Hormonale und pharmakologische Beeinflussung der Sauerstoffzehrung des Bluts.

V. Mitteilung.

Über die kombinierte Wirkung verschiedener Inkrete und Vegetativ- nervengifte auf den Sauerstoffverbrauch des Bluts.

Von

Eishichiro Tsukamoto.

(塚本 榮七郎)

(Aus der medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Reichsuniversität zu Sendai.)

Über die Wirkung einzelner Inkrete (Adrenalin, Insulin, Thyreoglandol, Pituglandol, Testiglandol, Ovoglandol, Thymoglandol, Epiglandol, Paraglandol und Anteglandol) und vegetativer Gifte (Atropin, Pilocarpin, Physostigmin, Cholin und Ergotamin) auf die Sauerstoffatmung des Bluts ist in meinen früheren Arbeiten (II. und III. Mitteilung) ausführlich berichtet worden. Nun wurde in vorliegender Arbeit die Veränderung des Sauerstoffverbrauchs des Bluts in vitro bei kombinierter Anwendung einiger Inkrete und Vegetativnervengifte untersucht.

1. Kombinierte Wirkung von Insulin und Atropin.

Bekanntlich ist Atropin ein Vertreter der parasympathikuslähmenden Gifte, und nach Garrelon und Santenoise¹⁾ u. a. reagiert das parasympathische Nervensystem auf Insulinzufuhr mit einer stundenlang anhaltenden physiologischen Erregbarkeitssteigerung, so dass Insulin der parasympathikuserregenden Giftgruppe einzureihen ist. Dass Insulin und Atropin auf den Energieumsatz nicht nur des Gesamtorganismus, sondern auch des isolierten Gewebes in entgegengesetztem Sinne wirken, ist schon von einigen Autoren nachgewiesen worden.

---

1) Garrelon und Santenoise, Compt. rend, Soc. Biol., 1924, **90**, 470.

Bei gleichzeitigem Zusatz von Insulin und Atropin erzielte Ahlgren²⁾ nach der Methylenblaumethode gegenseitige Hemmung inbezug auf die Gewebsatmung. Ferner bemerkte Holboll,³⁾ dass in den Atropinversuchen Insulin die akzelerierende Wirkung des Atropins auf die Gewebsoxydation völlig aufhebt.

Ich habe den Einfluss des gleichzeitigen Zusatzes von Insulin und Atropin zum Blut auf die Sauerstoffzehrung der Blutzellen nach der schon in den früheren Mitteilungen geschilderten Methode untersucht. Tab. 1 stellt die Ergebnisse einer Untersuchung dar, bei der grosse Dosen Insulin

Tabelle 1.

Der Einfluss von Insulin+Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,075 ccm Insulin+0,075 mg Atropin.)

I. A.=Blut mit Insulin+Atropin. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
1.	1,6	♂	I. A. 19,2 K. 14,1	27,5 22,1	39,7 33,6
2.	1,6	♀	I. A. 13,8 K. 19,1	24,5 26,7	36,5 34,2
3.	1,9	♀	I. A. 11,4 K. 12,4	22,5 20,5	24,9 24,6
58.	1,7	♂	I. A. 16,5 K. 14,3	24,2 20,5	32,6 27,1
Durchschnittswert			I. A. 15,2 K. 15,0	24,7 22,4	33,4 29,9

und Atropin, nämlich 0,075 ccm Insulin Toronto (1 EH.=0,1 ccm) und 0,075 mg des letzteren (Atropin. sulfur. Merck) pro 1 ccm defibrinierten Bluts, dem Blut zugesetzt und sein Sauerstoffverbrauch dreistündlich gemessen wurde.

Bei der Durchsicht obiger Tabelle findet man, dass der Sauerstoffkonsum des mit beiden Giften ver-

2) Ahlgren, Kl. Wochenschr., 1924, 667, Skand. Arch. f. Physiol., 1925, 46, 306.

3) Holboll, Skand. Arch. f. Physiol., 1926, 48, 225.

setzten Blutes, gegenüber dem des Kontrollbluts, wenn auch nicht erheblich, doch verschieden ist und, wenn auch nicht ausnahmslos, im allgemeinen etwas grösser (Fig. 1). In meiner früheren Mitteilung habe ich gezeigt, dass auf den Sauerstoffverbrauch des Bluts in vitro Insulin in grösserer Dose deutlich, Atropin aber nur wenig fördernd wirkt.

Versetzt man 1 ccm Blut mit einer Dose von Atropin und Insulin, die ungefähr der Hälfte derjenigen im vorigen Versuche entspricht, also mit 0,03 ccm des letzteren und 0,03 mg des ersteren, so ergibt sich fast dasselbe Resultat wie in Tab. 1 (Tab. 2).

Tabelle 2.

Der Einfluss von Insulin + Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,03 ccm Insulin + 0,03 mg Atropin)

I. A. = Blut mit Insulin + Atropin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
4.	1,7	♂	I. A. 27,5	33,5	39,8
			K. 26,0	32,5	39,5
5.	1,5	♀	I. A. 10,7	14,1	18,1
			K. 10,0	12,5	15,9
6.	1,8	♂	I. A. 16,4	20,4	21,5
			K. 13,1	17,5	20,6
7.	1,8	♀	I. A. 16,7	19,7	25,0
			K. 9,3	15,3	22,7
Durchschnittswert			I. A. 17,8	22,0	26,1
			K. 14,6	19,5	24,6

Bei gleichzeitiger Versetzung von 1 ccm Blut mit einer noch kleineren Dose von Insulin (0,005 ccm) und Atropin (0,005 mg) erhält man ein Ergebnis, das, wie in Tab. 3 u. Fig. 2 wiedergegeben, dem des Versuchs mit relativ grosser Dose ganz entgegengesetzt ist (vgl. Tab. 1). Also ist der Sauerstoffkonsum des Bluts, wenn auch nur ein wenig, doch merkbar kleiner als der des Kontrollbluts. Bei Zusatz jedes der beiden Gifte allein zum Blut steigert Insulin in kleiner Menge die Blutatmung, während Atropin sie hemmt, wie ich in meiner früheren Mitteilung berichtet habe. Nun ist auch der vorliegende Versuch in dem Sinne ausgefallen, dass eine Kombination einer geringen Menge Insulin und Atropin den Sauerstoffverbrauch des Bluts hemmt. Eigentlich kommt der Atropinwirkung, wie bekannt, nach pharmakologischer Regel die Eigenschaft zu, die Wirkung der parasympathikusreizenden Gifte zu beseitigen. Dass dies auch beim Sauerstoffverbrauch des Bluts der Fall ist, ist eine sehr interessante Erscheinung.

Tabelle 3.

Der Einfluss von Insulin+Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,005 ccm Insulin+0,005 mg Atropin)

I. A.= Blut mit Insulin+Atropin. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
8.	1,9	♂	I. A.	14,8	24,8	30,0
			K.	16,6	22,1	33,4
9.	1,6	♀	I. A.	35,1	38,6	41,1
			K.	35,5	39,4	42,9
10.	2,0	♂	I. A.	19,5	23,4	29,9
			K.	20,2	25,1	30,9
11.	1,5	♀	I. A.	12,1	17,8	21,2
			K.	14,5	20,1	25,6
Durchschnittswert			I. A.	20,6	26,1	30,6
			K.	21,7	26,7	33,2

Zusammenfassung:
Bei gleichzeitigem Zusatz von Atropin und Insulin zum Blut ist ihre Wirkungsweise je nach ihrer Menge verschieden. Bei grösserer Dose beider Gifte wird die Blutatmung gefördert, aber bei einer kleinen gehemmt.

