbindung angestellt, wenn die urämischen Erscheinungen noch nicht so hochgradig waren. Dieses Versuchsergebnisse zeigt Tab. 4.

Im Ruhezustand des Muskels zeigt der Milchsäuregehalt im arteriellen sowie im venösen Blut desselben und die Differenz zwischen beiden keinen Unterschied zu dem im gesunden Muskel. Dass dabei bloss der Sauerstoffverbrauch herabgesetzt ist, wird ein Beweis für die Abnahme der Beteiligung der Muskelzellen an dem intermediären Gasaustausch sein. Die Differenz des Blutzuckerspiegels zwischen dem venösen und dem arteriellen Blut beträgt 6%, zeigt also keine Abweichung vom Wert im gesunden Muskel.

Am Ende der Muskulararbeit vermehrt sich der Milchsäurewert im arteriellen sowie im venösen Blut beträchtlich, aber die Differenz zwischen beiden zeigt keine verhältnismässig grosse Zunahme. Danach scheint es mir, dass die durch Muskelaktivität gebildete Milchsäure eine Weile im Muskel zurückgehalten wird und dann verzögert in die Blutbahn tritt. Der Blutzuckerspiegel vertieft sich bedeutend.

Tabelle

Die Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den des Blutstroms im demselben Muskel nach der

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Muskelgewicht (g)	Zeit d. Blutentnahme	Milchsäure (mg/dl)			Blutzucker (mg %)		
				d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$	d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$
1	19,2 ♂	65	Vor der Reizung	6,4	10,2	+ 59	93	88	- 5
			Am Ende der Reizung	9,0	14,5	+ 61	87	73	- 16
			30' nach	6,4	15,1	+ 136	93	79	- 15
			60' nach	6,4	12,5	+ 95	93	88	- 5
2	13,2 ♂	60	Vor der Reizung	9,7	14,2	+ 46	95	88	- 7
			Am Ende der Reizung	13,5	19,9	+ 47	80	71	- 11
			30' nach	11,0	19,3	+ 74	84	73	- 13
			60' nach	11,0	16,7	+ 52	91	86	- 5
3	11,5 ♂	35	Vor der Reizung	9,7	14,2	+ 46	121	114	- 6
			Am Ende der Reizung	14,3	21,6	+ 51	107	96	- 10
			30' nach	12,6	20,1	+ 60	107	99	- 7
			60' nach	10,3	15,4	- 50	114	109	- 4

Diese Veränderungen zeigen Neigung, 30 bis 60 Minuten nach dem Aufheben der Muskelaktivität schleichend zum anfänglichen Wert zurückzukehren. Aus diesen Versuchsergebnissen ist zu schliessen, dass bei Ureterenunterbindung in nicht so bedeutendem urämischem Zustand der Milchsäureumsatz und anderer Umsatz bei Muskelruhe sowie bei Muskelarbeit im grossen und ganzen gleiches Verhalten wie der im gesunden zeigt, dass man doch schon darin Andeutung einiger Störung, welche im ausgebildeten urämischen Zustand auftritt, erblicken kann.

IV. Versuch an Cantharidinhunden.

3 Hunde bekamen subkutan 0,5 ccm 0,2%ige Cantharidinlösung pro 10 kg Körpergewicht und dienten 18 Stunden nach der Injektion, wenn die Vergiftungserscheinung deutlich war, zum vorliegenden Versuch, dessen Resultate in Tab. 5 wiedergegeben sind.

Im Ruhezustand des Muskels zeigen der Milchsäurewert im arteriellen sowie im venösen Blut des Muskels und die Differenz zwischen beiden keinen Unterschied zu dem im gesunden Muskel. Der Sauerstoffverbrauch

5.

Gastrocnemius durchspülen den Bluts des O₂-Verbrauchs und Muskelkontraktion bei Kantharidinhunden.

