Milchsäurestoffwechsel bei gestörter Schilddrüsenfunktion.

Erste Mitteilung.

Schwankungen des Blutmilchsäurespiegels bei Laktatinjektion.

Von

Katsutaka Kato.

(加藤克孝)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. T. Kato,
Tohoku-Reichsuniversität zu Sendai.)

Da die Schilddrüse offenbar den Kohlehydrat- und Gasstoffwechsel bedeutend beeinflusst, so kann man mit Recht erwarten, dass der Vorgang des Umsatzes der Milchsäure, die sich eine wichtige Zwischenstufe des Kohlehydratstoffwechsels darstellt und mit dem Energiewechsel bei der Arbeit innig zusammenhängt, durch die Funktionsstörung der Schilddrüse irgend einen Einfluss erfährt.

Bei den Basedowikern liegen Steigerung des Grundumsatzes, beschleunigte Blutzirkulation, Temperaturanstieg, rasche Ermüdbarkeit, Unmöglichkeit, die Muskelanstrengung zu ertragen, starkes Schwitzen usw. vor, und deshalb hat das Stoffwechselverhältnis schon in Ruhe viel Ähnlichkeit mit dem bei der Arbeit des normalen Organismus.

Früher haben in hiesiger Klinik Hayasaka und Inawashiro¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ bei rasch ermüdenden Beriberikranken und B-Avitaminösen, Kimura⁶⁾ bei experimentell nierengeschädigten Hunden und Saito⁷⁾ bei Anämischen nachgewiesen, dass der resynthetische Vorgang der durch Muskelarbeit gebildeten Milchsäure sowie des injizierten Laktats deutlich gestört ist. Deshalb ist es klinisch sowie experimentell sehr interessant und recht wichtig zu erforschen, auf welche Weise der Vorgang des Milchsäureumsatzes im Organismus durch die Funk-

1) R. Inawashiro u. Hayasaka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, 12, 1.

2) Hayasaka u. R. Inawashiro, Ibid., 1929, 14, 53.

3) Hayasaka, Ibid., 1929, 14, 85.

4) Hayasaka, Ibid., 1929, 14, 283.

5) Hayasaka, Ibid., 1930, 14, 487.

6) Kimura, Ibid., 1930, 15, 153.

7) Saito, Ibid., 1932, 19, 308 und 326.

tionsstörung der Schilddrüse, die den Arbeitsgaswechsel erheblich beeinflusst, verändert wird.

Von diesem Standpunkte aus wollte ich als Einleitung zu den Studien über den Stoffwechsel der durch Muskelaktivität gebildeten Milchsäure in erster Linie beobachten, wie sich der oxydative sowie resynthetische Vorgang der in den Organismus injizierten Milchsäure bei der gestörten Schilddrüsenfunktion verändert, und habe zu dem Zwecke an Kaninchen mit experimentell erzeugter Funktionsveränderung der Schilddrüse und klinisch an Basedowkranken den vorliegenden Versuch angestellt.

A. Experimente an Kaninchen.

Versuchsmethode.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Untersucht wurde der Milchsäurestoffwechsel nach Laktatinjektion sowohl bei gesteigerter als auch bei ausgefallener Schilddrüsenfunktion. Die gesteigerte Funktion, nämlich Hyperthyreoidismus, wurde durch Fütterung der Kaninchen mit Thyreoidium siccum (Parke-Davis) hervorgerufen. Nachdem man Kaninchen täglich etwa 0,2–0,4 g Thyreoidium unter Verhütung von Diarrhoe zwangsmässig 3–4 Wochen lang gefüttert und ihr Körpergewicht dadurch allmählich bis auf ungefähr zwei Drittel des ursprünglichen abgenommen hatte, wurde der Versuch ausgeführt. Bei dem Funktionsausfall, d. h. Athyreoidismus, wurde der Versuch an Kaninchen, die etwa 1 Monat nach vollständiger Thyreodektomie ausgesprochen thyreoprives Syndrom aufwiesen, angestellt.

Als injizierte Milchsäure gebrauchte ich Kahlbaumsches racemisches milchsaures Natrium. Da dieses Medikament sauer reagiert, muss es vor dem Gebrauch mit Natronlauge gut neutralisiert werden. Die Versuchstiere erhielten 2,5 ccm einer 15%igen Natriumlaktatlösung pro kg Körpergewicht so langsam in die Ohrvene, dass dies etwa $1\frac{1}{2}$ Minute in Anspruch nahm.

Bei den Hauptversuchen wurden die Kaninchen, die ich seit dem Abend vorher fasten liess, in Rückenlage auf einem elektrisch erwärmten Tierhalter, ebenso wie in meiner früheren Arbeit,⁸⁾ fixiert, und dann wurde ohne Narkose eine Kanüle in den zentralen Stumpf der A. femoralis gesteckt und abgeklemmt, um dadurch Blut zu entnehmen. In die Trachea wurde eine Y-förmige Kanüle eingebunden und mit dem Rothschen Respirationsapparat verbunden, um so den Sauerstoffverbrauch des Kaninchen zu bestimmen. Da der Einfluss der Fesselung und der Operation auf den Blutmilchsäurespiegel nach Adachi und Kasai⁹⁾ in 2 Stunden fast ganz verschwindet, so entnahm ich das Blut erst 2 Stunden nach der Operation und bekam so den Ruhewert. Weitere Blutentnahme erfolgte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach Beendigung der Laktatinjektion.

8) Kato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 16, 189.

9) Adachi u. Kasai, Ibid., 1932, 20, 191.

Die Blutmilchsäure wurde nach der von Inawashiro und Hayasaka¹⁰⁾ in hiesiger Klinik veränderten Anrep- und Cannanschen¹⁰⁾ Methode gemessen, die Blut-CO₂ nach Van Slykeschem Verfahren und zugleich auch der Sauerstoffverbrauch mittels des Rothschen Respirationsapparats. Jedesmal wurden 2 ccm Blut entnommen, wovon 1 ccm zur Bestimmung der Blutmilchsäure und das andere zu der der Blut-CO₂ diente.

I. Versuche an gesunden Kaninchen.

Vor den Versuchen an hyper- und athyreotischen Kaninchen wurden zur Kontrolle an 8 normalen Kaninchen die Veränderungen der Blutmilchsäure, der Blut-CO₂ und des Sauerstoffverbrauchs durch Injektion einer neutralen Natriumlaktatlösung untersucht (Tab. 1 und Fig. 1).

Die Blutmilchsäure betrug vor der Laktatinjektion in minimo 18,0, in maximo 23,8, also im Durchschnitt 20,7 mg/dl. 5 Minuten nach Laktatinjektion betrug sie 34,4–53,4, durchschnittlich 45,0 mg/dl, was im Vergleich mit der vor der Injektion eine durchschnittliche Erhöhung um 117 % bedeutet; 15 Minuten später 28,9–42,4, also im Durchschnitt 34,6 mg/dl; 30 Minuten nachher 18,6–26,4, durchschnittlich 22,7 mg/dl, ist also fast zum Anfangswert zurückgekehrt, und 60 Minuten später 12,2–22,5, im Durchschnitt 18,4 mg/dl, also ist sie gegenüber dem Anfangswert sogar etwas vermindert. Also nimmt der durch Laktatinjektion gesteigerte Blutmilchsäurespiegel im Verlauf der Zeit allmählich ab, kehrt nach 30 Minuten annähernd zu seinem ursprünglichen Wert zurück und sinkt nach 60 Minuten sogar etwas unter den Wert vor der Injektion. Mit anderen Worten, die durch Laktatinjektion vermehrte Milchsäure wird ungefähr in 30 Minuten vollkommen zu Glykogen synthetisiert oder oxydiert.