2. Kombinierte Wirkung von Insulin und Pilokarpin.

Es war öfters davon die Rede, dass Insulin als Parasympathikusgift auf die Sauerstoffatmung der Blutzellen immer fördernd wirkt und, wie in der vorigen Arbeit gesagt, erhöht Pilokarpin, auch ein Parasympathikusgift, in kleinerer Menge die Blutzellatmung, wenn es sich auch bei einer grösseren gegen sie indifferent verhält. Um zu erkennen, was für ein Einfluss auf den Sauerstoffkonsum des Blutes ausgeübt wird, wenn man die beiden Gifte gleichzeitig dem Blute zusetzt, habe ich folgende Untersuchung ausgeführt.

Tabelle 4.

Der Einfluss von Insulin+Pilocarpin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,075 ccm Insulin+0,075 mg Pilocarpin)

I. P.=Blut mit Insulin+Pilocarpin. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
12.	1,6	♀	I. P. 14,8	19,2	22,2
			K. 13,3	15,4	18,3
13.	1,5	♀	I. P. 11,7	12,3	18,6
			K. 8,1	11,7	16,9
14.	1,6	♀	I. P. 18,4	26,3	37,8
			K. 19,7	21,7	35,7
15.	1,5	♂	I. P. 16,1	23,1	30,8
			K. 12,3	22,3	25,8
Durchschnittswert			I. P. 15,3	20,3	27,4
			K. 13,4	17,8	24,2

Aus Tab. 4 geht hervor, dass der Sauerstoffverbrauch des Bluts durch gleichzeitigen Zusatz einer grösseren Menge von Insulin (0,075 ccm) und Pilocarpin (0,075 mg) zu 1 ccm Blut gesteigert wird (Fig. 3). Es stellt sich bei grösserer Dosierung beider Gifte nur die Wirkung des Insulins allein ein, da der Zusatz des Pilocarpins in grösserer Menge an und für sich ohne Einfluss ist.

Fig. 3.

Bei der Versetzung des Bluts mit einer kleineren Menge beider Gifte (0,005 ccm Insulin, 0,0005 mg Pilocarpin : 1 ccm Blut) zeigte sich, wie aus Tab. 5 ersichtlich, eine deutliche Förderung des Sauerstoffkonsums des Bluts.

Lässt man eine relativ kleine Dose Pilocarpin und Insulin jedes für sich einwirken, so wird die Blutzellatmung deutlich gesteigert, worauf ich in der vorhergehenden Arbeit eingegangen bin. Auch bei gleichzeitigem Zusatz beider Gifte erhöht sich die Blutatmung auffallend, welches Resultat aber nicht die algebraische Summe der Wirkungen beider Gifte ist, wie die obige Tabelle zeigt.

Tabelle 5.

Der Einfluss von Insulin + Pilokarpin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,005 ccm Insulin + 0,005 mg Pilokarpin)

I. P. = Blut mit Insulin + Pilokarpin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
16.	1,7	♀	I. P.	11,4	15,7	18,0
			K.	12,7	14,9	16,5
17.	1,8	♂	I. P.	13,5	18,1	23,8
			K.	12,9	16,8	21,8
18.	1,9	♀	I. P.	13,4	17,6	24,2
			K.	13,2	17,3	21,8
19.	2,0	♀	I. P.	20,2	25,1	30,5
			K.	16,2	19,7	27,8
Durchschnittswert			I. P.	14,6	19,1	24,1
			K.	13,8	17,2	22,0

Nach Holboell²⁰ wird in den Pilokarpininsulinversuchen, wo das Alkaloid zuerst zugesetzt worden ist, die fördernde Wirkung des Alkaloids geschwächt, während in denjenigen Versuchen, wo Insulin zuerst zugesetzt worden ist, eine ausgesprochene Hemmung eintritt, da zwischen der Einwirkung des Insulins und des zu untersuchenden Pilokarpins auf die Gewebsatmung ein antagonistisches Verhältnis besteht. Aber nach meinem Versuchsergebnis wirken beide Gifte sowohl in grösseren als auch in kleineren Dosen niemals antagonistisch.

Zusammenfassung: Wird das Blut gleichzeitig mit Insulin und Pilokarpin versetzt, so wird sein Sauerstoffverbrauch immer gefördert.

3. Kombinierte Wirkung von Adrenalin und Atropin.

Es wurde in der zweiten Mitteilung erwähnt, dass Adrenalin nachweislich die Tendenz zeigt, auf die Sauerstoffatmung des Blutes in vitro in grossen Dosen hemmend, aber in kleinen erhöhend zu wirken, weiter in der dritten Mitteilung, dass Atropin in kleineren Dosen sie hemmt, während es in grösseren, wenn auch nicht ganz deutlich, sie doch mehr fördert. Nun ergab sich bei der Beobachtung des Blutatmungszustandes nach gleichzeitigem Zusatz von Atropin und Adrenalin zum Blut in vitro Folgendes (Fig. 4, 5 u. Tab. 6, 7, 8).

Tab. 6 zeigt den Sauerstoffverbrauch beim Zusatz einer grösseren Menge Adrenalin-Atropingemisch (0,075 mg Atropin, 0,075 mg Adrenalin) zu 1 ccm Blut. Diese Tabelle zeigt, dass der Sauerstoffkonsum des Adrenalin-Atropinblutes in allen Fällen gegenüber dem der Kontrolle keinen grossen Unterschied aufweist (Fig. 4). Setzt man je für sich allein von

Tabelle 6.

Der Einfluss von Adrenalin + Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,075 mg Adrenalin + 0,075 mg Atropin)

Ad. At. = Blut mit Adrenalin + Atropin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std	9 Std.
20.	1,6	♂	Ad. At. 13,4	22,8	33,2
			K. 14,1	22,1	33,6
21.	1,6	♀	Ad. At. 20,0	27,0	30,9
			K. 19,1	26,7	34,2
22.	1,9	♀	Ad. At. 12,4	20,3	25,0
			K. 12,4	20,5	24,6
23.	1,7	♀	Ad. At. 15,1	20,2	25,1
			K. 14,3	20,5	27,1
			Ad. At. 15,2	22,6	28,8
			K. 15,0	22,5	29,9
Durchschnittswert					

Atropin und Adrenalin dieselbe Dose dem Blut hinzu, so wird auf den Gaswechsel des Bluts von letzterem eine herabsetzende und von ersterem eine mehr fördernde Wirkung ausgeübt, aber bei gleichzeitigem Zusatz beider, wie aus obiger Tabelle ersichtlich, kaum ein Einfluss bemerkt, was wohl darauf beruht, dass Adrenalin in diesem Falle durch seine hemmende Wirkung den Effekt des Atropins beseitigt hat.

Fig. 4.

Tab. 7 (Fig. 5) (0,03 Adrenalin u. 0,03 mg Atropin zu 1 ccm Blut) und Tab. 8 (0,005 Adrenalin u. 0,005 mg Atropin zu 1 ccm Blut) veranschaulichen den Sauerstoffverbrauch des Bluts bei Zusatz einer kleineren Dose beider Gifte zum Blut. Jetzt zeigt sich ein ganz anderes Verhalten gegenüber dem Versuch mit grösseren Dosen. Das mit beiden Giften versehene Blut verbraucht offenbar eine kleinere Menge Sauerstoff als das der Kontrolle.