O ₂ -Verbrauch		Blutstrom		Bemerkungen
ccm pro g pro Min.	Differenz in %	ccm pro Min.	Differenz in %	
0,0118		21,4		Im gesunden Zustand: Harn o.B. Blut-CO ₂ 49,3 Vol. %.
0,0305	+ 159	33,3	+ 56	13. II. 0 ^h p.m. 1929 Kantharidin subkutan.
0,0148	+ 25	21,4	±	14. II. 10 ^h p.m. 1929 Versuch bei Vergiftung.
0,0148	+ 25	21,4	±	Harn: braun, getrübt. spez. Gew. 1030, Eiweiss stark auf Sulfosalicylsäure, rote Blutkörperchen reichlich. Blut-CO ₂ 46,7 Vol. %.
0,0158		20,0		Vor d. Versuch: Harn o.B. Blut-CO ₂ 50,4 Vol. %.
0,0409	+ 158	27,2	+ 36	15. II. 0 ^h p.m. 1929 Kantharidin subkutan.
0,0195	+ 23	20,0	±	16. II. 10 ^h 30' a.m. 1929 Versuch im vergifteten Zustand.
0,0195	+ 23	20,0	±	Harn: spez. Gew. 1038, Eiw. 0,3 %, rote Blutkörperchen reichlich, Nierenepithelien spärlich. Blut-CO ₂ 47,0 Vol. %.
0,0164		15,0		Im gesunden Zustand: Harn o.B. Blut-CO ₂ 49,0 Vol. %.
0,0371	+ 126	20,0	+ 33	17. II. 0 ^h p.m. 1929 Kantharidin subkutan.
0,0241	+ 47	15,0	±	18. II. 10 ^h a.m. 1929 Versuch bei Kantharidinvergiftung.
0,0174	+ 7	15,0	±	Harn: spez. Gew. 1030, Eiweiss 1,5 %, rote Blutkörperchen zahlreich gefunden. CO ₂ im Blut 46,9 Vol. %.

und der Zuckerschwund im Muskel sind auch von denen im gesunden nicht verschieden.

Es zeigt sich keine ausgesprochene Zunahme der Milchsäure nach den Muskelkontraktionen, dagegen vermehrt sich der Sauerstoffverbrauch im Vergleich zum obigen ziemlich deutlich, aber doch ist er etwa nur die Hälfte von dem im gesunden. Der Blutstrom zeigt auch keine grosse Zunahme. Nur die Abnahme des Blutzuckerspiegels ist fast gleich wie im gesunden.

30 Minuten nach der Beendigung der Muskularbeit hat der Milchsäuregehalt im arteriellen sowie im venösen Blut des Muskels sich noch nicht zum Wert vor der Muskularbeit zurückgeführt, nur dass der arterielle Milchsäurespiegel nur in Versuch 1 die Anfangshöhe erreicht hat. Dabei bleibt der venöse Milchsäurespiegel im Muskel ungefähr in gleicher Höhe wie unmittelbar nach den Muskelkontraktionen, er ist in Versuch 1 sogar etwas vermehrt, sodass sein Differenzverhältnis zum arteriellen in 30 Minuten nach Beendigung der Muskularbeit am grössten ist. In dieser Zeit zeigt der Sauerstoffverbrauch Neigung zu allmählicher Wiederherstellung, aber der Blutzucker bleibt vermindert. Auch hier lässt sich annehmen, dass die durch Muskelkontraktionen gebildete Milchsäure eine Weile im Muskel zurückgehalten wird und dann schleichend in die Blutbahn fliesst.

60 Minuten nach dem Aufhören der Muskelkontraktionen bleibt der Milchsäurewert des Bluts höher als vor den Muskelkontrak-

Fig. 4.

Die prozentuellen Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und des Blutstroms in demselben Muskel nach der Muskelkontraktion (Pfeil) bei einem Kantharidinhunde. (Versuch 1.)

tionen. Also kann man sagen, dass an mit Cantharidin vergifteten Hunden die Resynthese der durch die Muskelkontraktionen gebildeten Milchsäure beträchtlich verzögert erfolgt (Fig. 4).

V. Versuch an Uranhunden.

In der vorliegenden Versuchsreihe injizierte ich Hunden 5ccm 5%iges Uranyl nitrat pro 10 kg Körpergewicht und führte den Versuch nach 42 Stunden, wenn die Vergiftungserscheinungen ganz deutlich waren, wie im vorigen Kapitel, aus. Die Ergebnisse zeigt Tab. 6.

Im Ruhezustand ist im M. gastrocnemius des Uranhundes der Milchsäuregehalt im arteriellen sowie im venösen Blut, wie beim Cantharidinhunde, nicht sehr vermehrt und das Differenzverhältnis zwischen beiden nicht so gross wie im gesunden Muskel. Daraus ist ersichtlich, dass beim Uranhunde die Milchsäurebildung in Muskelruhe etwas geringer als im gesunden ist. Im Sauerstoffverbrauch besteht kein Unterschied zum gesunden. Der Blutzuckerspiegel zeigt Neigung zur Vermehrung im Vergleich zu dem des gesunden, ist aber nicht so bedeutend.

