Über den Einfluss vegetativer Nervengifte auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber.

II. Mitteilung: Parasympathikusgifte.

Von

Takeo Sato.

(佐藤武雄)

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

In der ersten Mitteilung¹⁾ habe ich—nachdem ich, zwecks Studiums über den Einfluss der sympathischen Gifte auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber, den Milchsäure und Zuckergehalt im in die Leber einströmenden arteriellen und Pfortaderblut sowie im daraus ausströmenden Lebervenenblut vergleichend ermittelte—darauf hingewiesen, dass Adrenalin und Ergotamin auf den in Betracht kommenden Stoffumsatz ziemlich gewichtige Einflüsse ausüben, die sich aber je nach der Grösse der angewandten Arzneydosen verschieden verhalten. In vorliegender Arbeit wurde die Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels in der Leber durch parasympathische Nervengifte untersucht, indem in gleicher Versuchsanordnung wie früher unter Anwendung von parasympathischen Reizmitteln wie Pilocarpin und Cholin sowie von Atropin als parasympathikuslähmendem Gift die Veränderungen des Zucker- und Milchsäurespiegels im Arterien- und Pfortaderblut sowie im Lebervenenblut, welche durch verschieden grosse Dosen von jedem der obigen Mittel ausgelöst werden, analysiert wurden.

Es standen als Versuchstier Kaninchen, welche 12 Stunden lang gehungert hatten, zur Verfügung. Die Versuchsmethode war dieselbe, welche in erster Mitteilung¹⁾ geschildert wurde. Als Parasympathikusgifte wurden Pilocarpin. hydrochloricum (Merck), Cholin-

1) Sato, Tohoku Journ. Exp. Med, 1935, 26, 194.

chlorid (Merck), Acetylcholinchlorid (Roche), sowie Atropin. sulfuricum (Merck) verwendet.

Der Versuch, in welchem ohne Arzeneiinjektion auftretende zeitliche Schwankungen des Milchsäure- und Zuckerspiegels in dreierlei Blut beobachtet wurden, also der Kontrollversuch wurde in der ersten Mitteilung¹⁾ besprochen. Normalerweise erweist sich nämlich der Milchsäuregehalt arteriellen Blutes als maximal, der des Pfortaderblutes etwas geringer und der des Lebervenenblutes minimal. Im Gegensatz zu diesem Verhältnis zeigt der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes den höchsten Wert, demnächst der des arteriellen Blutes und derselbe des Pfortaderblutes den Mindestwert.

I. Pilocarpinversuch.

Bekanntermassen übt das Pilocarpin im allgemeinen auf den Kohlehydratstoffwechsel einen gewichtigen Einfluss aus. Über den Einfluss des Pilocarpins auf den Zuckerumsatz liegen derzeitig literarische Angaben in Hülle und Fülle vor, indes ist merkwürdigerweise über den Milchsäurestoffwechsel in dieser Beziehung meines Wissens bis dahin nur von einigen Autoren, wie Bornstein u. Griessbach²⁾ sowie Nitzescu u. Munteanu³⁾ berichtet worden.

Bei der Untersuchung der Pilocarpinwirkung auf den Milchsäure- und Zuckerumsatz wurden zweierlei Dosen des Giftes, relativ grosse (3 mg pro kg Körpergewicht) und kleine Dosen (0,5 mg pro kg) angewandt.

1. Bei Anwendung von grossen Dosen Pilocarpin (3 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Milchsäurebestimmung wurde an 7 Kaninchen durchgeführt. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. I wiedergegeben (Fig. 1).

Die Reihenfolge der Milchsäurewerte in drei Blutarten gestaltete sich vor Injektion in ganz gleicher Weise wie bereits früher besprochen worden ist. 5 Minuten nach Pilocarpininjektion war der Milchsäurespiegel des arteriellen Blutes nur andeutungsweise erhöht, während der des Pfortader- und Lebervenenblutes mässige Erhöhungen aufwiesen; besonders erheblich war diese Steigerung in Versuch 1, 2 u. 3 sowie 7. Abgesehen von Versuch 4 u. 6, in denen die Erhöhung des

2) Bornstein u. Griessbach, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1923, 37, 33.

3) Nitzescu u. Munteanu, C. r. Soc. Biol., 1932, 109, 314.

Lebervenen spiegels stärker als die des Pfortaderspiegels war, verliefen beiderlei Milchsäurespiegel in allen übrigen Versuchen miteinander parallel.

Im Ablauf von 15 Minuten nach Injektion war die Milchsäuresteigerung arteriellen Blutes derart unerheblich, dass sie kaum über die Schwankungsbreite im Kontrollversuch hinausstieg, dagegen war

Tabelle I.

Milchsäure.

Pilocarpin. hydrochlor., grosse Dosis (3 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
1	2,20 ♂	Vor d. Inj.	38,6		37,3		35,3	
		Nach 5'	40,5	+ 5	48,2	+29	46,9	+ 33
		" 15'	46,9	+21	53,3	+43	54,6	+ 55
		" 30'	59,8	+55	58,5	+57	59,8	+ 69
2	1,92 ♀	Vor d. Inj.	41,8		37,9		28,9	
		Nach 5'	43,7	+ 4	53,3	+41	48,2	+ 67
		" 15'	48,2	+15	52,7	+39	54,6	+ 89
		" 30'	52,1	+25	50,1	+32	51,4	+ 78
3	2,30 ♀	Vor d. Inj.	39,8		34,1		27,6	
		Nach 5'	40,5	+ 2	43,1	+26	38,6	+ 40
		" 15'	40,5	+ 2	42,4	+24	48,2	+ 75
		" 30'	41,1	+ 3	39,2	+15	46,3	+ 68
4	2,10 ♀	Vor d. Inj.	36,6		32,1		23,8	
		Nach 5'	38,6	+ 5	36,6	+14	35,3	+ 48
		" 15'	42,4	+16	51,4	+60	49,5	+108
		" 30'	46,9	+28	41,8	+30	45,0	+ 89
5	1,95 ♂	Vor d. Inj.	39,2		35,3		29,6	
		Nach 5'	39,8	+ 1	40,5	+15	35,3	+ 19
		" 15'	41,1	+ 5	43,1	+22	46,9	+ 58
		" 30'	42,4	+ 8	41,1	+16	39,8	+ 34
6	2,03 ♂	Vor d. Inj.	29,6		24,4		16,1	
		Nach 5'	29,6	± 0	27,6	+13	25,7	+ 60
		" 15'	30,8	+ 4	32,1	+31	41,8	+160
		" 30'	32,1	+ 8	28,9	+18	34,7	+115
7	2,10 ♀	Vor d. Inj.	30,8		26,3		20,6	
		Nach 5'	32,8	+ 6	36,0	+37	31,5	+ 53
		" 15'	36,0	+17	42,4	+61	42,4	+106
		" 30'	44,3	+44	41,1	+56	42,4	+106
Durchschnitt		Vor d. Inj.	36,6		32,5		26,0	
		Nach 5'	37,9	+ 3	40,7	+25	37,3	+ 42
		" 15'	40,8	+11	45,3	+39	42,9	+ 64
		" 30'	45,5	+24	42,9	+32	45,6	+ 75

die des Pfortader- und Lebervenenblutes sehr beträchtlich. Ausgenommen den Versuch 2 u. 3 mit ganz spärlicher Erniedrigung des Pfortaderspiegels, waren die Milchsäurespiegel der beiden letztgenannten Blutarten in allen übrigen Versuchen weiter gesteigert, namentlich war die Erhöhung des Lebervenenpiegels deutlicher gegenüber dem Pfortaderspiegel, so dass in Versuch 4 u. 7 der erstere an den letzteren heranrückte, in allen übrigen Versuchen aber über denselben weit hinausstieg. 30 Minuten nach Injektion blieb der arterielle Milchsäurespiegel beinahe konstant, mit Ausnahme von Versuch 1, 2, 4 u. 7, in denen sich mässiger Anstieg zeigte; die Milchsäurespiegel der beiden anderen Blutarten waren in allen Versuchen mehr oder weniger zur Abnahme geneigt im Vergleich mit den Werten in der Vorperiode, mit alleiniger Ausnahme des Versuchs 1, wo der Milchsäurespiegel in beiden eben genannten Blutarten weiter anstieg.