Eigentlich ergeben die Sympathikusreizung und Parasympathikuslähmung denselben Effekt, so dass man vermuten kann, dass bei gleichzeitiger Anwendung eines sympathikusreizenden und parasympathikuslähmenden

Tabelle 7.

Der Einfluss von Adrenalin+Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
 (1 ccm Blut : 0,03 mg Adrenalin+0,03 mg Atropin)
 Ad. At.=Blut mit Adrenalin+Atropin. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
24.	1,7	♂	Ad. At. 23,5	30,0	36,0
			K. 26,0	32,5	39,0
25.	1,5	♀	Ad. At. 10,0	12,5	15,9
			K. 9,7	14,1	20,0
26.	1,8	♂	Ad. At. 13,1	17,5	20,6
			K. 13,1	20,2	22,2
27.	1,8	♀	Ad. At. 9,3	15,3	22,7
			K. 11,7	19,0	24,0
Durchschnittswert			Ad. At. 14,0	18,8	23,8
			K. 15,1	21,5	26,3

Giftes die sympathikusreizende oder parasympathikuslähmende Wirkung verdoppelt wird. Dann ist es denkbar, dass bei gleichzeitigem Zusatz von Adrenalin und Atropin die Wirkung des einen von ihnen in doppelter Stärke in die Erscheinung tritt. Dass jedoch bei gleichzeitigem Zusatz beider Gifte in relativ

Fig. 5.

Tabelle 8.

Der Einfluss von Adrenalin+Atropin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
 (1 ccm Blut : 0,005 mg Adrenalin+0,005 mg Atropin)
 Ad. At.=Blut mit Adrenalin+Atropin. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
28.	1,9	♂	Ad. At. 16,2	18,6	28,3
			K. 16,6	22,1	33,4
29.	1,6	♀	Ad. At. 34,2	37,3	40,8
			K. 35,5	39,4	42,9
30.	2,0	♂	Ad. At. 18,2	22,3	28,6
			K. 20,2	25,1	30,9
31.	1,5	♀	Ad. At. 13,8	19,8	24,2
			K. 14,5	20,1	25,6
			Durchschnittswert		
			Ad. At. 20,6	24,5	30,5
			K. 21,7	26,7	33,2

kleinen Mengen zu den isolierten Blutzellen die Blutatmung so verändert wird, als ob Atropin fast allein wirkte, rührt wohl daher, dass die Adrenalinwirkung durch Atropin beseitigt wird.

Zusammenfassung: Bei gleichzeitigem Zusatz relativ grosser Dosen von Adrenalin und Atropin zum Blut wird dessen Sauerstoffverbrauch kaum beeinflusst, aber bei relativ kleinen Dosen auffallend herabgesetzt.

4. Kombinierte Wirkung von Adrenalin und Pilokarpin.

Selbstverständlich entfaltet Adrenalin und Pilokarpin jedes für sich auf den Gesamtorganismus eine eigentliche Wirkung, und dass jedes für sich auch noch in eigentümlicher Weise auf die Atmung der isolierten Blutzellen wirkt, das wurde schon besprochen. Jetzt habe ich beide Gifte in verschiedenen Mengen gleichzeitig dem Blut zugefügt und die dadurch zustande kommende Veränderung der Blutzellatmung an Hand des Sauerstoffkonsums des Bluts ermittelt, was folgende Resultate ergab (Tab. 9 u. Fig. 6).

Tabelle 9.

Der Einfluss von Adrenalin+Pilokarpin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
1 ccm Blut : 0,0005 mg Adrenalin (I), 0,05 mg Adrenalin+0,0005 mg Pilokarpin (II),
0,0005 mg Adrenalin+0,0005 mg Pilokarpin (III). K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
32.	1,9	♂	I.	12,2	17,2	21,7
			II.	11,8	16,8	20,5
			III.	11,9	16,6	19,9
			K.	11,6	16,8	20,3
33.	1,7	♀	I.	10,6	16,2	18,9
			II.	10,6	15,4	18,8
			III.	10,3	15,1	18,3
			K.	10,6	15,2	18,5
34.	1,8	♂	I.	9,2	16,4	21,9
			II.	8,9	16,0	21,6
			III.	8,3	15,8	20,7
			K.	8,5	15,8	21,3
35.	1,8	♀	I.	13,5	18,8	23,5
			II.	13,2	17,9	22,9
			III.	13,0	17,8	22,6
			K.	13,2	18,0	22,7
36.	1,9	♂	I.	15,2	21,0	27,5
			II.	14,9	20,0	26,9
			III.	14,6	19,8	26,8
			K.	14,7	20,1	26,9
Durchschnittswert			I.	12,1	17,9	22,9
			II.	11,9	17,2	22,1
			III.	11,6	17,0	21,7
			K.	11,7	17,2	21,9

Fig. 6.

In der Tabelle zeigt I den Sauerstoffverbrauch des Bluts beim Zusatz einer kleinen Dose Adrenalin allein (0,0005 mg Adrenalin : 1 ccm Blut) zum Blut, wo er in allen Fällen gefördert zu sein scheint, II einen solchen bei gleichzeitigem Zusatz einer relativ grossen Menge (0,05 mg) Adrenalin und einer relativ kleinen Menge (0,0005 mg) Pilokarpin zu 1 ccm Blut, wobei die Blutzellatmung von der des Kontrollbluts nicht wesentlich abweicht, und III einen solchen bei gleichzeitigem Zusatz von Adrenalin und Pilokarpin in relativ kleiner Dose zum Blut (je 0,0005 mg : 1 ccm Blut), in welchem Falle der Verlauf der Blutatmung fast gleich ist wie bei II. Dass bei Zusatz eines Gemisches aus 0,05 mg Adrenalin und 0,0005 mg Pilokarpin die Sauerstoffatmung des Bluts sich nicht merklich verändert, kommt wohl daher, dass die Wirkung des Pilokarpins, sie zu erhöhen, durch das herabsetzende Vermögen des Adrenalins in relativ grosser Dose vernichtet wird. Doch müsste, da Adrenalin in relativ kleiner Dose, wie I zeigt, die Blutzellatmung deutlich erhöht und Pilokarpin die gleiche Tendenz hat, bei gleichzeitigem Zusatz beider Gifte in relativ kleinen Dosen die Atmung des Bluts *in vitro* deutlich verstärkt werden. Aber dass dies in Wirklichkeit nicht der Fall ist, könnte auf den ersten Blick paradox erscheinen. Dies lässt sich wohl durch die Annahme erklären, dass vielleicht das Zusammenwirken beider Gifte, jedes in relativ kleiner Menge, einen Effekt hervorbringt, als ob eines von ihnen allein in relativ grosser Dose eingewirkt hätte.

Zusammenfassung: Bei gleichzeitigem Zusatz von Adrenalin und Pilokarpin zum Blut *in vitro* lässt sich seine Sauerstoffatmung nicht wesentlich verändern.

5. Kombinierte Wirkung von Adrenalin und Insulin.

Durch verschiedene experimentelle und klinische Beobachtungen ist bestätigt worden, dass Nebenniere und Pankreas auf den Gesamtorganismus

mus und die isolierten Organe durch ihre Inkrete einwirken und zwar die erstere sympathikusreizend und das letztere parasympathikuseregend, also antagonistisch zueinander.