Die Blut-CO₂, die sich vor Laktatinjektion auf 38,9–57,8, im Durchschnitt auf 49,0 % belief, nahm 5 Minuten nach der Injektion bis auf 42,6–64,6, also durchschnittlich auf 54,2 % zu, ergab 15 Minuten später 40,7–63,6, durchschnittlich 52,2 %; 30 Minuten danach 39,8–63,6, durchschnittlich 51,3 %, und 60 Minuten später 39,8–63,6, im Durchschnitt 50,0 %, so dass sich die Blut-CO₂ durch Laktatinjektion etwas erhöhte, aber, allmählich wieder abnehmend, in 60 Minuten zur Norm zurückkehrte. Daraus lässt sich erkennen, dass die Blut-CO₂ zunimmt, indem sich das bei der Resynthese des injizierten Natriumlaktats zu Glykogen gespaltete Natrium mit der durch Oxydation entstandenen Kohlensäure verbindet.

Der Sauerstoffverbrauch pro Minute und kg Körpergewicht, der vor Laktatinjektion 7,94–12,23, durchschnittlich 9,16 ccm ausmachte,

10) Anrep u. Cannan, Journ. Physiol., 1923, 58, 244.

Tabelle 1.
Versuche an normalen Kaninchen.

Nr.	Geschlecht u. Körperge- wicht (g)	Zeit der Blutentnahme (Min.)	O ₂ -Verbrauch pro Min.			Blut-CO ₂		Milchsäure	
			ccm	pro kg ccm	Diff. in %	%	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
1	♀ 2040	Vor d. Inj.	24,95	12,23		47,7		20,6	
		5' nach d. Inj.	38,39	18,82	+53,9	53,2	+11,5	48,9	+137
		15' " " "	30,71	15,05	+23,1	48,6	+1,9	42,4	+106
		30' " " "	30,71	15,05	+23,1	48,6	+1,9	26,0	+26
		60' " " "	26,87	13,17	+7,7	47,7	0	19,6	-5
2	♀ 2170	Vor d. Inj.	17,22	7,94		51,1		20,1	
		5' nach d. Inj.	24,87	11,46	+44,3	55,6	+8,8	53,4	+166
		15' " " "	21,04	9,70	+22,2	53,6	+4,9	28,5	+42
		30' " " "	21,04	9,70	+22,2	52,9	+3,5	22,2	+10
		60' " " "	17,22	7,94	0	51,1	0	18,0	-10
3	♀ 1930	Vor d. Inj.	17,29	8,96		54,3		23,8	
		5' nach d. Inj.	26,89	13,93	+55,5	57,0	+5,0	47,6	+100
		15' " " "	25,13	13,02	+45,3	57,0	+5,0	33,4	+40
		30' " " "	24,97	12,94	+44,4	53,3	-1,8	26,4	+11
		60' " " "	23,05	11,94	+33,3	51,5	-5,2	21,2	-11
4	♂ 2070	Vor d. Inj.	17,06	8,24		39,6		21,9	
		5' nach d. Inj.	28,44	13,74	+66,7	48,6	+22,7	42,4	+94
		15' " " "	24,65	11,91	+44,5	48,6	+22,7	38,6	+76
		30' " " "	20,86	10,08	+22,3	46,8	+18,2	25,7	+17
		60' " " "	20,86	10,08	+22,3	45,0	+13,6	20,7	-5
5	♂ 1800	Vor d. Inj.	18,98	10,54		52,6		23,1	
		5' nach d. Inj.	24,68	13,71	+30,1	56,2	+6,8	45,0	+95
		15' " " "	20,88	11,60	+10,1	55,3	+5,1	34,1	+48
		30' " " "	18,98	10,54	0	55,3	+5,1	22,5	-3
		60' " " "	18,98	10,54	0	51,4	-2,3	22,5	-3
6	♂ 2340	Vor d. Inj.	19,38	8,28		50,0		18,3	
		5' nach d. Inj.	32,95	14,08	+70,0	55,6	+11,2	43,1	+136
		15' " " "	25,19	10,76	+30,0	50,0	0	32,8	+79
		30' " " "	25,19	10,76	+30,0	50,0	0	19,9	+9
		60' " " "	23,26	9,94	+20,0	50,0	0	12,2	-33
7	♀ 2170	Vor d. Inj.	19,23	8,86		38,9		19,9	
		5' nach d. Inj.	26,92	12,41	+40,1	42,6	+9,5	45,0	+126
		15' " " "	23,08	10,64	+20,1	40,7	+4,6	36,0	+81
		30' " " "	21,15	9,75	+10,0	39,8	+2,3	18,6	-7
		60' " " "	19,23	8,86	0	39,8	+2,3	14,8	-26
8	♀ 2200	Vor d. Inj.	18,04	8,20		57,8		18,0	
		5' nach d. Inj.	26,05	11,84	+44,4	64,6	+11,8	34,4	+91
		15' " " "	24,05	10,93	+33,3	63,6	+10,0	30,9	+72
		30' " " "	20,04	9,11	+11,1	63,6	+10,0	20,4	+13
		60' " " "	20,04	9,11	+11,1	63,6	+10,0	18,0	0
Durchschnitt		Vor d. Inj.		9,16		49,0		20,7	
		5' nach d. Inj.		13,75	+50,1	54,2	+10,6	45,0	+117
		15' " " "		11,70	+27,7	52,2	+6,5	34,6	+67
		30' " " "		10,99	+20,0	51,3	+4,7	22,7	+10
		60' " " "		10,20	+11,4	50,0	+2,0	18,4	-11

Fig. 1. Durchschnittliche Veränderungen der Blutmilchsäure, des O₂-Verbrauchs und der Blut-CO₂ nach Laktatinjektion (Pfeil) bei gesunden Kaninchen.

nahm 5 Minuten nach der Injektion bis auf 11,46–18,82, also im Durchschnitt auf 13,75 ccm zu, eine Vermehrung gegenüber dem vor der Injektion um etwa 50%; 15 Minuten nachher ergab er 9,70–15,05, durchschnittlich 11,70 ccm; 30 Minuten danach 9,11–15,17, im Durchschnitt 10,99 ccm, und 60 Minuten später 7,94–13,17, durchschnittlich 10,20 ccm, also im Vergleich mit dem ursprünglichen Wert noch etwas Steigerung, so dass sich der Sauerstoffverbrauch durch Laktatinjektion zunächst vermehrte,

aber allmählich sank und sich 60 Minuten nachher fast wieder dem Anfangswerte näherte. Dieser vermehrte Sauerstoffverbrauch zeigt klar, dass die injizierte Milchsäure zu einem Teil oxydiert wird, durch dessen Energie dann ihr anderer Teil zu Glykogen synthetisiert wird, wie schon Meyerhof¹¹⁾ bemerkt hat.

Die oben erwähnten Veränderungen der Blutmilchsäure, der Blut-CO₂ und des Sauerstoffverbrauchs nach Laktatinjektion stimmen mit dem Ergebnis des Kontrollversuchs gut überein, den Hayasaka¹²⁾ in hiesiger Klinik neuerdings bei der Untersuchung des Milchsäureumsatzes an epinephrektomierten Kaninchen gleichzeitig an gesunden Kaninchen angestellt hat.