Der Pfortaderspiegel war in allen Versuchen niedriger als der arterielle, der Lebervenenpiegel war—dieser kam nur in Versuch 5 zur Reihenfolge vor der Injektion zurück—in allen übrigen Versuchen noch höher als der Pfortaderspiegel, besonders stark ausgeprägt in Versuch 3 u. 6.

Aus obigen Ergebnissen ergibt sich offensichtlich, dass die Pilocarpininjektion im Pfortader- und Lebervenenblut zu deutlicher Erhöhung des Milchsäurespiegels führt und zwar besonders in stärkerem Masse im Lebervenenblut, was an die lebhaftete Milchsäurebildung in der Leber denken lässt.

Blutzucker: Die Ergebnisse der an 7 Kaninchen ausgeführten Versuche sind in Tab. II zusammengestellt (Fig. 2).

Die Reihenfolge der Zuckerwerte in drei Blutarten vor der Injektion war dieselbe wie die im Kontrollversuch. 5 Minuten nach Pilocarpininjektion erfolgte die Zuckererhöhung, dem Mittelwert nach beurteilt, in drei Blutarten im wesentlichen gleichmässig; in Versuch 8, 9 u. 13 war die Zuckerzunahme in drei Blutarten besonders ausgeprägt. Kurzum, abgesehen von mehr oder weniger stärkerer Erhöhung des

Fig. 1. Pilocarpinversuch
(grosse Dosis, Nr. 2).
Milchsäure.

Lebervenenblutspiegels in Versuch 13 u. 14, verliefen die Zuckerspiegel in drei Blutarten miteinander parallel. 15 Minuten nach Injektion sank der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes in Versuch 8, 9 u. 13 um ein geringes ab, die Zuckerwerte in zwei anderen Blutarten waren in Versuch 9 u. 13 in ebenso geringem Masse erniedrigt, während die Zuckerwerte in drei Blutarten in allen übrigen Versuchen weiter ver-

Tabelle II.

Zucker.

Pilocarpin. hydrochlor., grosse Dosis (3 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
8	1,90 ♀	Vor d. Inj.	148		132		162	
		Nach 5'	186	+26	176	+33	204	+26
		„ 15'	194	+31	184	+39	198	+22
		„ 30'	162	+ 9	172	+30	180	+11
9	1,92 ♂	Vor d. Inj.	168		154		184	
		Nach 5'	222	+32	216	+40	238	+29
		„ 15'	186	+11	208	+29	204	+10
		„ 30'	180	+ 7	186	+21	194	+ 5
10	1,87 ♀	Vor d. Inj.	172		158		184	
		Nach 5'	208	+21	186	+18	216	+17
		„ 15'	222	+29	208	+32	238	+29
		„ 30'	220	+28	202	+28	212	+15
11	2,07 ♂	Vor d. Inj.	176		158		190	
		Nach 5'	212	+20	194	+23	226	+18
		„ 15'	226	+28	212	+34	240	+26
		„ 30'	194	+10	172	+ 9	202	+ 6
12	2,20 ♀	Vor d. Inj.	168		154		176	
		Nach 5'	198	+18	186	+21	204	+16
		„ 15'	208	+24	202	+31	220	+25
		„ 30'	202	+20	190	+23	190	+ 8
13	2,20 ♂	Vor d. Inj.	126		112		140	
		Nach 5'	184	+46	162	+32	194	+38
		„ 15'	176	+40	154	+37	180	+28
		„ 30'	166	+32	148	+32	168	+18
14	1,70 ♂	Vor d. Inj.	162		150		168	
		Nach 5'	186	+15	176	+17	204	+21
		„ 15'	212	+31	204	+36	220	+31
		„ 30'	190	+17	184	+23	198	+18
Durchschnitt		Vor d. Inj.	160		145		172	
		Nach 5'	199	+24	185	+27	212	+23
		„ 15'	203	+27	196	+35	214	+24
		„ 30'	188	+17	182	+25	192	+12

mehrt waren. Nach 30 Minuten waren die Zuckerwerte in dreierlei Blut einigermassen zur Abnahme geneigt gegenüber den Werten in der Vorperiode; in Versuch 8 u. 9 zeigte der arterielle Zuckerspiegel den Mindestwert, in Versuch 12 war der Lebervenenspiegel gleichhoch dem Pfortaderspiegel, während der Lebervenenspiegel in Versuch 10 die Mittelstellung zwischen zwei anderen Blutzuckerspiegeln einnahm, und in allen übrigen Versuchen wies der Lebervenenspiegel den maximalen Wert unter drei Blutzuckerwerten auf.

Wie oben erwähnt, führt die Pilocarpininjektion eine derart deutliche Erhöhung des Zuckerspiegels in dreierlei Blut, wobei aber die Erhöhung des Lebervenenspiegels gegenüber dem Pfortaderspiegel weniger intensiv erfolgt. Es mag dies wahrscheinlich von ganz winzigem Zuckerschwind in der Leber hergerührt haben.

Dass Pilocarpin Hyperglykämie veranlasst, ist bereits von vielen Seiten festgestellt worden. Was sind denn der Entstehungsmechanismus und das Wesen der Hyperglykämie, welche durch ein derartiges, zum Adrenalin in entgegengesetzter Beziehung stehendes Parasympathikusreizmittel hervorgerufen wird?

Doyon u. seine Mitarbeitern⁴⁾⁵⁾ haben nach Pilocarpinzufuhr von der Pfortader aus in ähnlicher Weise wie nach Adrenalin eine deutliche Abnahme des Leberglykogens wahrgenommen; aber Hornemann,⁶⁾ der bei der Pilocarpinhyperglykämie den Leber- und Muskelglykogengehalt bestimmte, fand, dass, trotzdem der erstere eine deutliche Abnahme bis um $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ des Ursprungswertes aufweist, der letztere in äusserst geringem Masse vermindert ist. Kinoshita⁷⁾ ist der Meinung, dass bei der Pilocarpinhyperglykämie zwar eine deutliche Leberglykogenverminderung vorkomme, aber das Muskelglykogen fast unverändert bleibe, und basierend auf seiner Beobachtung, dass das Pilocarpin, wenn die Leber glykogenfrei ist, nicht blutzuckersteigernd wirkt, hat der genannte Autor hervorgehoben, dass die Zuckerquelle der Hyperglykämie vorwiegend das Leberglykogen ist; auch Orrü⁸⁾ und Inoue⁹⁾ schliessen sich dieser Meinung an.

Fig. 2. Pilocarpinversuch
(Grosse Dosis, Nr. 9).
Zucker.

4) Doyon u. Kareff, C. r. Soc. Biol., 1904, **56**, 111.

5) Doyon, Kareff u. Billet, C. r. Soc. Biol., 1904, **56**, 855.

6) Hornemann, Biochem. Zeitschr., 1921, **122**, 269.

7) Kinoshita, Nippon Naikagakkai Zasshi, 1926, **14**, 443.

8) Orrü, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1928, **3**, 1134.

9) Inoue, Nagasaki Igakkai Zasshi, 1929, **7**, 255.

Demgegenüber haben Hirayama u. Akitake¹⁰⁾ nachgewiesen, dass Pilocarpin unabhängig von An- und Abwesenheit des Leberglykogens die Blutzuckersteigerung herbeiführt, sie sind daher der Ansicht, dass auch das Muskelglykogen gewiss in einem direkten Abhängigkeitsverhältnis zu dieser Hyperglykämie stehen müsse.

Also über derartigen Glykogenschwund durch Pilocarpinwirkung und weiterhin auch über die Entstehung der hierbei in Betracht kommenden Hyperglykämie ist bis dahin noch keine Einigung erzielt worden.

Masamune,¹¹⁾ Kinoshita,¹²⁾ Inoue¹³⁾ und Tada¹⁴⁾ haben den Nachweis erbracht, dass die Pilocarpinhyperglykämie durch Durchschneidung des N. splanchnicus unterdrückt wird. Nach Dale u. Laidlaw,¹⁵⁾ Abe,¹⁶⁾ Viale u. Napoleoni¹⁷⁾ sowie Tada¹⁴⁾ soll das Pilocarpin die Adrenalinsekretion der Nebenniere zur Vermehrung bringen; Le Grand u. Bierent,¹⁸⁾ Orrù⁸⁾ sowie Inoue¹³⁾ konnten feststellen, dass nach Exstirpation der Nebenniere die Pilocarpinhyperglykämie in wenn auch nicht vollständigem, doch mässigem Grad verhindert wird.