Zuelzer⁷⁾ Frugoni⁵⁾ und Comessatti⁶⁾ u. a. berichten, dass der Pankreassaft die Fähigkeit hat, die Adrenalinglykosurie zu verhindern, wenn er in grosser Menge vor dem Adrenalin injiziert wird. Loewi⁷⁾ hat festgestellt, dass Pankreas die Funktion besitzt, sympathische Hemmung zu erregen bzw. die Reizbarkeit sympathischer Förderungsnerven herabzusetzen. Kitamura⁸⁾ hat durch Untersuchung an Kaninchen bestätigt, dass durch Injektion von 0,5 ccm 0,1%iges Adrenalin entstehende Hyperglykämie und Glykosurie durch 0,2 ccm Insulin ausgeschaltet wird. Kylin,⁹⁾ Csépai und Weiss¹⁰⁾ u. a. betonen von kardiovaskulärer Seite her, dass Insulin und Adrenalin aufeinander antagonistisch wirken, und Gottschalk,¹¹⁾ dass durch Insulin in grossen Dosen bei Fröschen innerhalb drei Stunden Streckkrämpfe erzeugt werden, die durch nachfolgende Adrenalininjektion zurückgehen. Boden und Wankell¹²⁾ fanden am isolierten Meerschweinchendickdarm Insulin und Adrenalin gegeneinander antagonistisch einwirken. Kogan und Ponirowsky¹³⁾ haben bemerkt, dass Insulin in kleinen, nicht toxischen Dosen nur eine schwache und kurzdauernde Blutdruckherabsetzung hervorruft, jedoch bereits die blutdruckerhöhende Wirkung des Adrenalins hemmt; dass bedeutende, toxische Insulindosen den Blutdruck, wenn auch gleichfalls nur auf kurze Zeit, deutlich herabsetzen und die druckerhöhende Wirkung entsprechend den grösseren Adrenalindosen hemmen, und dass eine kleine Menge Insulin keine Salivation hervorruft; ferner, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin und Adrenalin die durch Injektion des letzteren auftretende Salivation gehemmt wird, dass eine grosse toxische Insulinmenge nicht nur starke Speichelabsonderung, sondern auch allgemeine Reaktion hervorruft, welche aber durch entsprechend grosse Adrenalindose sofort neutralisiert und dadurch verhindert wird.

Zu der Untersuchung, wie der Gaswechsel der Blutzellen durch Zusammenwirken beider Gifte beeinflusst wird, habe ich den Sauerstoffverbrauch des Bluts in vitro, welches mit ihnen versetzt wurde, gemessen. Tab. 10 stellt die Sauerstoffzehrung bei gleichzeitigem Zusatz beider Gifte in grösserer Dose (0,075 mg Adrenalin und 0,075 ccm Insulin-Tronto: 1 ccm Blut) dar.

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, dass der Sauerstoffkonsum des Bluts bei Zusatz der Giftmischung meistens mehr oder weniger gefördert wird gegenüber dem des Kontrollbluts. Es war öfters davon die Rede, dass der Sauerstoffverbrauch des Bluts durch eine grosse Menge Adrenalin deutlich

4) Zuelzer, Berl. kl. Wochenschr., 1901, 1209.

5) Frugoni, Berl. kl. Wochenschr., 1908, 1606.

6) Comessatti, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, 60, 243.

7) Loewi, Münch. med. Wochenschr., 1907, 1411.

8) Kitamura, Nippon-Naika-Gakkai-Zasshi, 1924-25, 12, 1068 (jap.).

9) Kylin, Med. Kl., 1925, 1262; Skand. Arch. f. Physiol., 1925, 46, 321.

10) Csépai und Weiss, Wien. Arch. f. inn. Med., 1925, 10, 195.

11) Gottschalk, Biochem. Zeitschr., 1925, 159, 502.

12) Boden und Wankell, Kl. Wochenschr., 1925, 1823.

13) Kogan und Ponirowsky, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1925, 47, 557.

Tabelle 10.

Der Einfluss von Adrenalin + Insulin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,075 mg Adrenalin + 0,075 ccm Insulin)

In. Ad. = Blut mit Insulin + Adrenalin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
37.	1,6	♂	In. Ad.	14,8	24,5	35,5
			K.	14,1	22,1	33,6
38.	1,6	♀	In. Ad.	19,4	27,6	34,5
			K.	19,1	26,7	34,2
39.	1,9	♀	In. Ad.	12,8	21,5	31,0
			K.	12,4	20,5	24,6
40.	1,7	♂	In. Ad.	14,5	21,0	28,5
			K.	14,3	20,5	27,1
Durchschnittswert			In. Ad.	15,4	23,7	32,4
			K.	15,0	22,5	29,9

herabgesetzt, aber durch eine grosse Dose Insulin allein meist gesteigert wird. Und wenn man, wie die obige Tabelle zeigt, ein Gemisch aus beiden Giften dem Blut zusetzt, so lässt sich sein Sauerstoffverbrauch, wenn auch nicht erheblich, fördern, was wohl daher rührt, dass die fördernde Wirkung des Insulins die hemmende Kraft des Adrenalins überwindet.

Bei gleichzeitigem Zusatz eines Gemisches aus Adrenalin und Insulin im Verhältnis von 0,005 mg resp. 0,03 mg Adrenalin und 0,005 ccm resp. 0,003 ccm Insulin : 1 ccm Blut ergibt sich das in Tabb. 11 (Fig. 7) resp. 12 angegebene Resultat. Wie auf den ersten Blick ersichtlich, ist in den beiden Versuchsreihen der Sauerstoffverbrauch des mit Giftmischung ver-

Tabelle 11.

Der Einfluss von Adrenalin + Insulin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,03 mg Adrenalin + 0,03 ccm Insulin)

Ad. In. = Blut mit Adrenalin + Insulin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
41.	1,6	♀	Ad. In. 10,5 K. 8,0	13,9 12,3	16,2 13,6
42.	1,6	♀	Ad. In. 5,7 K. 5,4	16,8 13,3	21,6 17,7
43.	1,4	♂	Ad. In. 14,5 K. 12,5	16,8 15,7	19,9 18,5
44.	1,5	♀	Ad. In. 12,0 K. 6,3	16,8 15,2	21,5 20,2
Durchschnittswert			Ad. In. 10,7 K. 8,1	16,1 14,1	19,8 17,4

Tabelle 12.

Der Einfluss von Adrenalin+Insulin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,005 mg Adrenalin + 0,005 ccm Insulin)

Ad In. = Blut mit Adrenalin + Insulin. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
45.	1,7	♂	Ad. In. 27,9	55,4	67,6
			K. 22,5	44,1	64,7
46.	1,5	♂	Ad. In. 21,5	25,4	33,6
			K. 17,9	23,4	31,2
47.	1,6	♀	Ad. In. 25,9	30,9	37,3
			K. 20,6	28,1	33,1
48.	1,7	♀	Ad. In. 10,9	16,8	20,1
			K. 8,4	10,5	14,3
Durchschnittswert			Ad. In. 21,6	32,1	39,7
			K. 17,4	26,5	35,8

Fig. 7.

sehenen Bluts gegenüber dem bei der Kontrolle bedeutend erhöht. Es ist schon festgestellt worden, dass, wenn das Blut mit relativ kleiner Dose des einen der beiden Gifte versetzt wird, sein Gaswechsel in allen Fällen sich deutlich fördern lässt. Und bei gleichzeitigem Zusatz beider in kleinerer Dose

resultiert, wie aus obiger Tabelle ersichtlich, deutlich erhöhte Atmung des Bluts.

