

(Aus der Klinik für Nervenkrankheiten an der II. Staatsuniversität Moskau
[Direktor Prof. Dr. E. K. Sepp].)

Der Milchsäureumsatz bei Dystrophia muscularum progressiva.¹

Von

Dr. L. J. Schargorodsky,
Assistenzarzt.

(Mit 6 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 8. Februar 1929.)

Die Erforschung der progressiven Muskeldystrophie verlief bis zur letzten Zeit hauptsächlich in der anatomisch-klinischen Linie. Die in dieser Richtung erzielten Ergebnisse förderten unsere Erkenntnis der Pathogenese dieser Erkrankung nur äußerst wenig. Es häuften sich klinische und anatomische Befunde an, auf Grund unbedeutender Variationen wurden einzelne Formen hervorgehoben, das Wesen der Erkrankung blieb jedoch in Dunkel gehüllt. Einen unzweifelhaften Anstoß zu Untersuchungen in einer ganz anderen Richtung gaben von unserem Standpunkt aus zwei Tatsachen. Die erste Tatsache, eine rein anatomische, bildeten die Untersuchungen des holländischen Gelehrten *Boeke*, die im Jahre 1913 veröffentlicht wurden und durch die festgestellt wurde, daß die quergestreifte Muskulatur von zwei Arten Nervenfasern versorgt wird: von cerebrospinalen (myelinhaltigen) und sympathischen. Das Vorhandensein sympathischer Fasern in der quergestreiften Muskulatur, das bis dahin als Merkmal nur der glatten Muskulatur galt, veranlaßte, an die Lösung einer Reihe von Fragen, die mit der Physiologie und Pathologie der Muskeln in Zusammenhang stehen, ganz anders heranzutreten. Die zweite Tatsache, die die Forscher veranlaßte, das pathogenetische Wesen der Myopathie in einer anderen Richtung zu suchen, ist die bedeutende Entwicklung der Lehre von der physikalisch-chemischen Natur des Vorgangs im Muskel. Bereits bedeutend später, erst im Jahre 1921, offenbar bis zu einem gewissen Grade in Zusammenhang mit der Entdeckung von *Boeke*, äußerte Prof. A. *Szczerbak* auf Grund einer Gegenüberstellung der klinischen und anatomischen Befunde

¹ I. Vortrag, gehalten an der Konferenz der Klinik am 10. XII. 28 und an der Konferenz über die Myopathie der Moskauer Gesellschaft der Neuropathologen und Psychiater am 4. Januar 1929.

den Gedanken, daß Ursache der Dystrophie eine Affektion des vegetativen Nervensystems, hauptsächlich des sympathischen sei. Im Jahre 1923 hatte er Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, wo im Ergebnis einer Operation aus Anlaß einer Tuberkulose der Halsdrüsen und offenbar infolge einer Verletzung des Sympathicus eine lokale umschriebene Dystrophie auftrat. In der Folge wurde die sogenannte vegetativ-endokrine Theorie der Dystrophie formuliert.

Der Versuch einer experimentellen Erforschung der Dystrophie ist hauptsächlich mit dem Namen des japanischen Gelehrten *Kuré* und einer Reihe seiner Mitarbeiter verknüpft. Diesen Autoren gelang es, nachzuweisen, daß die Entfernung dieser oder jener Abschnitte des Sympathicusstammes nach einem bestimmten Zeitraum dystrophische Veränderungen in den entsprechenden Muskeln nach sich zieht. Diese Ergebnisse wurden nicht nur bei Versuchstieren, sondern auch bei Menschen erzielt, bei denen man zu therapeutischen Zwecken den Halssympathicus exstirpierte (*Kimura*). Es ergab sich das typische Bild der Dystrophie sowohl bezüglich der Lokalisation des Prozesses als auch der anatomischen Veränderungen. Es ist jedoch hier gleich hervorzuheben, daß nur in 6 von den 21 operierten Fällen dystrophische Störungen erfolgten. Die Erklärung für diese Tatsache suchen die Autoren in den individuell verschiedenen quantitativen Verhältnissen zwischen der cerebrospinalen und sympathischen Innervation der Muskeln. Nur eine Person, bei der die sympathische Innervation vorwiegt, weist bei entsprechendem operativen Eingriff Muskelstörungen auf. Von diesem Gesichtspunkt aus wird der Versuch unternommen, die charakteristische Lokalisation der Muskeldystrophien, nämlich die Affektion der proximalen Abschnitte bei fast völliger Intaktheit der distalen zu erklären: die Nerven der proximalen Abschnitte sind bedeutend reicher an sympathischen Fasern (*Schimbo, Hatano*).

Durch die Untersuchungen der obengenannten Autoren wird das Wesen der Pathogenese der Muskeldystrophie, wie wir sahen, vom Muskel selbst auf seine Innervation übertragen. Dadurch wird die Frage nach der Möglichkeit *primärer* Veränderungen in den physikalisch-chemischen Vorgängen im Muskel selbst gewissermaßen beiseite geschoben. Aber sogar bei einer derartigen Fragestellung sind wir berechtigt, schon a priori zu erwarten, daß diese Vorgänge in den affizierten Muskeln dennoch gestört sind, denn der sehr enge Zusammenhang zwischen dem sympathischen Nervensystem und den Stoffwechselvorgängen in den Muskeln ist zur Genüge bekannt. Ich will bloß einige Tatsachen anführen, die diese Abhängigkeit kennzeichnen. *Kuré, Maeda* und *Toyama* stellten fest, daß die Steigerung des sympathischen Tonus zu einem gesteigerten Kreatin gehalt im Diaphragma des Hundes führt, eine Herabsetzung des Tonus zu einer Verringerung desselben. *Gabbe* injizierte in die Bauchvenen eines Frosches eine 20%ige Lösung von Harnstoff und eine 20%ige