Jedenfalls dürfte die Pilocarpinhyperglykämie folgenderweise aufgefasst werden, dass die durch Pilocarpin bewirkte Parasympathikuserregung zuerst den zentralen Zuckertonus steigert und andererseits gleichzeitig die Adrenalin-ausschüttung aus der Nebenniere fördert, und dass sich die von dieser Adrenalin-ausschüttung herrührende Sympathikuserregung ihrerseits sekundär sich an der Auslösung der oben erwähnten Glykogenabnahme sowie der Hyperglykämie in-niglich beteiligt.

Inoue¹⁹⁾ will experimentell festgestellt haben, dass bei Pilocarpinhyperglykämie der Angriffspunkt dieses Giftes direkt im Zuckerzentrum gelegen ist, hingegen sprechen die von Masamune,¹¹⁾ Viale u. Napoleoni¹⁷⁾ nachgewiesene Tatsache, dass Ergotamin oder Ergotoxin die Zuckersteigerung durch Pilocarpin hemmt, ferner die Angabe von Frank u. Isaac,²⁰⁾ Saito,²¹⁾ Eda²²⁾ sowie Belák u. Klamartsik,²³⁾ dass Pilocarpin die Adrenalinhyperglykämie begünstigend beeinflusst, für die Anschauung, derzufolge die Genese der Pilocarpinhy-

10) Hirayama u. Akitake, Nippon Naikagakkai Zasshi, 1927, 15, 431.

11) Masamune, Fukuoka Ikadaigaku Zasshi, 1926, 19, 29.

12) Kinoshita, Nippon Naikagakkai Zasshi, 1926, 14, 63.

13) Inoue, Nagasaki Igakkai Zasshi, 1930, 8, 161.

14) Tada, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 20, 275.

15) Dale u. Laidlaw, Journ. Physiol., 1912, 45, 1.

16) Abe, Keio Igaku, 1927, 7, 675.

17) Viale u. Napoleoni, Biochimica Ter. Sper., 1928, 15, 421, Ref. in Kongr.

Zentralbl. f. inn. Med., 1930, 55, 220.

18) Le Grand u. Bierent, C. r. Soc. Biol., 1927, 97, 1483.

19) Inoue, Nippon Naikagakkai Zasshi, 1930, 18, 196.

20) Frank u. Isaac, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 1910, 7, 326.

21) Saito, Keio Igaku, 1921, 1, 943.

22) Eda, Journ. Biochem., 1928, 9, 285.

23) Belák u. Klamartsik, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1930, 74, 324.

perglykämie sympathischer Natur ist. Dieser entgegen haben Bornstein u. Vogel,²⁴⁾ Maebo,²⁵⁾ Sakurai,²⁶⁾ Cannavo,²⁷⁾ Inoue²⁸⁾ und Francaviglia²⁹⁾ aus der Tatsache, dass die Pilocarpinhyperglykämie durch Atropin gehemmt wird, Schluss gezogen, dass diese Hyperglykämie vagaler Natur sei; in Anlehnung an diese Ansicht meinte auch Farber,³⁰⁾ dass diese Hyperglykämie wahrscheinlich auf der Leberzellenschädigung durch die Vagusreizung beruhen mag.

Im Hinblick auf den Umstand, dass diese Hyperglykämie nicht allein durch Atropin, sondern auch durch Ergotoxin oder Ergotamin verhindert werden kann, haben Kuniye,³¹⁾ Inoue²⁸⁾ und Wulf³²⁾ die Meinung dahin ausgesprochen, dass diese Hyperglykämie Einflüssen von beiden Nerven, dem Sympathikus und dem Parasympathikus unterliegt. Aber andererseits haben Bornstein u. Müller,³³⁾ die nach Pilocarpinzufuhr gleichzeitig mit der Blutzucker Vermehrung Erhöhung des Respirationsquotientes beobachteten, und diese auf vermehrte Zuckerverbrennung zurückführen wollen, ferner Bertram,³⁴⁾ der bei Pilocarpingabe Auftritt von Alkalosis feststellen konnte, einstimmig auf die Wesensverschiedenheit der Pilocarpin- und Adrenalinwirkung in bezug auf die Hyperglykämie hingewiesen.

Nun wenden wir uns nunmehr dem Problem des Milchsäureumsatzes in diesem Zusammenhang zu. Bornstein u. Griessbach²⁾ haben beim Leberdurchströmungsversuch darauf aufmerksam gemacht, dass die Pilocarpinwirkung wohl die Hyperglykämie, nicht aber die Milchsäurebildung zur Folge habe und dass der aus der Leber ausgeschüttete Zucker also, ohne zu Milchsäure abgebaut zu werden, ins Blut übergehe. Gegen diese Angabe haben Nitzescu u. Munteanu³⁾ Einwände erhoben, dass bei der Pilocarpinhyperglykämie gleichzeitig auch eine Vermehrung der Blutmilchsäure auftritt und dass beide im allgemeinen parallel verlaufen.

In Erwägung der oben angeführten literarischen Angaben und mit Rücksicht auf meine Versuchsergebnisse, dass nach Pilocarpininjektion in dreierlei, in und aus der Leber ein- und ausströmenden Blut sowohl der Milchsäure- wie auch der Zuckerspiegel eine Erhöhung erfährt, und dass diese Erhöhung im Pfortader- und Lebervenen-

24) Bornstein u. Vogel, *Biochem. Zeitschr.*, 1921, **118**, 1.

25) Maebo, *Kyoto Igaku Zasshi*, 1921, **18**, 479.

26) Sakurai, *Hokuetsu Igakkai Zasshi*, 1927, **5**, 839.

27) Cannavo, *Arch. di Farmacol. Sper.*, 1927, **43**, 268, Ref. in *Kongr. Zentralbl. f. inn. Med.*, 1928, **51**, 840.

28) Inoue, *Nagasaki Igakkai Zasshi*, 1928, **6**, 570.

29) Francaviglia, *Riv. Patol. Sper.*, 1930, **5**, 488.

30) Farber, *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1926, **49**, 525.

31) Kuniye, *Nagasaki Igakkai Zasshi*, 1927, **5**, 839.

32) Wulf, *Biochem. Zeitschr.*, 1929, **214**, 382.

33) Bornstein u. Müller, *Biochem. Zeitschr.*, 1921, **126**, 64.

34) Bertram, *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1924, **43**, 421.

blut stärker ist als im arteriellen Blut, unterliegt es mehr keinem Zweifel, dass nach Pilocarpin neben der extra- und intraheparen Zuckermobilisation die Milchsäurebildung veranlasst wird. Die Milchsäure- und Zuckerzunahme im Pfortaderblut rühren daher, dass durch Pilocarpin die Zuckerbildung im Pfortadergebiet einsetzt und somit auch durch Kontraktion vornehmlich der Gedärmemuskulatur Milchsäure mehrbildung ausgelöst wird. Und der Umstand, dass nach Pilocarpininjektion, trotz dem unerheblichen Zuckerschwund in der Leber, die Milchsäurebildung recht beträchtlich zutage tritt, ist offenbar ein Beweis dafür, dass unter Pilocarpinwirkung in der Leber die Milchsäure aus Zucker in hohem Masse gebildet wird.

2. Bei Anwendung von kleinen Dosen Pilocarpin (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 3 Kaninchen sind in Tab. III wiedergegeben (Fig. 3).

5 Minuten nach Pilocarpininjektion zeigte die Blutmilchsäure eine geringe, in dreierlei Blut parallel verlaufende Steigerung. Nach 15 Minuten war der Milchsäurespiegel arteriellen Blutes, abgesehen

Tabelle III.

Milchsäure.