II. Versuche an hyperthyreotischen Kaninchen.

An 7 durch Thyreoidinfütterung hyperthyreotisch gemachten Kaninchen wurde der Vorgang der Milchsäureresynthese nach Laktatinjektion ermittelt, was folgendes ergab (Tab. 2 und Fig. 2):

11) Meyerhof, Pflügers Arch., 1920, 185, 11.

12) Hayasaka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1929, 14, 359.

Tabelle 2.

Versuche an hyperthyreotischen Kaninchen.

Nr.	Geschlecht u. Körpergewicht (g)	Zeit der Blutentnahme (Min.)	O ₂ -Verbrauch pro Min.			Blut-CO ₂		Milchsäure	
			ccm	pro kg ccm	Diff. in %	%	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
1	♀	Vor d. Inj.	25,84	14,52		40,4		20,6	
	Vord.Thyreoidin-	5' nach d. Inj.	27,83	15,63	+ 7,6	47,5	+17,6	43,1	+109
	fütterung 2500.	15' " " "	27,83	15,63	+ 7,6	47,5	+17,6	40,5	+ 97
	Nach 23 tägiger	30' " " "	27,83	15,63	+ 7,6	45,6	+12,9	25,7	+ 25
	Fütterung 1780	60' " " "	25,84	14,52	0	41,8	+ 3,5	19,9	- 3
2	♀	Vor d. Inj.	31,38	15,93		39,4		17,4	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	35,30	17,92	+12,5	41,3	+ 4,8	33,4	+ 92
	3110.	15' " " "	31,38	15,93	0	39,4	0	27,0	+ 55
	Nach 19 tägiger	30' " " "	31,38	15,93	0	39,4	0	23,8	+ 37
	Fütterung 1970.	60' " " "	31,38	15,93	0	39,4	0	19,6	+ 13
3	♀	Vor d. Inj.	19,76	11,83		35,8		18,0	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	25,69	15,38	+30,0	37,7	+ 5,3	36,0	+100
	3150.	15' " " "	23,71	14,20	+20,0	36,7	+ 2,5	27,6	+ 53
	Nach 27 tägiger	30' " " "	21,74	13,02	+10,1	36,7	+ 2,5	25,6	+ 42
	Fütterung 1670.	60' " " "	20,55	12,31	+ 4,1	35,8	0	18,0	0
4	♀	Vor d. Inj.	27,51	14,63		45,0		18,6	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	35,37	18,81	+28,6	48,8	+ 8,4	34,1	+ 83
	2500.	15' " " "	33,41	17,77	+21,5	47,0	+ 4,4	27,6	+ 48
	Nach 32 tägiger	30' " " "	31,44	16,72	+14,3	46,0	+ 2,2	27,0	+ 45
	Fütterung 1880.	60' " " "	30,65	16,30	+11,4	40,4	-10,2	27,0	+ 45
5	♀	Vor d. Inj.	26,12	14,27		40,2		18,7	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	31,05	16,97	+18,9	43,8	+ 9,0	36,7	+ 96
	2830.	15' " " "	29,08	15,89	+11,4	42,7	+ 6,2	30,7	+ 64
	Nach 25 tägiger	30' " " "	28,10	15,36	+ 7,6	41,9	+ 4,2	25,5	+ 36
	Fütterung 1830.	60' " " "	27,11	14,81	+ 3,8	40,2	0	21,1	+ 13
6	♂	Vor d. Inj.	17,54	14,93		41,1		17,4	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	29,24	24,89	+66,7	45,8	+11,4	28,9	+ 66
	2020.	15' " " "	23,39	19,91	+33,4	44,8	+ 9,0	27,0	+ 55
	Nach 23 tägiger	30' " " "	23,39	19,91	+33,4	44,0	+ 7,1	24,4	+ 40
	Fütterung 1175.	60' " " "	21,44	18,25	+22,2	42,3	+ 2,9	21,9	+ 26
7	♂	Vor d. Inj.	27,16	16,12		37,1		20,6	
	Vor d. Fütterung	5' nach d. Inj.	34,92	20,72	+28,5	38,9	+ 4,9	40,5	+ 97
	2850.	15' " " "	31,04	18,42	+14,3	37,1	0	25,7	+ 25
	Nach 26 tägiger	30' " " "	29,10	17,27	+ 7,1	37,1	0	23,1	+ 12
	Fütterung 1685.	60' " " "	27,16	16,12	0	37,1	0	21,9	+ 6
Durchschnitt		Vor d. Inj.		14,60		39,9		18,8	
		5' nach d. Inj.		18,62	+27,5	43,4	+ 8,8	36,1	+ 92
		15' " " "		16,82	+15,2	42,2	+ 5,8	29,4	+ 56
		30' " " "		16,27	+11,4	41,5	+ 4,0	25,0	+ 33
		60' " " "		15,46	+ 5,9	39,6	- 0,8	21,3	+ 13

Der Blutmilchsäuregehalt bei hyperthyreotischen Kaninchen betrug vor Laktatinjektion 17,4–20,6, im Durchschnitt 18,8 mg/dl, also im Vergleich mit dem bei gesunden Kaninchen kein bedeutender Unterschied.

Hinsichtlich des Blutmilchsäurespiegels bei Hyperthyreoidismus wies Ryu¹³⁾ nach, dass die Milchsäure des Kaninchenbluts bei langsamer Gabe je einer kleinen Dose von Schilddrüsenpräparat zunahm, während sie bei der durch Darreichung einer relativ grossen Dose akut hervorgerufenen Vergiftung abnahm. Tanaka¹⁴⁾ beobachtete bei hyperthyreotischen Kaninchen erhöhten Blutmilchsäurespiegel, und T. Inawashiro¹⁵⁾ in hiesiger Klinik kam auch zum gleichen Ergebnis. Aber nach meinem Ergebnis zeigte die Blutmilchsäure gegenüber der bei normalen Kaninchen nichts Besonderes.

5 Minuten nach Laktatinjektion betrug der Blutmilchsäuregehalt 28,9–43,1, im Durchschnitt 36,1 mg/dl, erhöhte sich also durchschnittlich um 92% gegenüber dem vor der Injektion, dies zeigt einen geringeren Zunahmesatz als bei gesunden Kaninchen; 15 Minuten danach betrug er 25,7–40,5, durchschnittlich 29,4 mg/dl; 30 Minuten später 23,1–27,0, im Durchschnitt 25,1 mg/dl, also im Vergleich mit dem vor der Injektion noch ziemlich erhöht, und 60 Minuten nachher 18,0–27,0, durchschnittlich 21,3 mg/dl, also noch nicht ganz zur Norm zurückgekehrt, während bei gesunden Kaninchen in dieser Zeit schon vollkommene Rückkehr erfolgt ist.

Also ist bei Hyperthyreoidismus die Blutmilchsäure, die sich in Ruhe kaum von der bei gesunden unterscheidet, nach Laktatinjektion im allgemeinen etwas weniger vermehrt als in der Norm. Dies beruht wohl, wie unten noch genauer besprochen werden wird, darauf,

Fig. 2. Durchschnittliche Veränderungen der Blutmilchsäure, des O₂-Verbrauchs und der Blut-CO₂ nach Laktatinjektion (Pfeil) bei hyperthyreotischen Kaninchen.

13) Ryu, Naibunpiguaku Zasshi, 1925, 1, 203.

14) Tanaka, Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1929, 5, 901.