Lösung von Zucker und fand, daß die Menge dieser Stoffe größer war an der sympathekтомierten Seite. Der gleiche Autor fand, daß der sympathico-denervierte Muskel sein Wasser rascher abgibt als der normale, und daß an der gleichen Seite eine Verringerung der Calciummenge vorhanden ist. Von großem Interesse sind die von Büttner erzielten Resultate. Er fand im sympathico-denervierten Muskel eine Zunahme des Ammoniak während der Arbeit, und zwar bis zu 8 mg-% (in der Norm im Ruhezustand 0,6 mg-%, während der Arbeit 3—4 mg-%), eine beträchtliche Steigerung (durchschnittlich um 34%), offenbar infolge der schlechten Ausnutzung, des Glykogens, eine Abnahme des Lactacidogens und eine Zunahme der Milchsäure.

Bereits diese wenig zahlreichen Tatsachen genügen zur Illustrierung des oben ausgesprochenen Satzes, daß die Affektion des sympathischen Nervensystems zu tiefgreifenden Veränderungen der chemischen Vorgänge in den entsprechenden Muskeln führen muß. Eben dadurch wird die Notwendigkeit hervorgerückt, auch im Fall einer Anerkennung der vegetativen Theorie sind die Veränderungen dieser Prozesse auch bei der progressiven Muskeldystrophie zu erforschen. Nur unter dieser Bedingung werden wir der Aufhellung der Pathogenese dieser Erkrankung näherkommen.

Wir befaßten uns mit einer Untersuchung der Milchsäure. Daneben wurden in der Klinik zahlreiche Untersuchungen auch in anderer Richtung vorgenommen. Allen diesen Untersuchungen liegen Ergebnisse zugrunde, die von der modernen Physiologie erzielt wurden, und zwar bezüglich des Wesens der physikalisch-chemischen Vorgänge im normalen Muskel. Ich werde versuchen, in den allgemeinsten Zügen die Ergebnisse darzustellen, die zur Arbeit direkte Beziehung haben.

Eine charakteristische Eigentümlichkeit der ersten Phase der im Muskel verlaufenden Prozesse, der Phase der Kontraktion, ist der Zerfall des Lactacidogens (Hexosophosphorsäure) in äquimolekulare Mengen der anorganischen Phosphorsäure und der Milchsäure. Die Phosphorsäure tritt sofort in Verbindung mit der Hexose (Resynthese des Lactacidogens), während die Milchsäure während der gesamten Periode der Kontraktion sich anzuhäufen fortfährt. Die Akkumulation der Milchsäure erfolgt bis zu einer bestimmten Grenze; hat die Anhäufung ihrer H-Ionen das Maximum erreicht, so wird der weitere Zerfall des Lactacidogens gehemmt. In derselben Periode erfolgt eine maximale Zunahme der Permeabilität der Grenzschichten der Muskelfasern und werden die günstigsten Bedingungen für das Eintreten der Ionen geschaffen. Da diese ganze Phase bei Abwesenheit von Sauerstoff verläuft, so erhielt sie die Bezeichnung der anaeroben Phase. Sie geht mit Wärmeausscheidung einher (exothermische Reaktion), wobei diese „Initialwärme“ nach Hill und Meyerhof etwa 50% der gesamten Wärme ausmacht, die sich während des Muskelprozesses bildet.

Wenn man die erste Phase nach dem bildlichen Vergleich von *Hill* als den Vorgang der Entladung eines Akkumulators darstellen kann, so kann man die zweite Phase, die Phase der Ruhe, die aerobe Phase mit der Ladung des Akkumulators vergleichen. Ein für diese Phase kennzeichnendes Moment ist die gegenüber der Norm erfolgende Steigerung der Absorption von Sauerstoff („überschüssiger Sauerstoff“ nach *Meyerhof*) und das Schwinden der Milchsäure. Durch die vorgenommenen Berechnungen der energetischen Bilanz dieser Phase gelang es, nachzuweisen, daß einer Oxydation nur ein Viertel der gesamten verschwundenen Milchsäure unterliegt, während drei Viertel derselben zu Glykogen (Lactacidogen) zurückverwandelt wird, d. h. eine Resynthese erfährt (endo-thermische Reaktion), wobei als Energie für die Resynthese in hohem Grade die Energie dient, die bei der Oxydation der Milchsäure frei wird. Das Verhältnis zwischen der Menge der verschwundenen Milchsäure und der Menge der einer Oxydation unterzogenen ist nicht beständig und richtet sich nach mehreren Umständen, hauptsächlich nach der Ermüdung der Muskulatur.