Pilocarpin. hydrochlor., kleine Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
15	1,73 ♂	Vor d. Inj.	29,6		27,6		21,8	
		Nach 5'	37,3	+27	33,4	+21	30,8	+41
		„ 15'	36,0	+21	37,3	+35	29,6	+36
		„ 30'	39,2	+32	36,0	+30	34,1	+56
16	1,74 ♂	Vor d. Inj.	34,7		32,8		25,7	
		Nach 5'	39,8	+15	37,3	+14	32,8	+28
		„ 15'	40,5	+17	39,2	+19	38,6	+50
		„ 30'	43,7	+26	43,1	+31	35,3	+38
17	1,94 ♂	Vor d. Inj.	34,1		32,1		28,3	
		Nach 5'	41,1	+20	37,9	+18	36,6	+29
		„ 15'	43,7	+23	45,0	+40	36,6	+29
		„ 30'	46,3	+35	45,6	+42	43,1	+52
Durchschnitt		Vor d. Inj.	32,8		30,8		25,3	
		Nach 5'	39,4	+20	36,2	+17	33,4	+32
		„ 15'	40,1	+22	40,5	+31	34,9	+38
		„ 30'	43,1	+31	41,6	+35	37,5	+48

von Versuch 15, wo er etwas niedriger als in der Vorperiode wurde, in allen übrigen Versuchen andeutungsweise gesteigert; der Milchsäurespiegel des Pfortaderblutes war infolge der hierbei eintretenden Kontraktion der Gedärme weiter erhöht, so dass derselbe in Versuch 15 u. 17 höher als der arterielle Milchsäurespiegel wurde. Der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes war in Versuch 15 um ein geringes niedriger als in der Vorperiode, in Versuch 17 fast unverändert, in Versuch 16 weiter gesteigert. Nach 30 Minuten stieg der arterielle Milchsäurespiegel in allen Versuchen an, der Pfortaderspiegel wies eine unerhebliche Erhöhung auf, ausgenommen den Versuch 15, in welchem derselbe niedriger als in der Vorperiode wurde, während der Lebervenenpiegel, mit Ausnahme des Versuchs 16, wo derselbe gegenüber dem Wert in der Vorperiode um ein geringes absank, in allen übrigen Versuchen weiter erhöht war. Die Milchsäurewerte in drei Blutarten kehrten hier zur Reihenfolge vor der Injektion zurück.

Wie oben auseinandergesetzt, kommt es durch Pilocarpinzufuhr zu geringer Zunahme der Milchsäure in dreierlei Blut; während der Pfortaderspiegel in Versuch 15 u. 17 nach Ablauf von 15 Minuten eine erhebliche Erhöhung aufweist, hat der Lebervenenpiegel eher in gleicher Periode umgekehrt eine Tendenz zur Abnahme. Aus derartiger gegenseitiger Beziehung dürfte wohl geschlossen werden, dass in der Leber sich ein wenn auch geringer Milchsäureschwund abspielt.

Blutzucker: Die Versuchsergebnisse an 5 Kaninchen sind in Tab. IV zusammengestellt (Fig. 4).

Im Ablauf von 5 Minuten nach Pilocarpininjektion wurde der Zuckerspiegel in drei Blutarten erhöht. Nach 15 Minuten zeigte der Lebervenenpiegel in Versuch 18 u. 22 gegenüber dem Wert in der Vorperiode eine deutliche Erniedrigung, und zwar derart, dass derselbe sich im ersten Fall dem Pfortaderspiegel näherte, im letzten Fall unter denselben abfiel und so den Mindestwert von dreierlei Milchsäurewerten auswies, während der Lebervenenpiegel in Versuch 20 u. 21 niedriger als der arterielle Zuckerspiegel und in einem übrigen Versuch weiter andeutungsweise gesteigert war. Im Gegensatz hier-

Fig. 3. Pilocarpinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 17).
Milchsäure.

Tabelle IV.

Zucker.

Pilocarpin. hydrochlor., kleine Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
18	♂	Vor d. Inj.	180		162		186	
		Nach 5'	258	+43	230	+42	258	+39
		„ 15'	296	+64	240	+48	248	+33
		„ 30'	328	+82	272	+68	262	+41
19	♂	Vor d. Inj.	114		96		122	
		Nach 5'	132	+16	108	+12	148	+21
		„ 15'	126	+10	112	+17	148	+21
		„ 30'	118	+3	104	+8	120	+2
20	♀	Vor d. Inj.	150		136		154	
		Nach 5'	194	+29	158	+16	198	+28
		„ 15'	212	+41	198	+46	208	+35
		„ 30'	212	+41	198	+46	202	+31
21	♂	Vor d. Inj.	186		166		186	
		Nach 5'	216	+17	202	+22	198	+6
		„ 15'	230	+24	204	+23	212	+14
		„ 30'	244	+31	216	+30	230	+24
22	♀	Vor d. Inj.	144		126		150	
		Nach 5'	198	+38	148	+17	216	+44
		„ 15'	234	+62	202	+60	198	+32
		„ 30'	226	+57	212	+69	204	+36
Durchschnitt		Vor d. Inj.	155		137		160	
		Nach 5'	200	+29	169	+23	204	+27
		„ 15'	220	+42	191	+39	203	+27
		„ 30'	226	+46	200	+46	204	+27

Fig. 4. Pilocarpinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 22).
Zucker.

zu war der arterielle Zuckerspiegel gegenüber dem Wert in der Vorperiode mehr gesteigert, ausgenommen den Versuch 19, wo derselbe andeutungsweise absank als vorher. Der Zuckerspiegel des Pfortaderblutes wurde in dieser Periode in allen Versuchen um ein geringes mehr vermehrt gefunden. Nach 30 Minuten sank der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes in Versuch 19 u. 20 mehr als in viertelstündigem Ablauf ab, stieg

aber in sonstigen Versuchen nur ganz spärlich an. Der arterielle Zuckerspiegel war in Versuch 19 u. 22 um ein geringes erniedrigt, dagegen in Versuch 18 deutlich und in den übrigen Versuchen umgekehrt um ein geringes gesteigert. Der Zuckerspiegel des Pfortaderblutes blieb fast unverändert.

Nach Pilocarpininjektion wird also transitorisch eine mässige Steigerung des Zuckerniveaus in drei Blutarten hervorgebracht, und diese Steigerung geht im der Leber zufließenden arteriellen und Pfortaderblut im grossen und ganzen parallel, wogegen der Zuckerspiegel im aus der Leber ausströmenden Blut nur eine andeutungsweise Erhöhung aufweist, ja in Versuch 18 u. 22 sogar in viertelstündigem Ablauf eine Tendenz zu rascher Abnahme hat. Hieraus kann gefolgert werden, dass nach Pilocarpin eine transitorische Zuckermobilisation in der Leber einsetzt, bald darauf aber diese in den Zustand des Zuckerschwundes umschlägt.

Die Ansicht, derzufolge das Pilocarpin im Kohlehydratumsatz eine amphotrope Substanz repräsentiert, und je nach der Grösse der Dosierung seine Wirkung in verschiedener Weise zu entwickeln vermag, ist derzeitig allgemein anerkannt worden.

Watermann³⁵⁾ fand, dass Pilocarpin in grossen Dosen (5–15 mg pro kg) in Anfangsstadien seiner Wirkung auf den Blutzucker steigernd und dann allmählich senkend einwirkt. Wulf³²⁾ ist der Meinung, dass Pilocarpin in kleiner Dosis (0,1–0,5 mg pro kg) den Blutzucker deutlich abmindert, in grossen Dosen (1–3 mg pro kg) nach anfänglicher Hyperglykämie die Hypoglykämie herbeiführt; Carbonaro u. Salomone³⁶⁾ gelangten auch zu gleichem Ergebnis. Sakurai,²⁶⁾ Láng u. Vas³⁷⁾ und Szép³⁸⁾ u.a. haben darauf hingewiesen, dass das Pilocarpin in kleiner Dose (0,4–0,5 mg pro kg) die Hypoglykämie, in grossen Dosen aber (1–5 mg pro kg) die Hyperglykämie hervorruft. Torres-Umaña³⁹⁾ und Inoue⁹⁾ haben darüber berichtet, dass nach kleinen Pilocarpindosen (0,5–0,7 mg pro kg) die Blutzuckerkurve fast unverändert bleibt. Andererseits hat aber Abe¹⁶⁾ die Mitteilung erstattet, dass Pilocarpin in kleinen Dosen (0,5 mg pro kg) im Gegensatz zu grossen Dosen die Sekretion der Nebenniere in hemmendem Sinne beeinflusst.

Nach obigen Angaben scheint kleine Menge Pilocarpin überhaupt auf den Blutzuckerumsatz durchaus nicht den wesentlichen Einfluss zu haben oder einigermassen hemmend einzuwirken.

Nach meinen Versuchsergebnissen führt die Pilocarpininjektion

35) Watermann, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1911, 72, 131.