Am Ende der Muskelkontraktionen vermehrt sich der Milchsäuregehalt im arteriellen sowie im venösen Blut ziemlich beträchtlich, doch scheint das Zunahmeverhältnis des venösen zu dem des arteriellen etwas kleiner als im gesunden Muskel zu sein. Die Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs sowie des

Die prozentuellen Veränderungen⁷ des Milchsäure- und Zuckergehalts des den Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und des Blutstroms in demselben Muskel nach Muskelkontraktion (Pfeil) bei einem Uranhunde. (Versuch 2.)

Tabelle

Die Veränderungen des Milchsäure- und Zuckergehalts des den
des Blutstroms im demselben Muskel nach

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Muskelgewicht (g)	Zeit d. Blutentnahme	Milchsäure (mg/dl)			Blutzucker (mg %)		
				d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$	d. art. Bluts (A)	d. ven. Bluts (V)	$\frac{V-A}{A} \times 100$
1	13,2 ♀	67	Vor der Reizung	6,4	8,4	+ 31	105	104	- 1
			Am Ende der Reizung	14,8	27,7	+ 87	95	81	- 15
			30' nach	10,3	14,1	+ 37	96	91	- 5
			60' nach	7,1	9,4	+ 32	98	93	- 5
2	7,7 ♂	30	Vor der Reizung	9,7	12,9	+ 33	139	136	- 2
			Am Ende der Reizung	15,5	28,6	+ 84	132	113	- 14
			30' nach	16,1	21,8	+ 35	138	130	- 6
			60' nach	11,6	15,2	+ 31	138	132	- 4
3	14,3 ♂	60	Vor der Reizung	9,6	12,9	+ 34	136	132	- 3
			Am Ende der Reizung	13,5	24,4	+ 81	130	112	- 14
			30' nach	10,2	14,1	+ 38	132	125	- 5
			60' nach	10,2	13,9	+ 36	132	129	- 2

Blutstroms ist am Ende der Muskelarbeit grösser als die bei Cantharidinhunden. Der Resynthesevorgang der Milchsäure scheint auch früher vollendet zu sein als der bei Cantharidinhunden, schon 30 Minuten nach dem Aufhören der Muskelaktivität zeigen obige Veränderungen Neigung zur Wiederherstellung und erreichen nach 60 Minuten beinahe ihren anfänglichen Wert. Der Blutzuckerspiegel zeigt am Ende der Muskelaktivität seine maximale Veränderung und erholt sich 30 bis 60 Minuten danach.

Aus diesen Ergebnissen ersieht man, dass im Muskel des Uranhundes der intermediäre Milchsäureumsatz und anderer Stoffaustausch keinen ausgesprochenen Unterschied zu denen im gesunden haben, nur etwas vermindert sind (Fig. 5).

Zusammenfassung.

Über Milchsäure- und Zuckerumsatz sowie Sauerstoffverbrauch und Blutstromgeschwindigkeit im Gastrocnemius wurden bei dessen Muskelruhe und funktioneller Aktivität an gesunden ebenso wie an nach verschie-

6.

Gastrocnemius durchspülenden Bluts, des O₂-Verbrauchs und der Muskelkontraktion bei Uranhunden.

O ₂ -Verbrauch		Blutstrom		Bemerkungen
ccm pro g pro Min.	Differenz in %	ccm pro Min.	Differenz in %	
0,0184		20,0		Im gesunden Zustand. Harn o.B. Blut-CO ₂ 48,8 Vol. %.
0,0452	+200	30,0	+50	20. II. 0 ^h p.m. 1929 Uranyl nitrat subkutan.
0,0223	+16	20,0	±	22. II. 10 ^h a.m. 1929 Versuch im vergifteten Zustand.
0,0163	+12	20,0	±	Harn: spez. Gew. 1023, Eiweiss 5 ‰. Nierenepithelien u. Zylinder zahlreich, rote Blutzellen spärlich gefunden.
				Blut-CO ₂ 45,2 Vol. %.
0,0115		4,0		Im gesunden Zustand. Harn o.B. Blut-CO ₂ 49,2 Vol. %.
0,0324	+182	6,0	+50	21. II. 0 ^h p.m. 1929 Uranyl nitrat subkutan.
0,0139	+21	4,0	±	23. II. 10 ^h a.m. 1929 Versuch. Harn: spez. Gew. 1021,
0,0120	+4	4,0	±	Eiweiss 2 ‰. Nierenepithelien und Zylinder zahlreich, rote Blutzellen spärlich. Blut-CO ₂ 45,8 Vol. %.
0,0152		21,0		Im gesunden Zustand. Harn o.B. Blut-CO ₂ 48,7 Vol. %.
0,0386	+154	30,0	+41	22. II. 0 ^h p.m. 1929 Uranyl nitrat subkutan.
0,0163	+72	21,4	+2	24. II. 10 ^h a.m. 1929 Versuch. Harn: spez. Gew. 1025,
0,0156	+3	21,4	+2	Eiweiss 3 ‰, rote Blutkörperchen spärlich, Nierenepithelien und Zylinder zahlreich. Blut-CO ₂ 46,5 Vol. %.