Durch die Untersuchungen der letzten Zeit (*Emden, Parnas* u. a.) gelang es nachzuweisen, daß das Lactacidogen nicht die einzige Tätigkeitssubstanz bei der Muskelkontraktion ist. Neben dem Zerfall des Lactacidogens erfolgt ein Zerfall auch der sog. Adenosinphosphorsäure, die nach *Emden* die Quelle des sich bei der Kontraktion bildenden Ammoniaks und des sog. Phosphokreatins (*Fiske* und *Subbarow*) ist, und dieses macht nach *Meyerhof* eine Wärmemenge frei, gleich der Wärme, die beim Übergang von Glykogen in Milchsäure frei wird. Diese Untersuchungen zeigen, daß die chemischen Vorgänge, die sich im arbeitenden und ruhenden Muskel abspielen, viel komplizierter sind, als man sich noch verhältnismäßig vor kurzem vorstellte. In die Analyse der Erscheinungen und in die entsprechenden Berechnungen muß man neue chemische Substanzen einführen, die bis dahin nicht berücksichtigt wurden. Diese Tatsachen beeinträchtigen jedoch nicht im mindesten die ganz ausschließliche Rolle, welche die Milchsäure im Chemismus und in der Energetik der Muskelvorgänge spielt. Deshalb war es von großem Interesse, nachzusehen, welche quantitativen Veränderungen im Umsatz dieses Stoffes bei der progressiven Muskeldystrophie eintreten. Bereits das Vorhandensein der Tatsache eines permanenten, langsam verlaufenden Schwundes des Muskelgewebes bei dieser Erkrankung zeigt, daß solche Veränderungen stattfinden müssen, da durch eine Reihe von Arbeiten konstatiert ist, daß der Zerstörungsvorgang im Muskel mit einer Zunahme der Milchsäure einhergeht. Es ist nun leicht begreiflich, daß wir über die Vorgänge in den Muskeln bei der klinischen Untersuchung nur indirekt, auf Grund der Veränderungen der Mengen im Blute urteilen können. Aus den physiologischen Versuchen ist es bekannt, daß, wenn sich in den Muskeln große Mengen von Milchsäure anhäufen, die

Milchsäure in beträchtlicher Menge in die umgebende Flüssigkeit übergeht. Andererseits ist es aus den Arbeiten von *Mendel*, *Engel* und *Goldscheider* bekannt, daß das Blut von Mensch und Tier auch unter normalen Verhältnissen, in den Verhältnissen völliger Muskelruhe, eine bestimmte Menge von Milchsäure enthält, die ein intermediäres Stoffwechselprodukt ist und sich auf einer mehr oder minder ständigen Höhe hält (Milchsäurespiegel). Diese Höhe steigt hochgradig (bis zu 50—60 mg-%) bei mäßiger Muskeltätigkeit, kann jedoch bei schwerer Arbeit sogar 100 mg-% und darüber erreichen. Wir sehen somit, daß die Blutanalyse bis zu einem gewissen Grade Hinweise auch auf den Verlauf der chemischen Vorgänge im Muskel selbst liefern kann; wenigstens was die quantitativen Verhältnisse betrifft.

Wir untersuchten insgesamt 8 Personen mit progressiver Muskeldystrophie und 3 Personen als Kontrolle. Dem Grade nach schwankte der Prozeß zwischen außerordentlich schweren Formen und solchen Formen, bei denen der Prozeß noch keine bedeutende Entwicklung erreicht hatte. Nur in einem einzigen Fall handelte es sich um eine Dystrophie mit Vorliegen nicht scharf ausgesprochener neurotischer Komponenten (s. in der zusammenfassenden Tabelle Nr. 3).

Die Methodik bestand darin, daß bei den Kranken unmittelbar nach dem Schlaf frühmorgens im nüchternen Zustand der Milchsäuregehalt des venösen Blutes nach *Mendel* und *Goldscheider* bestimmt wurde. Gleichzeitig wurde der Blutzucker nach *Hagedorn* bestimmt. Unmittelbar nach der Blutentnahme mußte der Kranke Muskelarbeit leisten, und zwar 70 mal eine über einen Block gezogene Last 1 m hoch heben, wobei die Last 4 kg schwer war; die gesamte Arbeit wurde nach 2, seltener nach 2,5 Minuten abgeschlossen. Schwächere Kranke hoben eine Last von 2 kg, wobei die übrigen Versuchsbedingungen die gleichen blieben. Danach wurde bei völliger Ruhe des Patienten eine Untersuchung der Milchsäure und des Blutzuckers vorgenommen, und zwar 15, 30, 45 Minuten nach der Arbeitsleistung. In ähnlicher Weise wurden die Kontrollversuche an den drei Kontrollpersonen vorgenommen. Bei mehreren Patienten wurden die im nüchternen Zustand festgestellten Zahlen wiederholt nachgeprüft, ohne daß merkliche Abweichungen beobachtet worden wären.

Wir gehen nun zu den Ergebnissen über. Die Menge der Milchsäure schwankte bei den Versuchspersonen im nüchternen Zustand und nach längerer Ruhe zwischen 16,5 und 30,25 mg-% (s. Tab. 1).

Tabelle 1.

Patient	Milchsäuremenge in mg-%	Blutzuckermenge in mg-%
1. P-w.	16,5	85
2. M-w.	18,25	95
3. M-wa.	18,75	96
4. I. L-tz.	19,5	74
5. A. W-w.	20,0	83
6. W. L-tz.	20,75	88
7. N. W-w.	27,5	87
8. P-wa.	30,25	81

Gehen wir davon aus, daß die Menge der Milchsäure in der Norm 11—17 mg-% beträgt, so sehen wir bei sämtlichen untersuchten Kranken, mit Ausnahme eines einzigen, daß eine größere oder geringere Zunahme der Milchsäuremenge vorliegt. Vergleicht man diese Befunde mit dem klinischen Status der Kranken, so stellt sich heraus, daß zwischen der Menge der Milchsäure und der Schwere der Erkrankung ein fast vollständiger Parallelismus herrscht. *Je schwerer der Zustand des Patienten, desto mehr Milchsäure bei ihm im Blut.* Zur Bestätigung des Gesagten führe ich kurze Angaben aus den Krankengeschichten der Patienten N. W-w. und P-w. (s. Tab. 1, Nr. 7 und 1) an.