36) Carbonaro u. Salomone, Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1931, 6, 920.

37) Láng u. Vas, Biochem. Zeitschr., 1928, 192, 137.

38) Szép, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1929, 144, 277.

39) Torres-Umaña, Zeitschr. f. ges. exp. Med., 1922, 37, 123.

zur Milchsäure- und Zuckersteigerung in drei Blutarten, aber andererseits bewirkt sie wenn auch geringfügigen Milchsäure- und Zuckerschwind in der Leber. In Anbetracht dieses Umstandes glaube ich annehmen zu dürfen, dass geringe Menge Pilocarpin unmittelbar nach Zufuhr die Glykogenmobilisation in der Leber zu fördern und transitorisch die Blutzucker- und Milchsäuresteigerung herbeizuführen vermag, aber alsdann sekundär umgekehrt, unter Begünstigung des resynthetischen Prozesses des Glykogens, allmählich zur Hypoglykämie Anlass gibt. Ferner aus der Feststellung, dass der Zuckerspiegel arteriellen Blutes gegenüber demselben des Lebervenenblutes eine stärkere Erhöhung aufweist, können wohl Rückschlüsse gezogen werden, dass die Pilocarpinhyperglykämie in Analogie zur Adrenalinhyperglykämie—in Bestätigung der Befunde von Hirayama u. Akitake¹⁰⁾—ihre Entstehung nicht allein dem Leberglykogen, sondern in nicht zu unterschätzendem Masse auch dem Muskelglykogen verdankt.

II. Cholinversuch.

Über den Einfluss von Cholin auf den Kohlehydratumsatz gelangt man bis dahin noch nicht zu endgültiger Ansicht; ein Beispiel daran anzuführen, hinsichtlich der Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch dieses parasympathischen Giftes haben Gautrelet,⁴⁰⁾ Taniuchi u. Kiyohara,⁴¹⁾ Tanaka⁴²⁾ die Meinung geäußert, dass es die Adrenalinwirkung hemmt, während Lohmann,⁴³⁾ Frank u. Isaac²⁰⁾ und Kiyomatsu⁴⁴⁾ einen Synergismus von Cholin und Adrenalin annehmen.

Es wurde in gleicher Versuchsanordnung wie beim Pilocarpinversuch die Beobachtung über den Einfluss von Cholin auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber angestellt.

1. Bei Anwendung von mittleren Dosen Cholin (3 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 4 Kaninchen sind in Tab. V zusammengestellt (Fig. 5).

5 Minuten nach Cholininjektion zeigt der Milchsäurespiegel arteriellen Blutes in allen Versuchen ein Absinken um durchschnittlich

40) Gautrelet, C. r. Soc. Biol., 1908, 65, 173.

41) Taniuchi u. Kiyohara, Nippon Yakubutsugaku Zasshi, 1929, 8, 314.

42) Tanaka, Nippon Yakubutsugaku Zasshi, 1929, 8, 282.

43) Lohmann, Pflüger's Arch., 1908, 122, 203.

44) Kiyomatsu, Osaka Igakkai Zasshi, 1927, 26, 89.

Tabelle V.

Milchsäure.

Cholinchlorid, Mitteldosis (3 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
23	1,90 ♂	Vor d. Inj.	30,8		27,0		23,8	
		Nach 5'	29,6	- 4	33,4	+21	25,1	+ 5
		" 15'	33,4	+ 8	32,1	+16	27,0	+13
		" 30'	36,6	+19	33,4	+21	31,5	+32
24	2,10 ♀	Vor d. Inj.	26,3		23,8		21,2	
		Nach 5'	23,1	-12	35,3	+48	23,1	+ 9
		" 15'	27,6	+ 5	26,3	+10	24,4	+15
		" 30'	34,1	+30	31,5	+32	28,9	+36
25	1,80 ♂	Vor d. Inj.	30,8		26,3		22,5	
		Nach 5'	27,0	-12	30,2	+15	20,6	+ 9
		" 15'	28,3	- 8	25,7	- 2	22,5	± 0
		" 30'	36,0	-17	32,8	+25	31,5	+40
26	2,03 ♂	Vor d. Inj.	37,9		34,7		31,5	
		Nach 5'	31,5	-17	37,3	+ 7	28,9	- 8
		" 15'	28,9	-24	30,2	-13	27,6	-13
		" 30'	32,1	-15	29,6	-15	25,7	-19
Durchschnitt		Vor d. Inj.	31,4		27,9		24,7	
		Nach 5'	27,8	-12	34,0	+21	24,4	- 1
		" 15'	29,5	- 6	28,6	+ 1	25,4	+ 3
		" 30'	34,7	+10	31,8	+14	29,4	+19

12%, hingegen wurde der des Pfortaderblutes um durchschnittlich 21% erhöht gefunden; der des Lebervenenblutes zeigte im Mittel eine Abnahme um 1% und zwar wurde in Versuch 25 u. 26 eine geringe Senkung, in zwei anderen Versuchen eine winzige Steigerung gefunden.

Nach Ablauf von 15 Minuten war sowohl der arterielle wie auch der Lebervenenmilchsäurespiegel, ausgenommen den Versuch 26 mit weiterer Senkung, in allen übrigen Versuchen andeutungsweise mehr erhöht als in der Vorperiode. Der Pfortaderpiegel sank geschwind ab gegenüber dem Wert in der Vorperiode, so dass derselbe in Versuch 25 u. 26 etwas niedriger wurde als der

Fig. 5. Cholinversuch
(Mitteldosis, Nr. 25).
Milchsäure.

Anfangswert. Abgesehen von Versuch 26, in welchem der Pfortaderspiegel noch nach wie vor den Maximalwert aufwies, kamen dreierlei Milchsäurewerte zu früherer Reihenfolge zurück. Nach Ablauf von 30 Minuten zeigten dreierlei Milchsäurewerte in den übrigen Versuchen miteinander parallel verlaufend geringe Steigerungen, während nur in Versuch 26 der arterielle Milchsäurespiegel etwas mehr erhöht war als in viertelstündigem Ablauf, hingegen die Milchsäurewerte in zwei anderen Blutarten noch weiter absanken und zur Reihenfolge vor der Injektion zurückkehrten.

Es hat sich nämlich herausgestellt, dass nach Cholininjektion der arterielle Milchsäurespiegel transitorisch eine deutliche Erniedrigung aufweist, wogegen der Pfortaderspiegel unmittelbar nach Injektion eine vorübergehende Erhöhung erkennen lässt, während der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes beinahe unbeeinflusst bleibt.

Blutzucker: Versuch wurde an 4 Kaninchen angestellt (Tab. VI und Fig. 6).

Tabelle VI.

Zucker.

Cholinchlorid, mitteldosis (3 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
27	1,70 ♂	Vor d. Inj.	204		176		220	
		Nach 5'	254	+24	238	+35	262	+19
		„ 15'	278	+36	248	+41	244	+11
		„ 30'	308	+50	238	+35	264	+20
28	2,10 ♂	Vor d. Inj.	186		140		198	
		Nach 5'	250	+34	194	+38	254	+28
		„ 15'	290	+56	240	+71	286	+44
		„ 30'	304	+63	248	+77	234	+18
29	1,67 ♂	Vor d. Inj.	154		140		162	
		Nach 5'	202	+31	166	+18	226	+39
		„ 15'	234	+52	194	+38	216	+33
		„ 30'	238	+54	190	+36	240	+49
30	1,92 ♀	Vor d. Inj.	166		144		176	
		Nach 5'	248	+49	194	+35	226	+29
		„ 15'	262	+58	240	+67	208	+19
		„ 30'	262	+58	226	+57	258	+47
Durchschnitt		Vor d. Inj.	177		150		189	
		Nach 5'	238	+34	198	+32	242	+28
		„ 15'	266	+50	230	+53	238	+26
		„ 30'	278	+57	225	+50	249	+32

5 Minuten nach Cholininjektion trat eine mässige Zuckersteigerung in drei Blutarten auf, und zwar in Versuch 27, 28 u. 29 blieben dreierlei Zuckerwerte immerhin in der Reihenfolge vor der Injektion erhalten. Bemerkenswerterweise war in Versuch 30 der arterielle Zuckerspiegel besonders stark erhöht, so dass derselbe hier den Maximalwert aufwies. Nach 15 Minuten war sowohl der arterielle wie auch der Pfortaderzuckerspiegel beinahe parallel weiter gesteigert. Im Gegensatz hierzu fiel der Lebervenenspiegel—wenn derselbe auch in Versuch 28 um ein geringes mehr erhöht war als in der Vorperiode, so war er jedoch niedriger als der arterielle Zuckerspiegel—in sonstigen Versuchen bedeutend mehr ab als in der Vorperiode und zwar derart, dass der betreffende Zuckerspiegel in Versuch 27 u. 30 von dreierlei Blutzuckerwerten den niedrigsten Wert aufwies. Nach 30 Minuten war, abgesehen von Versuch 27 mit erheblicher Erhöhung arteriellen Zuckerspiegels, sowohl der arterielle wie auch der Pfortaderspiegel fast unverändert wie in viertelstündigem Ablauf und verlief miteinander parallel. Der Lebervenenspiegel war in Versuch 28 vom viertelstündigem Ablauf ab geschwind so auffallend erniedrigt, dass derselbe die niedrigste Stellung von dreierlei Zuckerwerten einnahm, während der nämliche Zuckerspiegel in allen übrigen Versuchen eher die Tendenz zur Zunahme hatte.