15) T. Inawashiro, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 20, 553.

dass bei Hyperthyreoidismus die Durchlässigkeit der Kapillarwände infolge mässiger Azidose gesteigert und dadurch das zugeführte Laktat schnell aus der Blutbahn in die Gewebe befördert wird und in relativ kurzer Zeit aus der Blutbahn entweicht. Aber die weitere Erholung des gesteigerten Blutmilchsäurespiegels erfolgt so langsam, dass er nicht nur nach 30 Minuten, sondern auch nach 60 Minuten gegenüber dem vor der Injektion noch erhöht ist, was auf verzögerte Resynthese des injizierten Laktats hinweist.

Die Blut- CO_2 bei hyperthyreotischen Kaninchen belief sich vor Laktatinjektion auf 35,8–45,0, im Durchschnitt auf 39,9%, zeigte also etwas niedrigeren Wert als bei gesunden Kaninchen, was auf leichte Azidose hinweist. 5 Minuten nach der Injektion vermehrte sie sich auf 37,7–48,8, durchschnittlich auf 43,4%, ein etwas kleinerer Zunahmesatz als bei gesunden Kaninchen; 15 Minuten nachher ergab sie 36,7–47,5, im Durchschnitt 42,2%; 30 Minuten später 36,7–46,0, durchschnittlich 41,5%, und 60 Minuten nachher 35,8–42,3, also im Durchschnitt 39,6%, so dass sie völlig zum Anfangswert zurückgekehrt ist. Also hat die Blut- CO_2 bei hyperthyreotischen Kaninchen im allgemeinen einen niedrigeren Wert als bei gesunden, was auf leichte Azidose hindeutet.

Bezüglich der Alkalireserve bei Basedowikern behaupteten Sköld,¹⁶⁾ Schneider¹⁷⁾ und Coelho,¹⁸⁾ dass sie gegenüber gesunden Menschen unverändert sei, und König¹⁹⁾ weist auch darauf hin, dass einem gesunden Menschen gegenüber der Basedowkranke nach der gleichen Arbeit eine tiefere und länger dauernde Senkung der Alkalireserve aufweist, während sich in Ruhe keinerlei Besonderheiten zeigen. Aber mehrere Autoren, z. B. Traube,²⁰⁾ Kuriyama,²¹⁾ Lueders,²²⁾ Wodon-Rousseau,²³⁾ Iizuka,²⁴⁾ Kuniyuki,²⁵⁾ Terada,²⁶⁾ Walinski und Herzfeld,²⁷⁾ Trinchera,²⁸⁾ Ichikawa,²⁹⁾ Parhon, Cahane und Orenstein³⁰⁾ und Cantilo³¹⁾ u. a. haben tierexperimentell oder klinisch festgestellt, dass bei Hyperthyreoidismus sowie bei Basedowikern Azidose eintritt, was mit meinem Ergebnis ganz im Einklang steht.

16) Sköld, Arch. kl. Chirurg., 1928, 151, 600.

17) Schneider, Dtsch. Ztschr. f. Chirurg., 1928, 211, 1.

18) Coelho, Cpt. rend. Soc. Biol., 1931, 106, 559.

19) König, Arch. kl. Chirurg., 1931, 164, 213.

20) Traube, zit. nach Onodera, Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1918, 6, 316.

21) Kuriyama, Journ. Biol. Chem., 1918, 33, 215.

22) Lueders, Arch. Int. Med., 1919, 24, 432.

23) Wodon-Rousseau, Cpt. rend. Soc. Biol., 1924, 91, 1450.

24) Iizuka, Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1923, 10, 1043.

25) Kuniyuki, Chūgai Iji Shimpō, 1925, Nr. 1074, S. 65.

26) Terada, Naibunpigaku Zasshi, 1925, 1, 810.

27) Walinski u. Herzfeld, Münch. med. Wochenschr., 1926, 2153.

28) Trinchera, Zentralorgan f. d. ges. Chirurg., 1929, 46, 556.

29) Ichikawa, Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1929, 5, 1.

30) Parhon, Cahane u. Orenstein, Cpt. rend. Soc. Biol., 1929, 101, 231.

31) Cantilo, Presse méd., 1930, 722.

Der Sauerstoffverbrauch pro Minute und kg Körpergewicht betrug vor Laktatinjektion 11,83–16,12, also durchschnittlich 14,60 ccm, so dass er gegenüber dem bei gesunden Kaninchen bedeutende Zunahme zeigte. 5 Minuten nach Injektion nahmer bis auf 15,38–24,89, also im Durchschnitt auf 18,62 ccm zu, wies also einen Zunahmesatz von 27,5% im Mittelwert auf; 15 Minuten nachher 14,20–19,91, im Durchschnitt 16,82 ccm; 30 Minuten später 13,02–19,91, durchschnittlich 16,27 ccm, und 60 Minuten danach 12,31–18,25, also im Durchschnitt 15,46 ccm, so dass er sich allmählich dem ursprünglichen Wert näherte.

Also ist die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs durch Laktatinjektion, die von der Oxydation der eingespritzten Milchsäure herrührt, im Vergleich mit der bei gesunden Kaninchen im Prozentsatz im allgemeinen etwas niedriger. Höchstwahrscheinlich beruht dies, wie später noch genauer besprochen werden wird, darauf, dass bei Hyperthyreoidismus der Kreislauf bereits in Ruhe Erhebliches beansprucht und nach Laktatinjektion eine weitere Steigerung nicht mehr zu erreichen ist, um dem Ort des Bedarfs genügend Sauerstoff zuzuführen, oder aber die Muskelzelle selbst in ihrer oxydativen Fähigkeit eine weitere Steigerung über die Variationsbreite der zellulären Funktion hinaus versagt, obwohl an sich genügend Sauerstoff vorhanden ist.

III. Versuche an athyreotischen Kaninchen.

An 7 Fällen von Kaninchen, 3–5 Wochen nach vollständiger Thyreoidektomie, wurden die Veränderungen der Blutmilchsäure, der Blut-CO₂ und des Sauerstoffverbrauchs durch Laktatinjektion beobachtet, die aus Tab. 3 und Fig. 3 ersichtlich sind.

Tabelle 3.

Versuche an athyreotischen Kaninchen.

Nr.	Geschlecht u. Körpergewicht (g)	Zeit der Blutentnahme (Min.)	O ₂ -Verbrauch pro Min.			Blut-CO ₂		Milchsäure	
			ccm	pro kg ccm	Diff. in %	%	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
1	♂	Vor d. Inj.	10,92	6,42		56,4		19,9	
	Vor d. Thyreoidektomie 1600.	5' nach d. Inj.	17,77	10,45	+ 62,8	56,4	0	70,1	+252
	23 Tage nach d.	15' " " "	15,80	9,29	+ 44,7	62,0	+ 9,9	59,8	+201
	Thyreoidektomie	30' " " "	13,77	8,10	+ 26,2	58,3	+ 3,4	47,6	+139
	1700.	60' " " "	11,80	6,94	+ 8,1	56,4	+ 0	42,6	+114