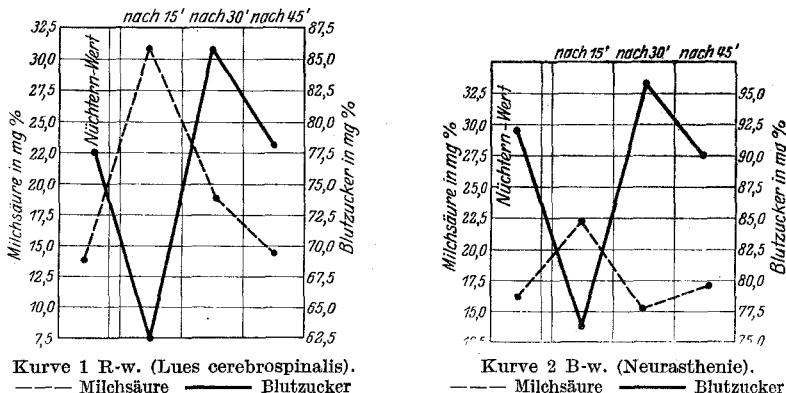
Patient N. W-w., 12 Jahre alt (sein Bruder ist in der Tabelle unter Nr. 5 angeführt), rechtzeitig geboren, begann mit 1½ Jahren zu gehen. War ein schwächliches kränkliches Kind. Fing mit 8 Jahren häufig beim Gehen zu fallen an, mit 9 Jahren begannen die Hände schwach zu werden und abzumagern. Die Krankheit schritt stetig fort. Zur Zeit der Untersuchung beträgt das Gewicht 21,6 kg. Diffuse hochgradige Atrophie der Muskeln des Rückens, des Schulter- und Beckengürtels. Die aktiven Bewegungen in den oberen Extremitäten sind hochgradig beschränkt und praktisch ohne jegliche Kraft. Geht mit Mühe, wackelt hochgradig; vom Bett, vom Fußboden kann er sich nicht selbständig erheben. In der letzten Zeit griff der atrophische Prozeß auch auf die Muskeln des Vorderarmes sowie des Gesichtes über. Reflexe, fibrilläre Zuckungen, Störungen der Sensibilität fehlten.

Patient P-w., 23 Jahre alt. Begann im Jahre 1924 nach einer überstandenen Malaria Schwäche in den Armen und Beinen zu fühlen. Im Jahre 1926 nahm diese Schwäche nach einer überstandenen Angina hochgradig zu. Es wurde eine progressive Muskelatrophie diagnostiziert. Atrophische Erscheinungen in den Muskeln des Schulter- und Beckengürtels, nicht stark ausgeprägt. Erhebt sich vom Bett mit Hilfe einer Reihe von Hilfsbewegungen. Sensibilität nicht gestört. Fibrilläre Zuckungen fehlen. Der Bicepsreflex fehlt, der Triceps-Achillessehnen- und Patellarreflex vorhanden. Die Muskeln des Unterschenkels und Unterarmes weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Die angeführten Angaben aus den Krankengeschichten beziehen sich auf einen der schwersten und auf einen der leichtesten Fälle im Sinne des Zustands des Muskelsystems, die von uns untersucht wurden. Alle übrigen Fälle sind in unserer Tabelle nach der Schwere des Prozesses von oben nach unten geordnet. In der gleichen Reihenfolge verläuft auch die Zunahme des Milchsäuregehaltes. In Anbetracht des Umstandes, daß die Schwere des Prozesses im anatomischen Sinne den Ausdruck für den Grad der Muskeldestruktion bildet, müssen wir annehmen, daß die von uns festgestellte Zunahme der Milchsäuremenge eine Äußerung ihrer gesteigerten Bildung und nicht einer verlangsamten und ungenügenden Resynthese infolge einer zunehmenden Herabsetzung der Oxydationsprozesse ist.

Bevor wir zur weiteren Darstellung der erzielten Ergebnisse übergehen, ist zu ermitteln, wie beschaffen die Reaktion des hinsichtlich des Muskelsystems gesunden menschlichen Organismus bezüglich der Milchsäure und des Blutzuckers auf die von uns angewandte dosierte Muskelleistung ist. Ich führe zwei Kurven an (Kurve 1 und 2).

An der Kurve 1 sehen wir eine relativ starke (in Berücksichtigung des Grades der Leistung) Reaktion sowohl in Hinsicht der Kohlenhydrate als auch in Hinsicht der Milchsäure. An der Kurve 2 ist der Grad der Reaktion hinsichtlich der Milchsäure eine bedeutend geringere. Eine Erklärung für diese Tatsache erblicken wir in dem Umstand, daß es für den ersten Kranken bedeutend schwerer war, die aufgegebene Leistung zu vollbringen, da bei ihm leichte paretische Erscheinungen in den oberen Extremitäten vorhanden waren. Die dritte Kontrollperson wies eine Reaktion auf, deren Intensität sich der des zweiten Falles annäherte. Der Charakter der Reaktion dagegen trägt in allen Fällen vollkommen die gleichen Züge: nach 15 Minuten finden wir die größte Menge von Milchsäure und die geringste Menge von Blutzucker, nach 30 bis