Kurzum, die Cholinwirkung ruft eine mässige Erhöhung des Blutzuckerspiegels hervor, wobei die Reihenfolge von dreierlei Zuckerwerten umgestellt wird. Während nämlich der arterielle und der Pfortaderspiegel zueinander parallel sich ändern, strebt der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes hingegen nach initialer Steigerung dem präformierten Wert zu. Hier liegen also ähnliche Verhältnisse wie nach kleinen Dosen Pilocarpin vor, es dominiert in der Leber, trotz dem Bestehen der extrahepatischen Zuckerbildung, die Neigung zum Zuckerschwind. Hierbei lässt sich aber kein Parallelismus zwischen der Veränderung des Zuckers und der Milchsäure nachweisen.

Es bedarf keiner Erörterung, dass das Cholin auch an der Auslösung der Parasympathikushyperglykämie beteiligt ist. Bei der

Fig. 6. Cholinversuch
(Mitteldosis, Nr. 30).
Zucker.

Durchsicht der einschlägigen Literatur fällt es uns auf, dass über die Cholinwirkungszweiganz entgegengesetzte Ansichten, die blutzuckersteigernde und die blutzuckersenkende sich gegenüberstehen.

Manche Autoren, wie Bornstein u. Vogel,⁴⁵⁾ Maëbo,²⁵⁾ Sakurai,⁴⁶⁾ Farber³⁰⁾ und Tanaka⁴²⁾ sahen nach Cholininjektion die Hyperglykämie auftreten, während Nitzescu u. Munteanu³⁾ behaupten, dass nach Cholin neben der Hyperglykämie auch die Hyperlactacidämie auftritt und beide zueinander parallel ab- und zunehmen. In schroffem Gegensatz zu obigen Angaben konnten Dresel u. Zemmin,⁴⁷⁾ Sakurai,⁴⁶⁾ Klee u. Grossmann,⁴⁸⁾ Junkersdorf u. Kohl,⁴⁹⁾ Viale u. Napoleoni¹⁷⁾ und Tangl⁵⁰⁾ zeigen, dass durch Cholin die Hypoglykämie herbeigeführt wird. Cavina⁵¹⁾ hat hervorgehoben, dass das Cholin auf das Leberglykogen vermindernd wirkt, auf den Blutzucker aber keinen Einfluss ausübt. Andererseits sprechen Sakurai,⁴⁶⁾ Láng u. Vas³⁷⁾ übereinstimmend die Ansicht aus, dass das Cholin in kleinen Dosen die Hyperglykämie, in grossen Dosen aber die Hypoglykämie hervorbringt; sie sind der Meinung, dass grosse Dosen Cholin anfänglich den Blutzucker steigern und dann allmählich zur Hypoglykämie führen.

Jedenfalls scheint die Cholinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel eine starke Ähnlichkeit mit der Pilocarpinwirkung zu haben. In meinen Versuchen konnte erwiesen werden, dass die Cholinwirkung auf den Zuckerspiegel in dreierlei Blut analoge Befunde, wie sie nach geringen Pilocarpindosen erhoben werden, bewerkstelligt. Höchstwahrscheinlich dürfte das Cholin durch ähnlichen Wirkungsmechanismus wie der des Pilocarpins zuvörderst eine transitorische Zuckersteigerung und erst dann den Zuckerschwund in der Leber bewirken.

Was demnächst den Einfluss des Cholins auf den Milchsäureumsatz anbelangt, haben Nitzescu u. Munteanu,³⁾ wie oben geschildert, nachgewiesen, dass durch Cholin ebenso wie nach Pilocarpin die Hyperlactacidämie eintritt, und nach Angaben von obigen Autoren soll die durch Cholin auszulösende Veränderung des Milchsäureumsatzes weniger intensiv sein als durch Pilocarpin.

In eigenen Versuchen konnte aber ein anderer Befund erhoben werden, indem unmittelbar nach Cholininjektion im Pfortaderblut eine beträchtliche, wenn auch transitorische Milchsäurezunahme und aus-

45) Bornstein u. Vogel, *Biochem. Zeitschr.*, 1921, **122**, 274.

46) Sakurai, *Hokuetsu Igakkai Zasshi*, 1924, **39**, 246.

47) Dresel u. Zemmin, *Biochem. Zeitschr.*, 1923, **139**, 463.

48) Klee u. Grossmann, *Münch. med. Wochenschr.*, 1925, 251.

49) Junkersdorf u. Kohl, *Pflüger's Arch.*, 1926, **211**, 612.

50) Tangl, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, 1929, **139**, 220.

51) Cavina, *La Riforma Medica*, 1913, **29**, 85, Ref. in *Zentralbl. Exp. Med.*, 1913, **4**, 137.

serdem auch in zwei anderen Blutarten, insbesondere im arteriellen Blute eine vorübergehende deutliche Milchsäureabnahme zutage treten.

Mott u. Halliburton,⁵²⁾ Müller,⁵³⁾ Dale,⁵⁴⁾ Ozaki,⁵⁵⁾ Danielopolu u. Brauner⁵⁶⁾ u. a. haben über die Blutdrucksenkung durch Cholin berichtet. Mott und Halliburton⁵²⁾ haben diese Blutdrucksenkung teils auf die depressorische Wirkung des Cholins auf die Herznerven, vorwiegend aber auf die Erweiterung der Gefäße im Splanchnikusgebiet sowie der peripheren Gefäße zurückgeführt. Müller⁵³⁾ und Ozaki⁵⁵⁾ haben auf Grund der Beobachtung, dass eine derartige Blutdrucksenkung stets in die Hypertonie übergeht, die Meinung dahin ausgesprochen, dass das Cholin in Anfängen seiner Wirkung vasodilatatorisch und dann sekundär vasokonstriktorisch wirken müsse. Handowsky u. Pick⁵⁷⁾ und Dale⁵⁴⁾ haben sich in der Tat von vasodilatatorische Wirkung des Cholins überzeugt.

Es haben aber andererseits Abelin,⁵⁸⁾ Tangl⁵⁹⁾ in Untersuchungen über die Beeinflussung des Gaswechsels durch Cholin eine beträchtliche Vermehrung des O₂-Verbrauchs und der CO₂-Ausscheidung nachgewiesen und den Bericht erstattet, dass Cholin den Stoffwechsel in steigendem Sinne beeinflusst.

Es soll nämlich durch Cholin unter der Beschleunigung der Blutströmung in allgemeiner Zirkulation die Milchsäuresynthese in der Muskulatur begünstigt werden, und in Analogie zur Ergotaminwirkung (I. Mitteilung) eine Erniedrigung des Blutmilchsäurespiegels im allgemeinen Kreislauf hinzutreten.

Was die Ursache dafür, dass nach Cholin bei der Abnahme des arteriellen Milchsäuregehaltes die Milchsäureanhäufung im Pfortadergebiet, wenn auch transitorisch stattfindet, anbetrifft, so soll das Cholin, da es nach Müller,⁵³⁾ Takebe,⁶⁰⁾ Takeda,⁶⁰⁾ Tada⁶¹⁾ u. a. auf die Darmmotilität fördernd wirkt, die Muskulatur der Gedärme zu starker Kontraktion bringt und somit zur Zunahme der Blutmilchsäure führen. Die in meiner Untersuchung festgestellte Tatsache, dass bei erfolgter Milchsäurezunahme im Pfortadergebiet der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes entweder unbeeinflusst bleibt oder eher einigermassen zur Erniedrigung geneigt ist, dürfte wohl dahin gedeutet

52) Mott u. Halliburton, Philos. Trans. of the Roy. Soc. of London, Ser. B., 1899, 191.