Nr.	Geschlecht u. Körpergewicht (g)	Zeit der Blutentnahme (Min.)	O ₂ -Verbrauch pro Min.			Blut-CO ₂		Milchsäure	
			ccm	pro kg ccm	Diff. in %	%	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
2	♀ Vor d. Thyreoi- dektomie 1930. 21 Tage nach d. Thyreoidektomie 2240.	Vor d. Inj.	14,69	6,56		63,2		16,1	
		5' nach d. Inj.	19,59	8,75	+ 33,4	53,9	-14,7	72,6	+351
		15' " " "	17,63	7,87	+ 20,0	58,6	- 7,3	64,3	+299
		30' " " "	17,63	7,87	+ 20,0	58,6	- 7,3	50,5	+214
		60' " " "	15,67	7,00	+ 6,7	63,2	0	36,0	+124
3	♀ Vor d. Thyreoi- dektomie 2060. 30 Tage nach d. Thyreoidektomie 2100.	Vor d. Inj.	19,90	9,48		52,3		15,8	
		5' nach d. Inj.	21,89	10,42	+ 9,9	58,0	+10,9	70,7	+347
		15' " " "	19,90	9,48	0	56,1	+ 7,3	53,0	+235
		30' " " "	19,90	9,48	0	54,2	+ 3,6	36,0	+128
		60' " " "	19,90	9,48	0	52,3	0	28,0	+ 77
4	♂ Vor d. Thyreoi- dektomie 2000. 26 Tage nach d. Thyreoidektomie 2080.	Vor d. Inj.	11,86	5,70		56,6		10,0	
		5' nach d. Inj.	27,66	13,30	+133,3	63,1	+11,5	56,9	+469
		15' " " "	23,71	11,40	+100,0	60,4	+ 6,7	44,0	+340
		30' " " "	21,74	10,45	+ 83,3	60,4	+ 6,7	31,8	+218
		60' " " "	19,76	9,50	+ 66,7	60,4	+ 6,7	20,3	+103
5	♀ Vor d. Thyreoi- dektomie 1930. 33 Tage nach d. Thyreoidektomie 2300.	Vor d. Inj.	13,46	5,85		72,2		14,1	
		5' nach d. Inj.	19,23	8,36	+ 42,9	75,9	+ 5,1	64,1	+355
		15' " " "	19,23	8,36	+ 42,9	72,2	0	57,5	+308
		30' " " "	19,23	8,36	+ 42,9	71,3	- 1,3	45,0	+219
		60' " " "	17,31	7,53	+ 28,1	70,4	- 2,5	29,9	+112
6	♀ Vor d. Thyreoi- dektomie 2060. 36 Tage nach d. Thyreoidektomie 2060.	Vor d. Inj.	13,66	6,63		60,9		13,5	
		5' nach d. Inj.	19,51	9,47	+ 42,8	64,7	+ 6,2	57,5	+326
		15' " " "	16,19	7,86	+ 18,6	62,8	+ 3,1	48,2	+257
		30' " " "	15,61	7,58	+ 14,3	64,7	+ 6,2	39,5	+193
		60' " " "	15,61	7,58	+ 14,3	65,6	+ 7,7	35,7	+164
7	♂ Vor d. Thyreoi- dektomie 2000. 32 Tage nach d. Thyreoidektomie 2000.	Vor d. Inj.	13,61	6,81		57,4		12,5	
		5' nach d. Inj.	13,61	6,81	0	69,4	+20,9	44,4	+255
		15' " " "	13,61	6,81	0	65,7	+14,5	34,7	+178
		30' " " "	17,42	8,71	+ 27,9	62,9	+ 9,6	29,6	+137
		60' " " "	13,61	6,81	0	60,1	+ 4,7	21,9	+ 75
Durchschnitt		Vor d. Inj.		6,78		59,9		14,6	
		5' nach d. Inj.		9,65	+ 42,3	63,1	+ 5,3	62,3	+327
		15' " " "		8,72	+ 28,6	62,5	+ 4,3	51,6	+253
		30' " " "		8,65	+ 27,6	61,5	+ 2,7	40,0	+174
		60' " " "		7,83	+ 15,5	61,2	+ 2,2	30,6	+110

Die Blutmilchsäure bei athyreotischen Kaninchen betrug vor Laktatinjektion 10,0–19,9, im Durchschnitt 14,6 mg/dl, also gegenüber dem bei gesunden Kaninchen keine bedeutende Veränderung, wenn auch geringe Abnahme.

Fig. 3. Durchschnittliche Veränderungen der Blutmilchsäure, des O₂-Verbrauchs und der Blut-CO₂ nach Laktatinjektion (Pfeil) bei athyreotischen Kaninchen.

tion im Mittelwert eine Erhöhung um 327%; 15 Minuten nachher ergab er 34,4–64,3, durchschnittlich 51,6 mg/dl; 30 Minuten später 29,6–50,5, durchschnittlich 40,0 mg/dl, und 60 Minuten danach 20,3–42,6, im Durchschnitt 30,6 mg/dl, so dass er noch weit höher als der Ruwert war und im Mittel um 110% zugenommen hatte. Also nimmt der Blutmilchsäurespiegel bei Athyreoidismus, der vor Laktatinjektion etwas niedriger als bei Normalfällen ist, durch Laktatinjektion auffallend zu und steigt gegenüber dem bei normalen sowie hyperthyreotischen Kaninchen erheblich, um sich dann nach und nach zu vermindern; aber die Rückkehr des erhöhten Blutmilchsäurespiegels zu Norm erfolgt so langsam, dass er nach 60 Minuten noch viel höher als der anfängliche Wert ist. Hieraus erhellt, dass die Milchsäureresynthese durch Ausfall der Schilddrüsenfunktion bedeutend verzögert ist.

Die Blut-CO₂ belief sich vor Laktatinjektion auf 52,3–72,2, durchschnittlich auf 59,9%, war also im Vergleich mit dem Normalwerte deutlich erhöht. Dies bedeutet, dass bei athyreotischen Kaninchen das Säurebasengleichgewicht ein wenig nach alkalotischer Seite neigte, was schon Togawa,³²⁾ Terada²⁶⁾ und Kuniyuki²⁵⁾ beobachteten. 5

Bei Athyreoidismus blieb der Blutmilchsäurespiegel nach Ryu,¹³⁾ Tanaka¹⁴⁾ und Adam und Foester³²⁾ im Rahmen der Normalwerte oder war ein wenig vermindert, womit auch mein Ergebnis im Einklang steht. Der Versuch von T. Inawashiro¹⁵⁾ in hiesiger Klinik kam zum gleichen Ergebnis.

Der Blutmilchsäurespiegel nahm nach Laktatinjektion deutlich zu und betrug nach 5 Minuten 44,4–72,6, im Durchschnitt 62,3 mg/dl, im Vergleich mit dem bei gesunden sowie hyperthyreotischen Kaninchen erhebliche Steigerung und auch gegenüber dem vor der Injektion

32) Adam u. Foester, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1928, 25, 310.

33) Togawa, Taiwan Igakkai Zasshi, 1921, 20, 610.

Minuten nach der Injektion stieg die Blut-CO₂ auf 53,9–75,9, im Durchschnitt auf 63,1%, also gegenüber der vor der Injektion um 5% im Mittelwert, aber dieser Zunahmesatz war im Vergleich mit dem bei Normalfällen etwas niedriger. Nach 15 Minuten ergab sie 56,1–72,2, also durchschnittlich 62,5%; 30 Minuten später 54,2–71,3, also im Durchschnitt 61,5%, und 60 Minuten danach 52,3–70,4, durchschnittlich 61,2%, fast dem Anfangswerte angenähert. Also ist die Blut-CO₂ bei athyreotischen Kaninchen im Vergleich mit der bei normalen erhöht, aber ihr Zunahmesatz nach Laktatinjektion ist bei diesen niedriger; dies bedeutet, dass durch die Verzögerung der Milchsäureresynthese bei Athyreoidismus das bei der Resynthese gespaltete Natrium sowie die durch Oxydation entstandene Kohlensäure nur geringer sind, infolgedessen auch nur eine kleinere Menge gebundener Kohlensäure gebildet wird.