45 Minuten eine Annäherung an die ursprünglichen Größen bei einigen Schwankungen.

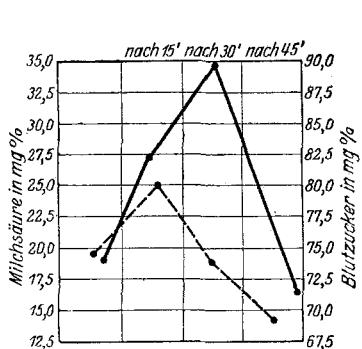
Wir sehen somit gewissermaßen zwei hinsichtlich ihres Verlaufes entgegengesetzte Prozesse: einerseits im Ergebnis der Muskelarbeit eine Steigerung der Menge der Milchsäure und andererseits eine Verringerung der Menge des Zuckers. Man könnte glauben, daß wir zwei quantitativ streng korrelative Prozesse mit umgekehrter Abhängigkeit vor uns hätten. Wenn jedoch bei einer einfachen Durchsicht der Kurven eine umgekehrte Abhängigkeit wirklich zutage tritt, so haben wir doch keinen Grund, eine streng quantitative Korrelation anzunehmen. Noch deutlicher tritt dies zutage beim Vergleich der abstrakten Größen dieser Prozesse in Gestalt des „Ausnutzungskoeffizienten der Milchsäure“ (= ursprünglicher Wert, dividiert durch den durchschnittlichen Wert nach 15 Minuten) und des „Ausnutzungskoeffizienten der Kohlenhydrate“ (= ursprünglicher Wert des Blutzuckers, dividiert durch den durchschnittlichen Wert nach 15 Minuten). Wir erhalten sodann

im Fall 1: Koeffizient 1	0,66,	Koeffizient 2	1,06
„ „ 2: „ „ 1	0,88,	„ „ 2	1,06
„ „ 3: „ „ 1	0,94,	„ „ 2	1,05

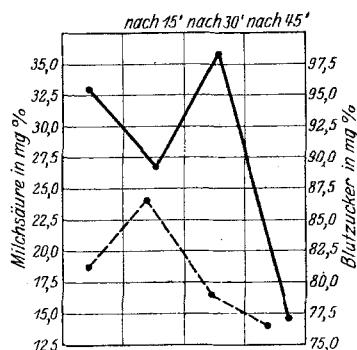
Das heißt: Fast gleiche Koeffizienten¹ für die Kohlenhydrate, die je nach der Größe des Koeffizienten für die Milchsäure schwanken; nirgends jedoch sehen wir eine Gleichheit dieser Koeffizienten.

Betrachten wir als die normale Reaktion auf die von uns angewandte dosierte Muskelleistung diejenige, welche wir oben angeführt haben, so müssen wir aus der Gesamtzahl der von uns untersuchten Kranken zwei Grundtypen der Reaktion unterscheiden.

Den ersten Typus der Reaktion beobachteten wir bei den ersten vier Patienten (s. die allgemeine Tabelle Nr. 1—4), d.h. bei Personen mit einem am wenigsten affizierten Muskelsystem. Hinsichtlich ihrer Natur steht sie für die Milchsäure der normalen Reaktion nahe. Nach 15 Minuten ist die Menge der Milchsäure höher als der ursprüngliche Wert; nach 30 und 45 Minuten dagegen beobachten wir nicht die ursprünglichen Werte,



Kurve 3. L-tz. J.



Kurve 4. M-w. M.

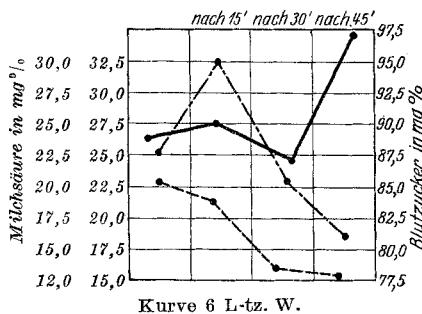
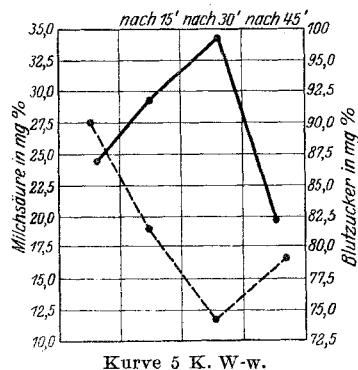
sondern bedeutend niedrigere (s. Kurven 3 und 4). Dementsprechend werden die „Koeffizienten der „Ausnutzung“ der Milchsäure“ immer höher (s. die allgemeine Tabelle). Ein weniger deutliches Bild resultiert bei diesen Patienten hinsichtlich des Blutzuckers. Nur bei einer einzigen Patientin (s. die allgemeine Tabelle) können wir einen entgegengesetzten Verlauf der Reaktion hinsichtlich der Milchsäure und des Blutzuckers vermerken. In den übrigen drei Fällen verlaufen diese Reaktionen fast parallel. Quantitative Proportionen, und seien es auch nur angenäherte, können wir jedoch auch hier nicht beobachten. Jedoch ist bei diesen drei Patienten eine Verringerung des „Koeffizienten der „Ausnutzung“ der Kohlenhydrate“ nachzuweisen.

Den zweiten Reaktionstypus fanden wir bei den letzten 4 Kranken (s. die allgemeine Tabelle Nr. 5—8), d.h. bei Personen mitscharf ausgeprägter

¹ Ein Koeffizient über 1 weist auf eine größere Ausnutzung, folglich auf die Abnahme des betreffenden Stoffes im Blute hin; ist er kleiner als 1, so ist die Ausnutzung eine geringe, folglich hat die Menge des betreffenden Stoffes im Blute zugenommen.

Affektion des Muskelsystems. Nach 15 Minuten steht die Menge der Milchsäure auf einem weit niedrigeren Stand als sie ursprünglich gewesen war. Die weiteren Zwischenzeiten sind durch die Tendenz zu einer Erhöhung des Standes der Milchsäure im Blute gekennzeichnet. Diese Steigerung erreicht jedoch in keinem einzigen Falle den ursprünglichen Wert (s. Kurven 5 und 6). Im Zusammenhang damit werden die „Koeffizienten der „Ausnutzung“ der Milchsäure“ noch höher. Der Blutzucker weist auch in diesen Fällen kein gesetzmäßiges Bild auf. Immerhin offenbart auch hier der „Koeffizient der Ausnutzung der Kohlenhydrate“ eine Tendenz zur Verringerung (s. Tabelle).