53) Müller, Pflüger's Arch., 1910, 134, 289.

54) Dale, Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1914, 6, 147.

55) Ozaki, Acta Schol. Med. Kioto, 1917, 2, 143.

56) Danielopolu u. Brauner, Wien. klin. Wochenschr., 1930, 1258.

57) Handowsky u. Pick, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1913, 71, 89.

58) Abelin, Biochem. Zeitschr., 1922, 129, 1.

59) Takebe, Jyuzenkai Zasshi, 1925, 30, 601.

60) Takeda, Nippon Yakubutsugaku Zasshi, 1930, 10, 100.

61) Tada, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 15, 420.

werden, dass das Cholin die Milchsäureresynthese in der Leber fördert und so zum Glykogenaufbau beizutragen vermag.

Nach obigen Ergebnissen steht die Cholinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel der Wirkung von kleinen Pilocarpindosen sehr nahe und ist andererseits hinsichtlich des Milchsäureumsatzes der Wirkung von mittleren Ergotamindosen äusserst ähnlich.

Nach Rothlin⁶²⁾ wirkt die kleine Dose Acetylcholin gegenüber der Adrenalinwirkung antagonistisch, mit der Ergotaminwirkung synergistisch.

2. Bei Anwendung von kleinen Dosen Cholin (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 3 Kaninchen sind in Tab. VII wiedergegeben (Fig. 7).

Ähnlich wie nach mittleren Dosen trat eine deutliche Erniedrigung des arteriellen Blutmilchsäurespiegels auf, im Gegensatz hierzu wurde die Erhöhung des Milchsäurespiegels des Pfortaderblutes ver-

Tabelle VII.

Milchsäure.

Cholinchlorid, kleine Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperrg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
31	1,67 ♂	Vor d. Inj.	30,2		28,3		19,3	
		Nach 5'	23,8	-21	25,7	- 9	21,8	+13
		„ 15'	27,6	- 9	26,3	- 7	25,7	+33
		„ 30'	34,7	+15	32,8	+16	29,6	+53
32	1,56 ♂	Vor d. Inj.	27,6		25,1		18,6	
		Nach 5'	19,3	-30	19,9	-21	22,5	+21
		„ 15'	27,0	- 2	22,5	-10	25,1	+35
		„ 30'	30,2	+ 9	28,3	+13	23,1	+24
33	1,80 ♀	Vor d. Inj.	33,4		30,8		25,1	
		Nach 5'	27,6	-17	26,3	-15	30,8	+23
		„ 15'	26,3	-21	23,8	-23	25,1	± 0
		„ 30'	41,1	+23	37,3	+21	32,8	+31
Durchschnitt		Vor d. Inj.	30,4		28,1		20,1	
		Nach 5'	23,6	-22	24,0	-15	25,0	+19
		„ 15'	27,0	-11	24,2	-14	25,3	+20
		„ 30'	35,3	+16	32,8	+17	28,5	+36

62) Rothlin, Klin. Wochenschr., 1925, 1437.

misst. Der Lebervenenspiegel zeigt hingegen 5 Minuten nach Injektion eine geringe Steigerung, und zwar in Versuch 32 u. 33 war derselbe höher als die Milchsäurespiegel in zwei anderen Blutarten. Nach 15 Minuten steigerte sich der Lebervenenspiegel in Versuch 31 u. 32 weiter und stieg so den Pfortaderspiegel hinüber. Nach 30 Minuten traten weiter Milchsäureerhöhungen in drei Blutarten auf, so dass die Milchsäurewerte zu früher Reihenfolge wiederhergestellt wurden.

Fig. 7. Cholinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 32).
Milchsäure.

Blutzucker: An 2 Kaninchen untersucht (Tab. VIII und Fig. 8). 5 Minuten nach Injektion zeigte sowohl der arterielle wie auch der Pfortaderspiegel eine geringe Erhöhung, wogegen der Lebervenenspiegel andeutungsweise absank. Nach 15 Minuten zeigte der arterielle Zuckerspiegel eine andeutungsweise Erniedrigung der Vorperiode, wogegen sowohl der Pfortader- wie auch der Lebervenenspiegel eine geringe Steigerung aufwies, besonders der letztere zeigte den Maximalwert von dreierlei Zuckerwerten. Nach 30 Minuten wurden in drei Blutarten geringe Steigerungen bemerkt, in etwas stärkerem Masse erfolgte die Steigerung arteriellen Zuckerspiegels.

Tabelle VIII.

Zucker.

Cholinchlorid, kleine Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
34	2,60 ♀	Vor d. Inj.	166		148		176	
		Nach 5'	194	+17	154	+4	166	-5
		" 15'	186	+12	180	+22	204	+16
		" 30'	222	+34	212	+44	216	+23
35	1,90 ♂	Vor d. Inj.	172		144		180	
		Nach 5'	194	+13	166	+16	168	-7
		" 15'	190	+11	168	+17	194	+9
		" 30'	238	+38	204	+42	216	+20
Durchschnitt		Vor d. Inj.	129		146		178	
		Nach 5'	184	+43	160	+9	167	-6
		" 15'	188	+46	174	+19	199	+12
		" 30'	230	+78	208	+42	216	+21

Fig. 8. Cholinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 34).
Zucker.

Es treten nämlich, wie oben erwähnt, nach Cholininjektion in zwei der Leber zufließenden Blutarten geringe Steigerungen des Milchsäure- und Zuckerniveaus ein, im aus der Leber ausströmenden Lebervenenblut hingegen stellen sich eine ganz unerhebliche Zunahme des Milchsäuregehaltes und eine Abnahme des Zuckergehaltes ein. Durch kleine Cholindose wird also die Milchsäureresynthese in der Muskulatur und im Pfortadergebiet sowie in anderen Gewebsteilen gefördert, so dass der Milchsäurespiegel sowohl im arteriellen wie auch im Pfortaderblut erniedrigt wird. Zu gleicher Zeit vollzieht sich in der Leber unter transitorischem geringem Zuckerschwund die Milchsäurebildung. Angesichts dieses Verhaltens des intermediären Kohlehydratstoffwechsels in der Leber ist wohl anzunehmen, dass kleine Cholindose auf den Milchsäure- und Zuckerumsatz in der Leber einen insulinartigen Einfluss ausübt.

3. Bei Anwendung von grossen Dosen Cholin (6 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 3 Kaninchen sind in Tab. IX wiedergegeben (Fig. 9).

Tabelle IX.

Milchsäure.

Cholinchlorid, grosse Dosis (6 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körpergew. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
36	2,00 ♀	Vor d. Inj.	23,1		19,9		13,5	
		Nach 5'	27,6	+19	28,9	+45	30,8	+128
		„ 15'	32,1	+39	34,1	+71	36,0	+167
		„ 30'	37,9	+64	36,6	+84	35,3	+161
37	2,02 ♂	Vor d. Inj.	27,0		25,7		19,3	
		Nach 5'	34,1	+26	34,7	+35	30,8	+59
		„ 15'	39,2	+45	40,5	+57	43,7	+126
		„ 30'	43,7	+62	44,3	+72	46,3	+140

Versuchstier Nr.	Körp. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
38	1,60 ♂	Vor d. Inj.	30,8		28,3		23,1	
		Nach 5'	34,1	+11	37,3	+31	32,1	+39
		„ 15'	36,6	+19	39,2	+38	40,5	+75
		„ 30'	43,7	+42	42,4	+49	45,6	+97
Durchschnitt		Vor d. Inj.	27,0		24,6		18,6	
		Nach 5'	31,9	+18	33,6	+36	31,2	+68
		„ 15'	36,0	+33	37,9	+54	40,1	+115
		„ 30'	41,8	+55	41,1	+76	42,4	+130

Im Ablauf von 5 Minuten nach Injektion traten Erhöhungen des Milchsäurespiegels in drei Blutarten auf, besonders erheblich war diese Erhöhung im Pfortader- und Lebervenenblut und zwar derart, dass in Versuch 36 beiderlei Milchsäurespiegel höher als der arterielle Milchsäurespiegel waren, und dass in Versuch 37 u. 38 der Pfortaderspiegel den arteriellen Spiegel übertraf und der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes an denselben heranrückte. Nach 15 Minuten waren in Versuch 38 dreierlei Blutmilchsäurespiegel unter Beibehaltung der Reihenfolge in der vorangehenden Periode weiter um ein geringes gesteigert, in sonstigen Versuchen war die Erhöhung des Lebervenenpiegels so erheblich, dass derselbe höher wurde als zwei anderartige Milchsäurespiegel. Nach 30 Minuten wurden in Versuch 36 u. 38 die Milchsäurewerte in drei Blutarten zur Reihenfolge vor der Injektion wiederhergestellt, in Versuch 37 zeigte sowohl der Lebervenen- als auch der Pfortaderspiegel noch höhere Werte als der des arteriellen Blutes.