Der Sauerstoffverbrauch pro Minute und kg Körpergewicht bei athyreotischen Kaninchen belief sich vor Laktatinjektion auf 5,70–9,48, im Durchschnitt auf 6,78 ccm, war also gegenüber dem bei normalen erheblich gesunken, was schon allbekannt und eins der wichtigsten Zeichen des Athyreoidismus ist. 5 Minuten nach der Injektion betrug er 6,85–13,30, also im Durchschnitt 9,65 ccm, so dass er gegenüber dem vor der Injektion um 42,3% zugenommen hatte, was im Vergleich mit dem bei Normalfällen keinen auffallenden Unterschied zeigte. 15 Minuten nachher ergab er 6,81–11,40, durchschnittlich 8,72 ccm; 30 Minuten später 7,58–10,45, im Durchschnitt 8,65 ccm, und 60 Minuten danach 6,81–9,50, durchschnittlich 7,83 ccm, er ist also noch nicht zum anfänglichen Werte zurückgekehrt. Hieraus lässt sich erkennen, dass bei Athyreoidismus der Sauerstoffverbrauch erheblich vermindert ist, aber sein Zunahmesatz nach Laktatinjektion im Vergleich mit dem bei Normalfällen keinerlei Unterschied zeigt, obwohl sein absoluter Wert im allgemeinen klein ist.

B. Experimente an Menschen.

Dass der Milchsäureumsatz bei Kaninchen mit gestörter Schilddrüsenfunktion bedeutend gestört wird, davon war schon die Rede. Nun beobachtete ich weiter den Vorgang der Milchsäureresynthese nach Laktatinjektion klinisch bei Kranken mit gestörter Schilddrüsenfunktion, nämlich bei Basedowikern, ebenso wie bei Kaninchen.

Über den Milchsäureumsatz bei Basedowikern liegen schon Untersuchungen von mehreren Autoren vor. Dresel, Goldner und Himmelweit,³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾

34) Dresel, Goldner u. Himmelweit, Dtsch. med. Wochenschr., 1929, 259.

35) Dresel u. Himmelweit, Kl. Wochenschr., 1929, 294.

36) Dresel u. Himmelweit, Ztschr. f. kl. Med., 1930, 112, 528.

Bier,³⁷⁾ Mitani und Okazaki,³⁸⁾ König³⁹⁾ und Mohos und Scholtz⁴⁰⁾ haben festgestellt, dass der Blutmilchsäurespiegel durch Muskulararbeit höher anstieg und viel langsamer zum Anfangswert zurückkehrte als beim stoffwechselgesunden Menschen; aber hinsichtlich der Veränderungen des Blutmilchsäurespiegels bei Basedowkranken durch Laktatinjektion sind die Ansichten geteilt, denn König³⁹⁾ behauptete, dass der intermediäre Stoffwechsel der Milchsäure nach Laktatinjektion ebenso wie nach Muskulararbeit gestört würde, dagegen beobachteten Mohos und Scholtz⁴⁰⁾ keinerlei Besonderheiten gegenüber gesunden Menschen. Über den Milchsäureumsatz bei Hypothyreotischen, nämlich bei Myxödemkranken, gibt es bisher noch keine Angaben, deshalb wollte ich daran untersuchen, hatte aber leider zur Zeit keinen solchen Kranken.

Versuchsmethode:—Die untersuchten Kranken, die alle in hiesiger Klinik aufgenommene Basedowiker ohne Komplikation waren, wurden morgens nüchtern aus Krankenstube in den Untersuchungsraum gebracht und blieben, unter möglichster Vermeidung von Muskeltätigkeit, auf dem Bett in bequemer Rückenlage mindestens eine Stunde lang liegen. Dann erst wurde der Kubitalvene ohne die geringste Stauung eine Blutprobe mit einer Spritznadel entnommen, wodurch man den Milchsäureruhewert bekam. Darauf wurden 20 ccm der oben erwähnten, mit physiologischer Kochsalzlösung bis auf 50 ccm verdünnten 15%igen Natriumlaktatlösung langsam in die Kubitalvene infundiert und 5, 15 und 30 Minuten danach der Blutmilchsäuregehalt bestimmt.

I. Kontrollversuche.

Zur Kontrolle wurde vor den Versuchen an Basedowikern die Veränderung des Blutmilchsäurespiegels nach Laktatinjektion an beinahe Gesunden oder Kranken ohne Funktionsstörung der Schilddrüse ermittelt, was folgendes ergab (Tab. 4):

Der Blutmilchsäurewert betrug vor Laktatinjektion 9,6–13,8, also im Durchschnitt 11,9 mg/dl, ergab aber 5 Minuten nach der Injektion 13,5–19,9, durchschnittlich 15,8 mg/dl, nahm also im Vergleich mit dem vor der Injektion um 33 % zu; 15 Minuten nachher war er 9,6–13,5, im Durchschnitt 12,0 mg/dl, kehrte also zum Anfangswert zurück, und 30 Minuten später 9,6–12,9, also durchschnittlich 11,1 mg/dl; er zeigte also gegenüber dem ursprünglichen Wert keine besondere Veränderung, oder sank sogar ein wenig unter den Ruhewert.

Also wird der Blutmilchsäurespiegel bei Individuen mit normalen Schilddrüsenfunktion durch Injektion von 3 g neutralen Natriumlaktats erhöht, kehrt aber 15 Minuten nach der Injektion vollkommen zur Norm zurück, was mit den Ergebnissen der an gesunden Menschen angestellten Kontrollversuche gut übereinstimmt, die in hiesiger Klinik

37) Bier, Kl. Wochenschr., 1929, 1306.

38) Mitani u. Okazaki, Okayama Igakkai Zasshi, 1930, 42, 743.

39) König, Arch. f. kl. Chirurg., 1929, 156, 1; Kl. Wochenschr., 1929, 634.

40) Mohos u. Scholtz, Dtsch. Arch. kl. Med., 1931, 171, 397.

Tabelle 4.
Kontrollversuche.

Nr.	Name	Geschlecht	Diagnose	Blutmilchsäure (mg/dl)			
				Vor. d. Inj.	Nach der Injektion (Min.)		
					5	15	30
1	O.C.	m.	Magenkatarrh	9,6	15,4 (+60%)	9,6 (± 0)	9,6 (± 0)
2	K.S.	m.	Wirbelkaries	13,5	16,0 (+19%)	13,5 (± 0)	12,9 (-4%)
3	F.K.	m.	Neurasthenie	10,3	14,3 (+39%)	11,1 (+8%)	10,3 (± 0)
4	S.N.	m.	"	13,8	19,9 (+44%)	13,4 (-3%)	12,1 (-14%)
5	S.K.	m.	Dementia paralytica	12,2	13,5 (+11%)	12,2 (± 0)	10,3 (-16%)
6	O.K.	m.	Spitzeninfiltration	11,6	15,7 (+35%)	11,6 (± 0)	11,3 (-3%)
7	S.K.	m.	Neurasthenie	11,9	15,2 (+28%)	12,3 (+3%)	11,6 (-3%)
8	K.N.	m.	"	12,1	17,1 (+41%)	12,3 (+2%)	11,2 (-7%)
9	S.S.	m.	"	13,0	16,7 (+28%)	12,8 (-2%)	11,2 (-14%)
10	S.O.	m.	Magenkatarrh	10,9	14,5 (+33%)	10,9 (± 0)	10,0 (-8%)
Durchschnitt				11,9	15,8 (+33%)	12,0 (+1%)	11,1 (-7%)

Hayasaka⁴⁾ bei der Untersuchung des Milchsäureumsatzes an Beriberikranken und Saito⁷⁾ an Anämischen ausgeführt haben.