Zusammenfassend können wir sagen, daß bei Patienten mit hochgradig ausgeprägten klinischen Symptomen seitens des Muskelsystems im Erfolg einer dosierten Muskelleistung die Gesamtmenge der Milchsäure



des Blutes im Gegensatz zur normalen Reaktion sich verringert. Bei all diesen Patienten erreicht der sog. Ruhewert der Milchsäure ausgesprochene pathologische Werte. Bei Kranken dagegen mit weniger scharf ausgeprägten klinischen Erscheinungen kommt der Charakter der Reaktion der normalen nahe, mit dem Unterschied allein, daß die Menge der Milchsäure nach Ablauf von 45 Minuten noch unterhalb des ursprünglichen Wertes steht. Ihr „Ruhe-Nüchternwert“, der bei der Mehrzahl eine pathologische Steigerung aufweist, ist immerhin niedriger als bei der ersten Patientengruppe.

Vom Standpunkt der physiologischen Vorgänge im Muskel kann man die Reaktion der Kranken mit einer Herabsetzung der allgemeinen Werte der Milchsäure nach geleisteter Arbeit auf zweierlei Weise zu erklären suchen. Die erste Vermutung, die man machen kann, besteht darin, daß die sogenannte Ruhephase bei unseren Patienten unter Erscheinungen gesteigerter Oxydationsprozesse und mit einer entsprechenden Steigerung der Resynthese der Milchsäure in Glykogen resp. Lactacidogen verläuft. Von diesem Gesichtspunkt aus müssen bei unseren Kranken in den Muskeln genügende Vorräte von Glykogen vorhanden sein. Diese

Vermutung läßt sich jedoch nur schlecht mit der Tatsache in Zusammenhang bringen, daß gerade bei diesen Patienten im Ruhezustand im Blut stets ein pathologischer Überschuß an Milchsäure vorhanden ist. Außerdem schafft der Allgemeinzustand des Muskelsystems wohl kaum günstige Bedingungen für eine Steigerung der Oxydations- und Fermentationsvorgänge, die für einen intensiven Übergang von Milchsäure in Glykogen erforderlich sind, da es bekannt ist, daß die Zerstörung des Muskelgewebes stets mit einer Verringerung seiner Atmung einhergeht.

Die zweite Vermutung muß auf den entgegengesetzten Auffassungen beruhen: die Kohlenhydratvorräte in den Muskeln sind geringfügig; diese Vorräte werden bei geringfügiger Muskelleistung rasch erschöpft. Die erforderliche Energie wird in der Folge nicht den Kohlenhydraten, sondern unmittelbar der Milchsäure entnommen, die bei derartigen Kranken in Mengen vorhanden ist, welche die gewöhnliche Norm übertrifft. Aus der Physiologie ist es bekannt, daß, falls im Organismus genügende Vorräte an Kohlenhydraten, die für die Arbeit erforderlich sind, fehlen, die Energie den entsprechenden Vorräten an Fetten und Eiweißen entzogen werden kann. Bezuglich einer der Eiweißarten, nämlich des Alanins, ist es bekannt, daß Produkte seiner Spaltung Ammoniak und Brenztraubensäure sind. Aus den Untersuchungen von *Meyerhof* u. a. ist es bekannt, daß diese letztere sich hinsichtlich der Zuckerbildung der Milchsäure analog verhält. Uns will es jedoch scheinen, daß die Energie, die unter den oben bezeichneten Verhältnissen erforderlich ist, in erster Linie auf Kosten der Verbrennung der Milchsäure, die ein Spaltungsprodukt der Kohlenhydrate darstellt, gewonnen werden muß.

Auf Grund unserer Befunde können wir uns kategorisch weder für die eine, noch für die andere der angeführten Vermutungen aussprechen. Die Frage kann nur durch weitere Untersuchungen entschieden werden und unter anderem durch unmittelbare Untersuchungen der Bestandteile des affizierten Muskelgewebes selbst. Ich möchte jedoch die Ergebnisse der ausführlichen Untersuchung des Kohlenhydratumsatzes (mit alimentärer Belastung) bei den gleichen Patienten erwähnen, die in unserer Klinik von Dr. N. Scheimann ausgeführt wurden (die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht). Aus diesen Untersuchungen erhellt zur Genüge, daß der Vorgang der Ausnutzung der Kohlenhydrate bei Patienten mit Muskeldystrophie bedeutend herabgesetzt ist, was sich in einer Hemmung der hyperglykämischen Kurve äußert. Dieser Umstand kann bis zu einem gewissen Grade zugunsten der zweiten Vermutung sprechen.

In welchem Zusammenhang stehen nun die von uns vermerkten Abweichungen mit dem Umstand des sympathischen Nervensystems? Oben sahen wir, daß die vegetative Theorie des Ursprungs der Dystrophie (*Szczerbak* und *Kuré*) über recht beweiskräftige experimentelle Daten in den Untersuchungen von *Kuré* und seinen Mitarbeiter verfügt.