Boden und Wankell¹²⁾ berichteten, dass sich am Trendelenburgschen Froschenkelpräparat unter Insulin konstante Abnahme der Tropfenzahl zeigte, dass es also an diesem Präparate im gleichen Sinne zu wirken scheint wie Adrenalin, und Ahlgren²⁾ sagte: „Bei gleichzeitigem Zusatz von Insulin und Adrenalin findet man diese Hormone in einer gewissen Konzentration ihre beschleunigende Wirkung auf die Gewebsatmung gegenseitig völlig aufheben. Bei einer anderen Konzentration erhält man unvollständige Hemmung oder Dominanz entweder der Insulin- oder Adrenalinwirkung. Insulin und Adrenalin sind also in ihrer kalorigenen Wirkung gleichzeitig Antagonisten und Agonisten.“

Auch meine Untersuchung kann wie die der oben genannten Autoren so aufgefasst werden, dass Adrenalin und Insulin in relativ grossen Dosen antagonistisch, aber in relativ kleinen synergetisch wirken.

Zusammenfassung: Fügt man Insulin und Adrenalin gleichzeitig dem Blut hinzu, so scheinen sie auf die Sauerstoffatmung des Bluts in relativ grossen Dosen antagonistisch, aber in relativ kleinen im Gegenteil mehr oder weniger synergetisch zu wirken. Der Sauerstoffverbrauch des Bluts im vitro lässt sich durch die Giftmischung in beiden Dosen fördern.

6. Kombinierte Wirkung von Adrenalin und Ergotamin.

Bekanntlich ist Adrenalin ein Sympathikusreizgift und Ergotamin sein Antagonist. Dass von beiden jedes für sich auch auf die Blutzellatmung in vitro ganz entgegengesetzt wirkt, wurde in einer früheren Mitteilung besprochen. Ich habe weiter untersucht, auf welche Weise der Gaswechsel des Bluts beeinflusst wird, wenn man beide gleichzeitig dem letzteren in vitro zufügt, um ihre gegenseitige Beziehung zu ermitteln (Tab. 13 u. Fig. 8). Es zeigt I den Fall, wo eine relativ grosse Dose Ergo-

Tabelle 13.

Der Einfluss von Adrenalin + Ergotamin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
1 ccm Blut : 0,05 mg Ergotamin (I), 0,05 mg Ergotamin + 0,05 mg Adrenalin (II),
0,0005 mg Ergotamin + 0,0005 mg Adrenalin (III). K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
49.	2,0	♂	I.	13,3	18,3	29,6
			II.	12,3	17,4	28,2
			III.	12,9	17,5	28,9
			K.	12,4	17,6	28,2
50.	2,1	♂	I.	22,8	34,3	43,0
			II.	21,6	33,4	42,2
			III.	21,9	33,6	42,1
			K.	22,0	33,8	41,9
51.	2,1	♂	I.	18,2	31,3	44,2
			II.	16,4	29,9	42,7
			III.	16,9	28,7	42,5
			K.	16,1	30,1	42,9
52.	1,8	♀	I.	12,9	20,5	29,8
			II.	10,8	18,9	27,9
			III.	11,0	18,8	28,1
			K.	10,9	18,6	27,8
53.	1,7	♂	I.	13,1	22,4	30,3
			II.	12,5	21,8	28,9
			III.	12,3	21,5	28,8
			K.	12,6	21,6	29,0
Durchschnittswert			I.	16,1	25,4	35,4
			II.	14,7	24,3	34,0
			III.	15,0	24,0	34,1
			K.	14,8	24,3	34,0

Fig. 8.

taminum tartaricum (0,05 mg Ergotamin: 1 ccm Blut) allein dem Blut zugesetzt wurde und wo, wie auf den ersten Blick ersichtlich, die Blutzellatmung gesteigert wird, II einen solchen mit gleichzeitigem Zusatz von Adrenalin und Ergotamin in relativ grossen Dosen (je 0,05 mg zu 1 ccm Blut), wo alle Versuche fast gleich ausfielen wie die Kontrolle, und III einen

solchen mit relativ kleinen Dosen (je 0,0005 mg) beider Gifte, wo sich auch wie bei II ein ähnliches Ergebnis wie bei der Kontrolle zeigte. Also wird bei II und III die Blutatmung weder verstärkt noch gehemmt. Nach der Beobachtung von Ahlgren²⁾ zeigten bez. des Stoffwechsels der Froschmuskeln das gleichzeitig hinzugefügte Adrenalin und Ergotamin Tendenz zu gegenseitig hemmender Wirkung. Auch meine Versuche lassen erkennen, dass die hemmende Phase des Adrenalins resp. Ergotamins durch die erhöhende Wirkung des letzteren resp. ersteren aufgehoben wird, dass also beide gegenseitig ihre Wirkung geltend machen. So kann man sagen, dass Adrenalin und Ergotamin nicht nur auf den Gesamtorganismus oder die einzelnen Organe, sondern auch auf den Gaswechsel der isolierten überlebenden Erythrozyten in entgegengesetztem Sinne wirken.

Zusammenfassung: Adrenalin und Ergotamin wirken, dem Blut gleichzeitig zugesetzt, auf seine Sauerstoffzehrung weder verstärkend noch hemmend. Also scheinen beide auf die Blutzellatmung in vitro in entgegengesetztem Sinne zu wirken.

7. Kombinierte Wirkung von Ergotamin und Atropin.

Es wurde schon mehrmals erwähnt, dass Ergotamin in grossen Dosen die Blutzellatmung erhöht, aber in kleinen dazu neigt, sie herabzusetzen, und auch Atropin in kleinen auf sie hemmend wirkt, während einer grösseren Menge mehr oder minder fördernde Wirkung zukommt. Um den Einfluss des gleichzeitigen Zusatzes beider Gifte auf den Sauerstoffver-

brauch des Bluts in vitro zu beobachten, habe ich Versuche angestellt, deren Ergebnisse in Tab. 14 wiedergegeben sind.

Tabelle 14.

Der Einfluss von Atropin+Ergotamin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
1 ccm Blut : 0,0005 mg Atropin+0,05 mg Ergotamin (I), 0,0005 mg Atropin+
0,0005 mg Ergotamin (II), 0,0005 mg Atropin (III). K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
54.	1,9	♂	I.	10,9	16,7	22,1
			II.	10,5	15,2	21,9
			III.	10,7	16,6	22,1
			K.	11,5	16,9	22,6
55.	1,9	♂	I.	12,6	20,2	25,5
			II.	11,9	20,1	24,0
			III.	12,6	20,8	24,0
			K.	12,8	20,9	25,9
56.	1,5	♂	I.	12,8	20,2	29,0
			II.	12,2	19,2	27,7
			III.	12,6	19,7	28,9
			K.	13,0	20,9	29,5
57.	1,8	♀	I.	10,5	14,0	17,5
			II.	10,0	13,8	17,0
			III.	10,4	13,8	17,3
			K.	10,8	14,5	17,6
58.	1,9	♂	I.	14,0	21,5	28,6
			II.	13,9	21,2	27,8
			III.	14,0	21,1	28,0
			K.	14,8	22,1	28,7
Durchschnittswert			I.	12,2	18,5	24,5
			II.	11,7	17,9	23,7
			III.	12,1	18,4	24,1
			K.	12,6	19,1	24,9

Fig. 9.