II. Versuche an Basedowikern.

Die Veränderung des Blutmilchsäurespiegels durch Laktatinjektion bei Basedowkranken mit auffallender Grundumsatzsteigerung wurde, wie folgt, ermittelt (Tab. 5 und Fig. 4).

Tabelle 5.
Versuche an Basedowikern.

Nr.	Name	Geschlecht	Grundumsatzsteigerung (%)	Blutmilchsäure (mg/dl)			
				Vor. d. Inj.	Nach der Injektion (Min.)		
					5	15	30
1	K.I.	m.	+38	11,6	21,2 (+83%)	15,1 (+30%)	12,9 (+11%)
2	I.K.	m.	+60	12,9	19,3 (+50%)	15,1 (+17%)	14,3 (+11%)
3	K.H.	f.	+71	8,7	13,2 (+52%)	10,0 (+15%)	9,6 (+10%)
4	R.I.	f.	+48	15,3	20,6 (+35%)	19,6 (+28%)	17,7 (+16%)
5	M.M.	m.	+11	18,8	19,3 (+3%)	22,5 (+20%)	20,0 (+6%)
6	S.M.	f.	+66	15,8	25,7 (+63%)	22,5 (+42%)	21,2 (+34%)
7	R.T.	f.	+46	17,1	19,6 (+15%)	18,9 (+11%)	17,6 (+3%)
Durchschnitt				14,3	19,8 (+38%)	17,7 (+24%)	16,2 (+13%)

Fig. 4. Durchschnittliche Veränderungen der Blutmilchsäure nach Laktatinjektion (Pfeil).

Die Blutmilchsäure betrug vor Laktatinjektion 8,7–18,8, im Durchschnitt 14,3 mg/dl, war also gegenüber der bei Kontrollversuch ein wenig vermehrt. Aber die Erhöhung des Milchsäurespiegels war, wie aus Tab. 5 ersichtlich, zur Steigerung des Grundumsatzes nicht proportional. 5 Minuten nach Injektion stieg sie auf 13,2–25,7, im Durchschnitt auf 19,8 mg/dl, so dass sie sich also im Vergleich zum Ruhewert um 38% vermehrte, aber ihr Zunahmesatz zeigte gegenüber dem bei Gesunden nichts Besonderes. 15 Minuten nachher ergab sie 10,0–22,5, durchschnittlich 17,7 mg/dl, was 24% höher als der Ruhewert war, während sie bei Gesunden in dieser Zeit vollkommen zur Norm zurückgekehrt war; 30 Minuten später 9,6–21,2, also durchschnittlich 16,2 mg/dl, noch eine Vermehrung um 13% im Vergleich zum Ruhewert. Daraus lässt sich erkennen, dass die Blutmilchsäure bei Basedowikern gegenüber der bei Gesunden vor Laktatinjektion etwas erhöht ist und nach Laktatinjektion die Erholung der gesteigerten Milchsäure deutlich verzögert ist, obwohl ihr Zunahmesatz fast gleich ist: dies zeigt, dass die Resynthese des injizierten Laktats bei Basedowikern deutlich gestört ist, was mit dem oben erwähnten Ergebnis an hyperthyreotischen Kaninchen im Einklang steht.

Zusammenfassung und Beurteilung.

Bei der Übersicht der oben erwähnten Versuchsergebnisse betr. des oxydativen sowie resynthetischen Vorgangs der Blutmilchsäure bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Natriumlaktatlösung zeigt sich folgendes: Während der Blutmilchsäurespiegel bei gesunden Kaninchen 5 Minuten nach Laktatinjektion wesentlich zunimmt, dann aber allmählich sinkt und in 30 Minuten zum ursprünglichen Wert zurückkehrt, ist er bei hyperthyreotischen Kaninchen 5 Minuten nach Injektion weniger erhöht, aber seine Erholung ist verlangsamt, und 60 Minu-

ten nachher ist er noch nicht völlig zum anfänglichen Wert zurückgekehrt; bei athyreotischen ist er 5 Minuten nach Injektion viel höher als bei gesunden sowie bei hyperthyreotischen Kaninchen gestiegen, und seine Rückkehr ist auch bedeutend gestört. Es ist also damit festgestellt, dass sowohl bei Hyperthyreoidismus als auch bei Athyreoidismus der oxydative und resynthetische Vorgang der Milchsäure im Vergleich zu dem bei gesunden gestört ist. Im allgemeinen sind die Funktionssteigerung und der Ausfall einander ganz entgegengesetzte Vorgänge. Es ist eine sehr interessante Tatsache, dass die Milchsäureresynthese durch diese beiden ganz entgegengesetzten Vorgänge der Schilddrüse gleichfalls bedeutend gestört wird. Das lässt sich auf folgende Weise erklären:

Da das Milchsäureion, wie aus den Ergebnissen von Hill, Long und Lupton⁴¹⁾ erhellt, durch die Gefässwand hindurch leicht aus der Blutbahn in das Gewebe oder in umgekehrter Richtung diffundieren kann, wird die zugenommene Blutmilchsäure nach intravenöser Laktatinjektion durch die Gefässwände in alle Körpergewebe befördert und entweicht nach relativ kurzer Zeit aus der Blutbahn. Weil unmittelbar nach Injektion die Konzentration der Gewebemilchsäure bei weitem niedriger als die der Blutmilchsäure ist, erfolgt die Diffusion aus der Blutbahn ins Gewebe zuerst sehr rasch, dann aber nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit allmählich ab, da sich beide Konzentrationen einander nähern, bis schliesslich bei ihrem Ausgleich die Diffusion stillsteht. Da aber die Milchsäure in der Leber, vielleicht auch in der Muskulatur resynthetisiert wird, ist die Konzentration der Milchsäure in diesen Geweben vermindert, infolgedessen wird nach dieser Zeit die Milchsäure aus dem Gewebe ohne resynthetische Fähigkeit wieder durch die Blutbahn in die Leber usw. befördert, wobei die Diffusionsgeschwindigkeit von der Milchsäureresynthese in der Leber abhängt.

Es handelt sich nun um den bei Zufuhr des Laktats in den Geweben stattfindenden Vorgang bei hyperthyreotischen Kaninchen. Weil bei Hyperthyreoidismus leichte Azidose vorliegt, so werden die Kapillaren erweitert, wie Gaskell,⁴²⁾ Fleisch,⁴³⁾ Atzler und Lehmann⁴⁴⁾ und Hess⁴⁵⁾ nachgewiesen haben, wobei die Durchlässigkeit der Kapillarwände gesteigert ist. Deswegen wird das injizierte Laktat anfangs rascher als bei gesunden Kaninchen ins Gewebe befördert und entweicht aus der Blutbahn, woher die geringere Erhöhung des

41) Hill, Long u. Lupton, Proc. Roy. Soc. London, 1924, 96(B), 438.

42) Gaskell, Journ. Physiol., 1880, 3, 48.