Andererseits ist es, wie wir weiter oben ebenfalls auf Grund hauptsächlich der Arbeiten von *Gabbe* und *Büttner* hingewiesen haben, bekannt, daß in den Muskeln, die keine sympathische Innervation besitzen, beträchtliche quantitative Veränderungen in den Zwischenprodukten des Stoffwechsels sich geltend machen, speziell liegen eine Verringerung des Lactacidogens und eine Vermehrung der Milchsäure vor. Es war nun von Interesse, nachzusehen, auf welche Weise die Reaktion auf Muskelleistungen bei denselben Kranken unter dem Einfluß von *Adrenalininjektionen* verlaufen wird. Dies bot ein um so größeres Interesse dar, als die Adrenalintherapie bei Muskeldystrophie, die von Prof. *Szczerbał* vorgeschlagen wurde, in einigen Fällen recht gute Resultate ergab. Um die Wirkung des Adrenalins nachzuprüfen, wählten wir drei Patienten mit verschieden stark ausgeprägter Affektion (s. die allgemeine Tabelle, Nr. 1, 3 und 6).

2 Tage vor dem Versuch wurden den Patienten täglich subcutan 0,5 einer Lösung von Adrenalin hydrochloricum (1 : 1000,0) eingeführt. Am Versuchstag wurde beim Kranken im nüchternen Zustand und nach längerer Muskelruhe von neuem eine Adrenalininjektion gemacht und nach 15 Minuten der Milchsäuregehalt des venösen Blutes bestimmt. Unmittelbar danach mußte der Patient die gewöhnliche dosierte Muskelleistung vollführen und in Zwischenpausen von 15, 30 und 45 Minuten nach der Leistung wurde ebenfalls der Gehalt an Milchsäure untersucht.

Die Befunde (s. Tabelle, Nr. 2 und Kurve 6) ließen auf folgendes hinaus. Der sog. Ruhewert der Milchsäure wies in 2 Fällen eine hochgradige Steigerung und in einem Fall eine geringfügige auf. Dem Charakter nach war die Reaktion in den zwei Fällen (einem leichten und einem schweren), obwohl sie höhere Werte aufwies, der normalen Reaktion mehr ähnlich, was besonders deutlich in dem schweren Fall zutage trat (s. Kurve 6). Im dritten Fall (Vorhandensein neurotischer Komponenten) erzielten wir im Gegenteil eine Reaktion, die ihrem Typus nach pathologisch war.

Aus diesen Versuchen kann man vorläufig nur den einen Schluß ziehen, daß das Adrenalin, welches auf das sympathische Nervensystem einwirkt und möglicherweise die fermentativen Vorgänge verändert, in die Stoffwechselvorgänge bei unseren Patienten einzugreifen vermag und in einigen Fällen ihren Verlauf mehr normal gestaltet. Es bleibt nur noch die Frage nach den Ursachen und dem Mechanismus der allgemeinen Vermehrung der Milchsäure unter dem Einfluß des Adrenalins, und nach den Ursachen des verschiedenen Verlaufs der Reaktion bei einigen Patienten nach seiner Einführung offen. Bezuglich des ersten Momentes könnte man annehmen, daß die Ursache für die Vermehrung der Milchsäure eine gesteigerte Mobilisierung der Kohlenhydrate aus ihren sämtlichen Reservoirn (Leber) ist. Nach *Mendel*, *Engel* und *Goldscheider* jedoch bewirkt die unmittelbare Einführung von Kohlenhydraten in den Organismus keine Veränderungen des Milchsäuregehaltes. Bezuglich des zweiten Momentes muß man wohl annehmen, daß die verschiedene Reaktion zu einem gewissen Grade von einem Unterschied in den klinischen Erscheinungen abhängt.

nungen abhing, obwohl natürlich die Möglichkeit individuell verschiedener Reaktionen sogar im Bereich der gleichen Erkrankungsform nicht ausgeschlossen ist.

Wie sehr die Notwendigkeit eines Studiums der in der Klinik zur Beobachtung kommenden Störungen seitens des Muskelsystems vom Standpunkt der chemischen Vorgänge wirklich geboten ist, zeigt das Erscheinen der Arbeit von *G. Bergmann und K. Dresel* über die Milchsäure bei der Myasthenie. Diese Autoren fanden bei der bezeichneten Erkrankung eine Vermehrung der Milchsäuremenge im Blut (es wurde nur eine einmalige Untersuchung im nüchternen Zustand im arteriellen und venösen Blut bei 7 Myasthenikern ausgeführt), wobei es von Interesse ist, daß der Grad der Vermehrung der Milchsäure der Intensität der klinischen Erscheinungen parallel ging.

Zum Schluß möchte ich auf folgendes hinweisen. An die Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie vom Standpunkt der Störungen der chemischen Dynamik wird man erst nach einer allseitigen Erforschung des Stoffwechsels in seinen sämtlichen Erscheinungen herantreten können. Es wäre unrationell und wenig erfolgreich, die Frage der Pathogenese vom Gesichtspunkt einer einzigen aufgedeckten Störung lösen zu wollen. Eine Reihe von Untersuchungen in dieser Richtung, die in unserer Klinik vorgenommen wurden, zeigen, daß ausgeprägte Störungen auch auf anderen Gebieten des Stoffwechsels vorkommen. Das einzige, was ich bereits jetzt auf Grund meiner Untersuchungen zu behaupten für möglich halte, ist folgende Erwägung, die von praktischer Bedeutung ist. Erstens, daß wir in der Untersuchung der Milchsäure des Blutes sowohl in der Ruhe, als auch nach Muskelarbeit eine objektive quantitative Methode zur Prüfung des Verlaufs des Prozesses besitzen. Für die Zwecke einer quantitativen Charakteristik halte ich für sehr bequem die Berechnungen des von mir empfohlenen „Koeffizienten der ‚Ausnutzung‘ der Milchsäure“, und zwar unter Berücksichtigung der relativen Natur des Begriffes „Ausnutzung“ (s. diesen Koeffizienten in der allgemeinen Tabelle). Zweitens, wie beschaffen auch die Versuche einer rationalen Behandlung der progressiven Muskeldystrophie sein mögen (und solche Versuche werden gegenwärtig von Prof. *Szczerbak* und in unserer Klinik gemacht), so muß von unserem Standpunkt aus eine der erforderlichen Bedingungen die Entfernung der überschüssigen Milchsäure aus dem Organismus (Blut, Muskel) sein. Da wir wissen, daß der Mangel an Sauerstoff eine Vermehrung der Milchsäure des Blutes nach sich zieht, so hielten wir es für möglich, vorzuschlagen, jegliche Therapie der Dystrophie mit einer gesteigerten Einführung von Sauerstoff in den Organismus mit Hilfe dieser oder jener Methode einhergehen zu lassen.