In Tab. 14 (Fig. 9) zeigt I die Sauerstoffzehrung des Bluts bei gleichzeitigem Zusatz von Ergotamin und Atropin im Verhältnis von resp. 0,05 und 0,0005 mg zu 1 ccm. Hier ist sie ein wenig kleiner als bei der Kontrolle. II zeigt den Sauerstoffverbrauch der Blutzellen bei gleichzeitigem Einwirkenlassen von Atropin und Ergotamin auf das Blut, und zwar im Verhältnis von resp. 0,0005 mg und 0,00005 zu 1 ccm.

Hiernach verhält er sich ebenso wie bei I, und die Blutzellatmung neigt deutlich zur Hemmung. Bei III handelt es sich um Experimente, in denen Atropin allein in kleiner Dose (0,0005 mg) zugesetzt wurde. Auch hier zeigt sich Tendenz zur Hemmung.

Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse dieser drei Versuchsreihen ergibt sich, dass bei gleichzeitigem Einwirkenlassen von Ergotamin und Atropin immer nur Atropin seine Wirkung geltend macht, ohne dass das Ergotamin selbst zur Wirkung kommt, also dass die Wirkung des letzteren von der des ersteren aufgehoben wird. Es geht daraus hervor, dass Atropin, welchem bekanntlich das Vermögen zukommt, die Wirkung der Parasympathikusreizgifte aufzuheben, auch den Ergotamineffekt auf den Sauerstoffverbrauch des Bluts *in vitro*, sei er ein fördernder, sei er ein hemmender, beseitigen kann.

Zusammenfassung: Bei gleichzeitigem Einwirkenlassen von Atropin und Ergotamin auf das Blut *in vitro* macht sich immer nur die Wirkung des ersteren geltend, ohne dass die des letzteren auftritt.

8. Kombinierte Wirkung von Ergotamin und Pilokarpin.

Von der alleinigen Wirkung von Ergotamin oder Pilokarpin auf die Blutzellatmung *in vitro* war schon die Rede. In diesem Kapitel wird auf die Veränderungen der Blutatmung bei gleichzeitigem Zusatz beider Gifte zur Erkenntnis ihrer gegenseitigen Beziehungen eingegangen. In Tab. 15 und Fig. 10 ist das erhaltene Ergebnis wiedergegeben. I zeigt die Grösse der Blutatmung beim Zusatz von Ergotamin und Pilokarpin zum Blut im Verhältnis von resp. 0,05 mg und 0,0005 mg zu 1 cem Blut, II eine solche beim Zusatz beider Gifte in der Dose von je 0,0005 mg und III die Versuchsreihe, wo 0,0005 mg Pilokarpin allein 1 cem Blut hinzugefügt worden ist.

Aus I ist ersichtlich, dass der Sauerstoffverbrauch in allen Fällen, wenn auch nicht erheblich, so doch im grossen und ganzen dazu neigt, gefördert zu werden; bei II und III ist die Erhöhung des Sauerstoffkonsums ziemlich ausgesprochen.

Pilokarpin wirkt auf die Blutzellatmung eigentlich nur in relativ kleinen Dosen erhöhend, Ergotamin in relativ grossen nur schwach steigernd, aber in relativ kleinen Mengen hat es im Gegenteil die Tendenz, sie mehr oder minder zu hemmen. Doch scheint nach dem obigen Resultat bei gleichzeitigem Einwirkenlassen von Ergotamin und Pilokarpin die Wirkung des

Tabelle 15.

Der Einfluss von Pilokarpin + Ergotamin auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.
 1 ccm Blut : 0,05 mg Ergotamin + 0,0005 mg Pilokarpin (I), 0,0005 mg Ergotamin +
 0,0005 mg Pilokarpin (II), 0,0005 mg Pilokarpin (III). K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
59.	1,7	♂	I.	13,2	16,2	18,9
			II.	13,9	16,6	19,5
			III.	13,8	16,6	19,3
			K.	13,0	16,1	18,5
60.	1,6	♀	I.	14,1	16,8	20,0
			II.	14,3	17,9	23,2
			III.	14,3	17,7	23,0
			K.	13,7	16,5	19,8
61.	2,0	♀	I.	11,4	15,7	18,3
			II.	12,3	16,6	19,4
			III.	12,2	16,6	19,2
			K.	10,6	15,4	17,1
62.	1,6	♂	I.	10,7	14,7	20,0
			II.	11,6	15,7	25,7
			III.	11,6	15,3	25,3
			K.	9,9	14,1	19,5
63.	1,8	♂	I.	18,9	23,5	28,6
			II.	19,3	24,3	30,3
			III.	19,3	24,2	30,0
			K.	17,7	23,0	27,7
Durchschnittswert			I.	13,7	17,4	21,2
			II.	14,3	18,2	23,6
			III.	14,2	18,1	23,4
			K.	13,0	17,0	20,5

letzteren durch eine relativ grosse Dose des ersteren un-
 deutlich zu werden, wäh-
 rend bei Gegenwart einer
 relativ kleinen Dose Ergo-
 tamin nur die Pilokarpin-
 wirkung zum Vorschein
 kommt. Also hebt Ergo-
 tamin in grossen Dosen die
 Wirkung des Pilokarpins
 auf die Blutzellatmung in

vitro auf und zeigt in kleinen Dosen die Tendenz, im Gegenteil von der
 Pilokarpinwirkung vernichtet zu werden.

Zusammenfassung: Bei gleichzeitigem Einwirkenlassen von Er-
 gotamin und Pilokarpin auf das Blut in vitro beseitigt ersteres in relativ
 grossen Menge die Wirkung des letzteren und erhöht dadurch nur schwach

die Blutzellatmung, während die hemmende Wirkung von Ergotamin in relativ kleiner Menge durch die Pilokarpinwirkung aufgehoben zu werden scheint und der Sauerstoffkonsum des Bluts erheblich befördert wird.

9. Kombinierte Wirkung von Pituglandol und Thyreoglandol.

Dass die Hypophyse und Schilddrüse nicht nur im Gesamtorganismus, sondern auch im Energieumsatz der isolierten überlebenden Organe und Gewebe eine grosse Rolle spielt, wurde von vielen Autoren sowohl klinisch als auch experimentell nachgewiesen, was ich in meiner früheren Arbeit¹⁴⁾ besprochen habe. Ich habe in dieser Arbeit bestätigt, dass Pituglandol (Hypophysenhinterlappenextrakt) auf die Blutzellatmung etwas hemmend, dagegen Thyreoglandol (Schilddrüsenextrakt) deutlich steigernd wirkt. Zur Ermittlung davon, auf welche Weise der Gaswechsel des Bluts bei gleichzeitigem Zusatz dieser beiden Inkrete beeinflusst wird, habe ich sie in verschiedenen Mengen zugleich dem Blut *in vitro* zugefügt und seinen Sauerstoffverbrauch gemessen.

Tabelle 16.