43) Fleisch, Pflügers Arch., 1918, 171, 86.

44) Atzler u. Lehmann, Ibid., 1921, 190, 118.

45) Hess, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1923, 23, 1.

Blutmilchsäurespiegels kurz nach Injektion herrührt. Andererseits wurde aber festgestellt, dass der Vorgang der Milchsäureresynthese in der Muskulatur durch Azidose beträchtlich gestört wird, wie schon Hayasaka und Inawashiro¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ bei Beriberi bzw. B-Avitaminose nachgewiesen haben, und auch ich⁴⁶⁾ habe in der III. Mitteilung dieser Arbeit festgestellt, dass die Milchsäure in der hyperthyreotischen Kaninchenleber durch Glykogenolyse gebildet wird. Also lässt sich denken, dass die Hauptursache der verzögerten Milchsäure resynthese bei hyperthyreotischen Kaninchen in der Azidose zu suchen ist. Weiter ist es möglich, wie Dresel, Goldner und Himmelweit,³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾ Zondek⁴⁷⁾ Bansi,⁴⁸⁾ Bier³⁷⁾ u. a. behaupten, dass die zelluläre Funktion als Folge der Thyreotoxikose in unökonomischer Weise gesteigert ist, d. h. dass sich der Ruhestoffwechsel bei Hyperthyreoidismus ebenso wie der Arbeitsstoffwechsel bei Gesunden verhält und also der Sauerstoffbedarf abnorm gesteigert ist. Dadurch wird der Kreislauf bereits in Ruhe erheblich beansprucht, was in der Vergrößerung des Minutenvolumens zum Ausdruck kommt. Wird nun der Muskel kontrahiert oder Laktat injiziert, so steigt die Blutmilchsäure und noch mehr Sauerstoff ist erforderlich, um den für die Verbrennung bzw. Resynthese notwendigen Bedarf zu decken. Aber entweder ist der Kreislauf schon in Ruhe fast maximal beansprucht, eine weitere Steigerung nicht mehr zu erreichen und relative Insuffizienz tritt ein, d. h. die Sauerstoffzufuhr ist mangelhaft, oder aber die Muskelzelle selbst versagt weitere Steigerung der Oxydation über die Variationsbreite der zellulären Funktion hinaus, wobei wohl an sich genügend Sauerstoff vorhanden ist, doch die Zelle den Sauerstoff nicht mehr verwerten kann. Dass bei hyperthyreotischen Kaninchen der Sauerstoffverbrauch nach Laktatinjektion weniger erhöht ist, rührt wohl von dieser Tatsache her.

Athyreotische Kaninchen zeigen ganz entgegengesetztes Verhalten. Da bei ihnen das Säurebasengleichgewicht des Gewebes vielmehr nach der Seite der Alkalose hin neigt, so kann man die Störung des Milchsäureumsatzes nicht auf Azidose im Gewebe zurückführen. Aber beim athyreotischen Zustand lässt sich Folgendes denken: Im allgemeinen ist der Stoffwechselvorgang bedeutend vermindert, der Verbrennungsprozess im Organismus und auch der oxydative Kohlehydratabbau sind ebenfalls verlangsamt, somit nimmt auch die Milchsäurebildung ab, was bedingt, dass der Milchsäureruhewert bei athyreotischen Kaninchen, wie bei meinem Ergebnis, mehr oder weniger

46) Kato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 21, 280.

47) Zondek, Dtsch. med. Wochenschr., 1929, 345.

48) Bansi, Ibid., 1929, 347.

sinkt. Ebenso lässt sich verstehen, dass die Resynthese des injizierten Laktats im athyreotischen Zustand, in dem verminderter Stoffwechselvorgang und gesunkenes Minutenvolumen sich erkennen lassen, deutlich verzögert ist.

Die Störung der Milchsäureresynthese bei Basedowkranken lässt sich ebenso wie bei hyperthyreotischen Kaninchen erklären. Aber der Milchsäureruhewert ist bei den ersten mehr oder minder erhöht im Vergleich mit dem bei gesunden Menschen, während der Wert bei den letzten nichts Besonderes gegenüber dem bei gesunden Kaninchen zeigt, was wohl darauf beruht, dass das Krankheitswesen des Morbus Basedowii gegenüber dem des experimentell hervorgebrachten Hyperthyreoidismus nicht so einfach ist.

Schluss.

1. Spritzt man gesunden Kaninchen 2,5 ccm einer 15%igen neutralen Natriumlaktatlösung pro kg Körpergewicht in die Ohrvene, so steigt der Blutmilchsäurespiegel erheblich und kehrt, allmählich wieder abnehmend, in 30 Minuten zum Anfangswert zurück. Die Blut- CO_2 vermehrt sich durch Laktatinjektion, was daher rührt, dass sich das bei der Resynthese des eingespritzten Laktats zu Glykogen gespaltete Natrium mit der durch Oxydation gebildeten Kohlensäure verbindet und gebundene Kohlensäure gebildet wird. Auch der Sauerstoffverbrauch vermehrt sich durch Laktatinjektion, was zur Oxydation des injizierten Laktats dient.

2. Der Blutmilchsäurespiegel bei hyperthyreotischen Kaninchen zeigt in Ruhe keine nennenswerte Veränderung gegenüber dem bei gesunden Kaninchen, ist aber nach Laktatinjektion etwas weniger erhöht als bei diesen; dennoch wird der oxydative und resynthetische Vorgang der Milchsäure gestört und kehrt auch nach 60 Minuten noch nicht zum Anfangswert zurück. Eine der wichtigen Ursachen davon ist in der Azidose des Gewebes zu suchen, oder es lässt sich auch denken, dass infolge der Thyreotoxikose die Stoffwechselvorgänge der Gewebe in unökonomischer Weise verändert werden und die oxydative Fähigkeit im Gewebe ungenügend wird. Die Blut- CO_2 , die niedriger als bei gesunden Kaninchen ist, sich also in azidotischem Zustand befindet, steigt nach Laktatinjektion weniger hoch als bei diesen, was darauf beruht, dass sich infolge der gestörten Milchsäureresynthese weniger gebundene Kohlensäure bildet. Der Sauerstoffverbrauch ist in Ruhe erheblich gesteigert, aber sein Zunahmesatz nach Laktatinjektion ist kleiner als bei gesunden Kaninchen.

3. Bei athyreotischen Kaninchen ist der Blutmilchsäurespiegel niedriger als bei gesunden, da sich in Ruhe infolge des verlangsamt-

ten Stoffwechselvorgangs nur wenig Milchsäure bildet. Auch nach Laktatinjektion erfolgt die Milchsäureresynthese äusserst langsam, so dass der Blutmilchsäurespiegel 60 Minuten nach Laktatinjektion noch viel höher als ursprünglich steht. Die Blut- CO_2 vermehrt sich in Ruhe etwas, aber ihr Zunahmesatz nach Laktatinjektion ist kleiner als bei gesunden Kaninchen, was von der Störung des Milchsäureumsatzes herrührt. Der Sauerstoffverbrauch sinkt in Ruhe auffallend, aber sein Zunahmesatz nach Laktatinjektion zeigt nichts Besonderes gegenüber dem bei gesunden Kaninchen.

4. Basedowkranke weisen, genau wie hyperthyreotische Kaninchen, bedeutende Störung der oxydativen sowie resynthetischen Vorgänge des injizierten Laktats im Vergleich mit gesunden Menschen auf.