denen Methoden (doppelseitiger Nephrektomie, beiderseitiger Ureteranunterbindung, Cantharidin- und Uranvergiftung) an der renalen Funktion geschädigten Hunden Untersuchungen angestellt, wobei M. gastrocnemius in situ isoliert und durch nur eine Arterie sowie eine Vene mit der allgemeinen Zirkulation verbunden war. Aus den Versuchsergebnissen lässt sich Folgendes schliessen:

1. Im gesunden Muskel ist der Milchsäuregehalt des venösen Bluts, das aus dem Muskel fliesst, höher als der des arteriellen Bluts, das in den Muskel einströmt, hingegen ist der Blutzucker im venösen Blut niedriger als im arteriellen.

2. Bei durch elektrische Reizung des N. ischiadicus hervorgerufenen Kontraktionen dieses Muskels nimmt die Milchsäurebildung im Muskel infolge funktioneller Muskelaktivität in ausgesprochener Weise zu, zugleich vermehren sich auch der Sauerstoffverbrauch und Blutstrom des Muskel sowie der Zuckerschwund im Muskel. Dann nähert sich der Resynthesevorgang der Milchsäure 30 bis 60 Minuten nach dem Aufhören der Muskelkontraktionen seinem Ende. In dieser Zeit zeigen der zugenommene

Sauerstoffverbrauch, der vermehrte Blutstrom und der vertiefte Blutzuckerspiegel des Muskels Neigung, allmählich zu ihrem anfänglichen Wert zurückzukehren.

3. Am *M. gastrocnemius* des nephrektomierten Hundes mit ausgesprochen urämischen Erscheinungen zeigt die Milchsäure in dem den Muskel durchspülenden arteriellen sowie venösen Blut schon im Ruhezustand Vermehrung, aber ihre Differenz zwischen beiden Bluten ist weit niedriger als die im gesunden. Der Sauerstoffverbrauch vermehrt sich auch stärker als im gesunden. Der Blutzucker zeigt eine ganz geringe Differenz zwischen dem venösen und dem arteriellen Blut, oder sogar einen höheren Wert im venösen.

Bei Muskelaktivität ist die Milchsäure in dem den Muskel durchspülenden Blut ganz wenig vermehrt, ebenso ist die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs sowie Blutstroms unbedeutend. Der Zuckerschwund im Muskel ist auch ausgesprochen klein.

Aus Obigem geht hervor, dass in dem durch Nephrektomie hervorgerufenen urämischen Zustand die infolge der Muskelkontraktionen sich bildende Milchsäure nicht sofort in die Blutbahn, wie beim gesunden Muskel, gebracht, sondern eine Weile im Muskel zurückgehalten wird und dann erst ganz langsam in das Blut fließt. Auch der Resynthesevorgang der Milchsäure nach dem Aufhören der Muskelaktivität verzögert sich beträchtlich. Also erfahren im urämischen Muskelgewebe der Milchsäureumsatz und der intermediäre Gas- und Zuckeraustausch ganz eigentümliche Störungen.

4. Bei der durch Ureterenunterbindung hervorgerufenen Urämie treten die oben genannten Veränderungen sowohl bei Muskelruhe als auch nach Muskelaktivität ebenso wie im „nephrektomierten“ Muskel auf, nur dass ihr Veränderungsgrad nicht so bedeutend wie im „nephrektomierten“ ist.

5. Auch beim Cantharidinhunde verzögert sich das Auftreten der durch Muskelkontraktionen gebildeten Milchsäure in die Blutbahn, sie wird eine Weile im Muskel zurückgehalten. Ihre Resynthese ist auch mehr oder weniger verzögert. Die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs sowie des Blutstroms im Muskel infolge dessen funktioneller Aktivität ist kleiner als im gesunden Muskel. Auch am *M. gastrocnemius* des Uranhundes lässt sich Andeutung obiger Veränderungen erkennen, aber im grossen und ganzen weicht das Verhalten des Gas- und Stoffumsatzes in solchem Muskel von dem im gesunden nicht sehr weit ab. Nur beim Uranhunde zeigt sich die Milchsäurebildung in Muskelruhe leicht vermindert im Vergleich zu der beim gesunden.