Der Einfluss von Pituglandol+Thyreoglandol auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 cem Blut : 0,075 cem Pituglandol+0,075 cem Thyreoglandol)

P. T. = Blut mit Pituglandol+Thyreoglandol. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
64.	1,6	♀	P. T.	15,4	19,8	21,9
			K.	13,3	15,4	18,3
65.	1,5	♀	P. T.	10,4	12,3	17,9
			K.	8,1	11,7	16,9
66.	1,6	♀	P. T.	19,4	22,4	38,9
			K.	19,7	21,7	35,2
67.	1,5	♂	P. T.	16,9	24,2	31,1
			K.	12,3	22,3	25,8
Durchschnittswert			P. T.	15,5	19,7	27,5
			K.	13,4	17,8	24,2

Tab. 16 zeigt den Sauerstoffkonsum des Bluts bei gleichzeitigem Zusatz von Pituglandol (Roche) und Thyreoglandol (Roche) in relativ grosser Menge (0,075 cem Pituglandol und 0,075 cem Thyreoglandol: 1 cem Blut); hier ist er in allen Versuchen deutlich gefördert (Fig. 11).

14) Tsukamoto, Tohoku Journ. Exp. Med., 1929, 12, 179.

Fig. 11.

Dann habe ich eine relativ kleine Dose Pituglandol und Thyreoglandol, d. h. die beiden Hormone, dem Blut im Verhältnis von je 0,005 ccm zu 1 ccm zugesetzt, wobei auch das mit Hormongemisch versetzte Blut einen stärkeren Sauerstoffverbrauch aufwies als das der Kontrolle (Tab. 17).

Tabelle 17.

Der Einfluss von Pituglandol+Thyreoglandol auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,005 ccm Pituglandol+0,005 ccm Thyreoglandol)

P. T. = Blut mit Pituglandol+Thyreoglandol. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
68.	1,7	♀	P. T.	13,2	14,7	16,7
			K.	12,7	14,9	16,5
69.	1,8	♂	P. T.	16,6	20,9	23,3
			K.	12,9	16,8	21,8
70.	1,9	♀	P. T.	16,5	21,2	23,4
			K.	13,2	17,3	21,8
71.	2,0	♀	P. T.	17,1	23,5	30,7
			K.	16,2	19,7	27,8
			P. T.	15,9	20,1	23,8
			K.	13,8	17,2	22,0
Durchschnittswert						

Was die Korrelation zwischen dem Hypophysen- und Thyreoidahormon und dem Stoffwechsel des Organismus anbelangt, so hat McKinlay¹⁵⁾ experimentell nachgewiesen, dass der Schilddrüsen- und Hypophysenhinterlappenextrakt auf den Stoffwechsel synergetisch wirken. Zloczower¹⁶⁾ hat bemerkt, dass sich die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextrakts auf den Stoffwechsel durch vorherige längere Einnahme von Schilddrüsenpräparaten nicht beeinflussen lässt. Odaira¹⁷⁾ äusserte sich dahin, dass die durch Pituitrin hervorgerufenen Veränderungen des Gaswechsels und Minutenvolums beim Hyperthyreoidismus von denen der Norm nicht besonders verschieden sind, aber bei Athyreoidismus beide durch weit kleinere Mengen Pituitrin vermindert werden als in der Norm oder bei Hyperthyreoidismus. Ferner nimmt Ahlgren¹⁸⁾ an, dass Pituitrin und Thyroxin auf die Gewebsoxydation bald antagonistisch, bald synergetisch wirken.

15) McKinlay, Arch. Int. Med., 1921, 28, 703.

16) Zloczower, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, 37, 68.

17) Odaira, Tohoku Journ. Exp. Med., 1925, 6, 325.

In meiner früheren Mitteilung¹⁴⁾ habe ich nachgewiesen, dass Pituglandol bei alleiniger Zufügung zum Blut immer, sowohl bei grösseren als auch bei kleineren Dosen, seinen Sauerstoffverbrauch herabsetzt, während Thyreoglandol in beiden Dosen ihn fördert. Also zeigen beide Hormone in Bezug auf die Blutzellatmung eine antagonistische Beziehung gegeneinander. Wirken sie auch bei kombinierter Anwendung in entgegengesetztem Sinne zueinander ebenso, wie dies bei alleiniger Anwendung jedes der beiden der Fall ist, so müsste es sich beim Gesamtergebnis nur um die Differenz der Plus- oder Minuswirkung handeln, also um die Wirkungsgrösse, welche dem Rest nach der Neutralisation entspricht, somit wird nur sehr geringfügige Förderung oder Hemmung hervorgerufen. Aber, wie die oben beschriebenen Versuche zeigen, ergibt sich bei gleichzeitigem Zusatz beider Hormone zum Blut sowohl in grösseren als auch in kleineren Dosen immer eine erhöhte Sauerstoffzehrung des Bluts. Es hat also den Anschein, als ob sich hier nur die Wirkung des Thyreoglandols geltend macht.

Zusammenfassung: Auf die Blutzellatmung *in vitro* wirken das Schilddrüsen- und Hypophysenhinterlappenhormon, jedes für sich allein appliziert, in entgegengesetztem Sinne, während bei ihrem gleichzeitigen Zusatz zum Blut hauptsächlich nur ersteres seine Wirkung zu entfalten scheint, aber nicht letzteres.

10. Kombinierte Wirkung von Insulin und Pituglandol.

Von vielen Autoren werden Insulin und Pituitrin als Antagonisten bezeichnet, so in bezug auf Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels von Dale und Burn,¹⁸⁾ Joachimglu und Metz,¹⁹⁾ Kitamura,⁸⁾ Voegtlin, Thompson und Dunn,²⁰⁾ Lawrence und Hewlett,²¹⁾ Moehlig und Ainslee²²⁾ und Vollmer und Serebrijski,²³⁾ beim Fettstoffwechsel von Coope,²⁴⁾ beim Wasserhaushalt von Vollmer und Serebrijski,²³⁾ Adlersberg²⁵⁾ und Koref und Mautner.²⁶⁾ Nur Ahlgren²⁾ betonte, dass man bei gleichzeitigem Zusatz von Insulin und Pituitrin eine addierte fördernde Wirkung auf die Gewebsatmung erhält. Um zu erkennen, was für eine Einwirkung sich auf die Sauerstoff-

18) Dale und Burn, *Journ. Physiol.*, 1924, **59**, 164.

19) Joachimglu und Metz, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1924, 1788.

20) Voegtlin, Thompson und Dunn, *Journ. Pharm. Exp. Therapeut.*, 1925, **25**, 137.

21) Lawrence und Hewlett, *Brit. Med. Journ.*, 1925, 998.

22) Moehlig und Ainslee, *Journ. Americ. Med. Ass.*, 1925, **84**, 1398.

23) Vollmer und Serebrijski, *Biochem. Zeitschr.*, 1925, **158**, 366.

24) Coope, *Journ. Physiol.*, 1925, **60**, 92.

25) Adlersberg, *Biochem. Zeitschr.*, 1926, **169**, 129.

26) Koref und Mautner, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **113**, 124.

atmung des Bluts bei gleichzeitiger Zufügung der beiden Hormone zum Blut ergibt, habe ich folgende Versuche angestellt:

Es wurde Pituglandol (Roche) und Insulin (Toronto) in relativ grossen Dosen (von jedem 0,075 ccm) gleichzeitig 1 ccm Blut zugesetzt und der Sauerstoffverbrauch des Bluts jede dritte Stunde gemessen, was das in Tab. 18 verzeichnete Resultat ergab. Dass Insulin, in dieser Dose für sich allein appliziert, den Sauerstoffverbrauch des Bluts deutlich steigert, ihn Pituglandol aber ein wenig herabsetzt, wurde in meiner vorigen Mitteilung¹⁴⁾ erwähnt. Bei kombinierter Anwendung beider Inkrete ist, wie Tab. 18 zeigt, der Sauerstoffkonsum des Bluts in jeder Stunde in allen Fällen kaum

Tabelle 18.