Ich bringe meinen Dank dem Prof. *E. K. Sepp* für seine wertvolle Hilfe in der Arbeit.

Tabelle 2. Wirkung des Adrenalins.

	Namen	Menge der Milchsäure nüchtern in mg %	Milchsäuremenge nach 15 Minuten	Milchsäuremenge nach 30 Minuten	Milchsäuremenge nach 45 Minuten
Dosierte Muskel-leistung	P-w.	16,5	21,75	18,75	15
Desgl. plus Adrenalin	„	26,5	33,5	22,0	26
Dosierte Muskel-leistung	W. L-tz.	20,75	18,25	14,75	13
Desgl. plus Adrenalin	„	22,5	30,0	20,75	16
Dosierte Muskel-leistung	M-wa.	18,75	20,0	16,0	11,25
Desgl. plus Adrenalin	„	27,75	22,5	17,75	23

Allgemeine Tabelle.

Laufende Nr. nach der Schwere der Erkrankung	Name des Patienten	Nüchtern- und Ruhe-Werte		15' nach der Muskel- leistung		30' nach der Muskel- leistung		45' nach der Muskel- leistung		Koeffizient der Ausnutzung der Kohlenhydrate	Koeffizient der Ausnutzung der Milchsäure
		Milch- säure in mg %	Blut- zucker in mg %	Milch- säure in mg %	Blut- zucker in mg %	Milch- säure in mg %	Blut- zucker in mg %	Milch- säure in mg %	Blut- zucker in mg %		
1 Kontrolle	K-w.	14	80	30,75	62	18,75	86	14,5	78	1,06	0,66
2 Kontrolle	B-w.	16,25	92	22	74	15,5	96	17,0	90	1,06	0,88
3 Kontrolle	Tsch-w.	16,5	79	20,75	72	14,5	74	17	81	1,05	0,94
1	P-w.	16,5	85	21,75	93	18,75	90	15	72	1,00	0,89
2	M-w.	18,25	95	24,75	88	16	106	14,25	76	1,05	0,99
3	M-w.	18,75	96	20	79	16	85	11,25	90	1,13	1,19
4	L-tz. S. J.	19,5	74	22,5	82	17,75	89	14,25	71	0,91	1,07
5	W-w. S.	20	83	18,25	78	13,0	76	16,5	88	1,02	1,26
6	L-tz. W.	20,75	88	18,25	90	14,75	87	13,0	97	0,96	1,35
7	W-w. K.	27,5	87	18,75	92	12,0	98	16,5	82	0,96	1,7
8	P-wa.	30,25	66	16	—	19,5	81	23,5	—	—	1,55

Literaturverzeichnis.

- ¹ Szczerbak: Wratschebnoje Djelo 1925, Nr 3 und Nr 8. — ² Szczerbak: Wratschebnoje Djelo 1928, Nr 12. — ³ Kuré: Klin. Wschr. 1927, Nr 15, 691. — ⁴ Kuré, Hoshino: Z. exper. Med. 26, H. 3/6 (1922). — ⁵ Magnus-Alsleben: Klin. Wschr. 1928, Nr 6, 737. — ⁶ Hoffmann und Wertheimer: Pflügers Arch. 217, 138 (1927). — ⁷ Meyerhof, O.: Die chemische Dynamik der Lebenserscheinungen (russ.). — ⁸ Meyerhof, O.: Klin. Wschr. 1925, Nr 8, 341. — ⁹ Hill, A.: Erg. Physiol. 15, 340 (1922). — ¹⁰ Meyerhof: Pflügers Arch. 185, 11 (1920). — ¹¹ Meyerhof, O.: Pflügers Arch. 188, 114 (1921). — ¹² Lenhardt: Klin. Wschr. 1928, Nr 26, 1225. — ¹³ Embden, G.: Klin. Wschr. 1927, Nr 6. — ¹⁴ Embden, G.: Z. physikal. Chem. 167, 137 (1927). — ¹⁵ Mendel, Engel und Goldscheider: Klin. Wschr. 1925, Nr 6. — ¹⁶ Mendel, Engel und Goldscheider: Klin. Wschr. 1925, Nr 7. — ¹⁷ Mendel, Engel und Goldscheider: Klin. Wschr. 1925, Nr 12. — ¹⁸ Mendel, Engel und Goldscheider: Klin. Wschr. 1925, Nr 17. — ¹⁹ Mendel, B. und J. Goldscheider: Biochem. Z. 164, 163 (1925). — ²⁰ Vas, M. und A. Lang: Biochem. Z. 72, 428 (1926). — ²¹ Buerger, M. und H. Kramer: Klin. Wschr. 1928, 16, 745. — ²² Schargorodsky, L. und M. Scheimann: Arch. f. Psychiatr. 81, 239 (1927). — ²³ Bergmann, G. und K. Dresel: Z. klin. Med. 1928, Nr 8, 120. — ²⁴ Büttner, H.: Hoppe-Seyler 161, 282.