Der Einfluss von Insulin+Pituglandol auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,075 ccm Insulin+0,075 ccm Pituglandol)

I. P. = Blut mit Insulin+Pituglandol. K. = Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach		
			3 Std.	6 Std.	9 Std.
72.	1,6	♀	I. P. 13,6 K. 13,3	15,6 15,4	18,1 18,3
73.	1,5	♀	I. P. 9,1 K. 8,1	12,0 11,7	16,6 16,9
74.	1,6	♀	I. P. 18,4 K. 19,7	22,0 21,7	34,1 35,2
75.	1,5	♂	I. P. 12,2 K. 12,3	22,9 22,3	25,0 25,8
Durchschnittswert			I. P. 13,3 K. 13,4	18,1 17,8	23,5 24,2

verschieden von dem bei der Kontrolle, was wohl darauf beruht, dass die entgegengesetzte Wirkung jedes einzelnen der beiden Hormone gegenseitig aufgehoben wird. Also kann man annehmen, dass Insulin und Pituglandol auf den Sauerstoffverbrauch des Bluts in relativ grossen Dosen antagonistisch wirken.

Werden sie weiter in relativ kleiner Menge dem Blut gleichzeitig zugefügt (0,005 ccm Insulin und 0,005 ccm Pituglandol : 1 ccm Blut), so ergibt sich auch ein interessantes Resultat, das in Tab. 19 wiedergegeben ist.

Bei jeweils alleiniger Insulin- oder Pituglandolapplikation in solcher Dose zum Blut wirkt ersteres auf seinen Sauerstoffverbrauch steigernd, aber letzteres herabsetzend, während sie bei gleichzeitiger Anwendung, wie aus Tab. 19 ersichtlich, ihn kaum beeinflussen, so dass hier beide Hormone in ihrer Wirkung durch einander neutralisiert werden.

Tabelle 19.

Der Einfluss von Insulin+Pituglandol auf den Sauerstoffverbrauch des Blutes.

(1 ccm Blut : 0,005 ccm Insulin+0,005 ccm Pituglandol)

I. P.—Blut mit Insulin+Pituglandol. K.=Kontrolle.

Vers. Nr.	Gewicht (kg)	Geschlecht	O ₂ -Verbrauch (Vol. %) nach			
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	
76.	1,7	♀	I. P.	12,9	15,1	17,0
			K.	12,7	14,9	16,5
77.	1,8	♂	I. P.	12,1	16,6	22,3
			K.	12,9	16,8	21,8
78.	1,9	♀	I. P.	13,6	17,5	21,4
			K.	13,2	17,3	21,8
79.	2,0	♀	I. P.	17,0	19,7	27,2
			K.	16,2	19,7	27,8
Durchschnittswert			I. P.	13,9	17,3	22,0
			K.	13,8	17,2	22,0

Wie schon erörtert, behaupteten viele Autoren, dass die Hypophyse und das Pankreas im Gesamtorganismus reine Antagonisten für verschiedene Organwirkungen seien. Dass sich auch in Bezug auf die Sauerstoffatmung der isolierten überlebenden Erythrozyten ein gleiches Verhalten zeigt, ist m. E. von Interesse.

Zusammenfassung: Bei gleichzeitigem Zusatz von Insulin und Pituglandol zum Blut lässt sich sein Sauerstoffverbrauch weder erhöhen noch herabsetzen. Beide Hormone wirken nicht nur auf den Gesamtorganismus, sondern auch auf die Sauerstoffatmung der isolierten überlebenden Erythrozyten antagonistisch.

Schluss.

Bei der Übersicht der oben erwähnten Ergebnisse gelange ich zu folgenden Schlüssen :

1. Bei gleichzeitigem Zusatz von Atropin und Insulin zum defibrierten Blut wirken sie auf seinen Sauerstoffverbrauch in vitro je nach ihrer Menge in verschiedener Weise ; in relativ grossen Dosen fördernd, dagegen in kleineren hemmend. Da sich die Blutatmung in vitro durch Atropin in grösseren Mengen ein wenig beschleunigen lässt, so wird die Insulinförderung durch Atropinzusatz nicht aufgehoben, aber bei kleinen Dosen von Atropin macht sich eine Hemmung geltend, die die beschleunigende Insulinwirkung überwindet.

2. Wird das Blut in vitro gleichzeitig mit Insulin und Pilocarpin

versetzt, so zeigt sich, da letzteres, allein in grossen Dosen appliziert, unwirksam ist, nur die fördernde Wirkung des ersteren auf den Sauerstoffkonsum des Bluts. Bei kleiner Dosierung, bei der jedes der beiden allein fördernd wirkt, weisen sie kombiniert auch Förderung auf, deren Stärke aber nicht der algebraischen Summe der Einzelwirkungen gleichkommt.

3. Bei gleichzeitiger Zufügung von Adrenalin und Atropin in relativ grossen Dosen zum Blut lässt seine Atmung kaum beeinflussen, aber in relativ kleinen wird die Blutatmung *in vitro* herabgesetzt, was wohl daher rührt, dass die Wirkung durch Atropin aufgehoben wird.

4. Bei kombinierter Anwendung von Adrenalin und Pilokarpin wird der Sauerstoffverbrauch des Bluts kaum verändert; sie scheinen auf die Blutzellatmung antagonistisch zueinander zu wirken.

5. Die kombinierte Wirkung von Insulin und Adrenalin auf den Sauerstoffverbrauch des Bluts, sowohl in grösseren als auch in kleineren Dosen, ist immer eine beschleunigende. Sie beide wirken also auf die Blutatmung *in vitro* in grossen Dosen antagonistisch, aber in kleinen synergistisch.

6. Bei gleichzeitigem Zusatz von Ergotamin und Adrenalin zum Blut lässt sich seine Sauerstoffatmung weder verstärken noch hemmen. Also üben sie beide auch auf die Blutatmung *in vitro* eine entgegengesetzte Wirkung aus.

7. Wenn man Ergotamin und Atropin gleichzeitig dem Blut *in vitro* zufügt, so wird die Blutatmung herabgesetzt, indem nur die Atropinwirkung zum Vorschein kommt.

8. Eine relativ grosse Menge von Ergotamin hebt die Pilokarpinwirkung auf, die Blutatmung lässt sich kaum beschleunigen, hingegen scheint der Effekt des Ergotamins in kleiner Menge durch die Pilokarpinwirkung ausgeschaltet zu werden, da der Sauerstoffkonsum des Bluts erheblich Förderung erfährt.

9. Lässt man das Schilddrüsen- und Hypophysenhinterlappenhormon jedes allein auf die Blutatmung *in vitro* einwirken, so ergibt sich bei beiden ein entgegengesetztes Resultat, während, wenn beide gleichzeitig hinzugefügt werden, hauptsächlich nur die Wirkung des ersteren aufzutreten scheint.

10. Insulin und Pituglandol wirken auch auf die Sauerstoffatmung des Bluts *in vitro* antagonistisch zueinander, sie wird bei gleichzeitigem Zusatz beider Inkrete zum Blute so gut wie nicht beeinflusst.

11. Fasst man die korrelative Wirkung der oben geschilderten Hormone und vegetativen Nervengifte auf die Sauerstoffatmung des Bluts zu-

sammen, so lässt sich erkennen, dass sie im grossen und ganzen ein ähnliches Verhalten wie gegen den Gesamtorganismus aufweisen.