Blutzucker: Versuch wurde an 2 Kaninchen angestellt (Tab. X u. Fig. 10).

Im Ablauf von 5 Minuten nach Injektion erfolgte eine deutliche Erhöhung des Zuckerspiegels in drei Blutarten, insbesondere war in Versuch 40 die Erhöhung im Lebervenenblut auffallend. Nach 15 Minuten liessen sich, abgesehen von Versuch 40, wo der Lebervenenpiegel

Fig. 9. Cholinversuch
(Grosse Dosis, Nr. 37).
Milchsäure.

Tabelle X.

Zucker.

Cholinchlorid, grosse Dosis (6 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
39	1,95 ♀	Vor d. Inj.	162		148		168	
		Nach 5'	194	+20	180	+22	204	+21
		" 15'	202	+25	186	+26	216	+28
		" 30'	184	+13	158	+7	176	+5
40	2,05 ♂	Vor d. Inj.	158		148			
		Nach 5'	212	+34	186	+26	226	+36
		" 15'	216	+37	190	+28	220	+32
		" 30'	190	+20	166	+12	186	+12
Durchschnitt		Vor d. Inj.	160		148		167	
		Nach 5'	203	+27	183	+24	215	+29
		" 15'	209	+30	188	+27	218	+30
		" 30'	187	+17	162	+9	181	+8

Fig. 10. Cholinversuch
(Grosse Dosis, Nr. 40).
Zucker.

gel andeutungsweise erniedrigt wurde als in der Vorperiode, in allen übrigen Versuchen weiter geringe Erhöhungen in drei Blutarten, unter Beibehaltung der Reihenfolge vor der Injektion, nachweisen. Nach 30 Minuten waren dreierlei Zuckerniveaus in allen Versuchen mehr erniedrigt als in viertelstündigem Ablauf, besonders war die Erniedrigung des Lebervenenspiegels so erheblich, dass derselbe unter den arteriellen Blutzuckerspiegel abfiel.

Aus obigen Ergebnissen dürfte geschlossen werden, dass das Cholin, in grossen Dosen in Analogie zur Adrenalinwirkung sowohl intra- wie auch extrahepar eine deutliche Zucker- und Milchsäurezunahme hervorruft und speziell zu Milchsäure- und Zuckerbildung in der Leber Veranlassung gibt.

Derartige Veränderungen des Milchsäure- und Zuckerumsatzes durch Cholin stehen mit den Befunden von Nitzescu u. Munteanu³⁾ im besten Einklang, auch Sakurai,⁴⁵⁾ Láng u. Vas,³⁹⁾ Underhill u. Petrelli⁶³⁾ konnten ähnliche

63) Underhill u. Petrelli, Journ. Biol. Chem., 1929, 81, 159.

Veränderungen hinsichtlich des Blutzuckerumsatzes bestätigen. Andererseits äusserte sich Dale,⁶⁴⁾ dass grosse Cholidosen auf die Vasokonstriktoren einwirken, nach Gutmann⁶⁵⁾ soll das Cholin in grossen Mengen, indem es auf die Nebenniere wirkt, die Adrenalinausschüttung befördern. Aber die Cholinhyperglykämie und -hyperlactacidämie dürften meines Erachtens als Folge derjenigen Glykogenmobilisation, welche durch das Angreifen der eben in die Rede stehenden Adrenalinwirkung an der Leber und dem Muskel ausgelöst worden ist, aufgefasst werden.

III. Acetylcholinversuch.

Nach Le Heux⁶⁵⁾ vermag Acetylcholin tausendmal so starke Wirksamkeit wie das Cholin zu entfalten. Das Cholin scheint im Organismus in Form des Acetylcholins zu existieren.

Eine Acetylcholidosis, die der eben angeführten kleinen Cholidosis grammäquivalent ist (ca 0,4 mg pro kg Körpergewicht), wurde geprüft.

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 5 Kaninchen sind in Tab. XI zusammengestellt (Fig. 11).

5 Minuten nach Acetylcholininjektion wurde die Erhöhung des Milchsäurespiegels in drei Blutarten ausnahmslos bemerkt, sie war im

Tabelle XI.

Milchsäure.

Acetylcholinchlorid (0,4 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchstier Nr.	Körperrg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
41	2,10 ♂	Vor d. Inj.	32,1		29,6		23,8	
		Nach 5'	34,1	+ 6	43,1	+46	34,1	+43
		„ 15'	35,3	+10	37,9	+28	38,6	+62
		„ 30'	38,6	+20	35,3	+19	37,3	+57
42	2,05 ♂	Vor d. Inj.	35,3		30,8		23,8	
		Nach 5'	37,9	+ 7	41,8	+36	35,3	+48
		„ 15'	40,5	+15	36,6	+19	39,2	+65
		„ 30'	38,6	+ 9	34,7	+13	32,8	+38
43	1,92 ♂	Vor d. Inj.	34,7		30,8		25,1	
		Nach 5'	38,6	+11	43,7	+42	35,3	+41
		„ 15'	37,3	+ 7	37,9	+23	32,1	+28
		„ 30'	37,9	+ 9	36,6	+19	35,3	+41

64) Gutmann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1932, 166, 612.

65) Le Heux, Pflüger's Arch., 1918, 173, 8.

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
44	2,00 ♂	Vor d. Inj.	31,5		27,0		22 5	
		Nach 5'	32,8	+ 4	35,3	+ 31	30,8	+ 37
		„ 15'	31,5	± 0	28,9	+ 7	32,1	+ 43
		„ 30'	33,4	+ 6	30,8	+ 14	28,9	+ 28
45	2,30 ♂	Vor d. Inj.	41,8		37,3		30,8	
		Nach 5'	44,3	+ 6	49,5	+ 33	41,1	+ 33
		„ 15'	46,3	+ 11	45,0	+ 21	45,6	+ 48
		„ 20'	45,6	+ 9	43,7	+ 15	41,8	+ 36
Durchschnitt		Vor d. Inj.	35,1		31,1		25,2	
		Nach 5'	37,5	+ 7	42,7	+ 37	35,3	+ 40
		„ 15'	38,2	+ 9	37,3	+ 20	37,5	+ 49
		„ 30'	38,8	+ 10	36,2	+ 16	35,2	+ 40

Fig. 11. Acetylcholin-
versuch (Nr. 41).
Milchsäure.

arteriellen Blut geringfügig, in zwei anderen Blutarten ziemlich ausgesprochen, insbesondere war der Milchsäurespiegel des Pfortaderblutes aufs intensivste erhöht und wies deshalb in allen Versuchen den Maximalwert auf. Nach 15 Minuten war der arterielle Milchsäurespiegel in Versuch 41, 42 u. 45 um ein geringes mehr gesteigert als in der Vorperiode, in übrigen zwei Versuchen hingegen mehr oder weniger zur Erniedrigung geneigt. Der Pfortaderspiegel war in allen Versuchen sehr rasch herabgesetzt und zeigte in Versuch 42, 44 u. 45 den Minimalwert von dreierlei Milchsäurewerten. Der Lebervenenspiegel war, mit Ausnahme des Versuchs 43, wo derselbe andeutungsweise niedriger wurde als in der Vorperiode, in allen übrigen Versuchen weiter gesteigert und übertraf in Versuch 41 u. 44 andere zweierlei Milchsäurespiegel und nahm in Versuch 42 u. 45 eine Mittelstellung zwischen dem arteriellen und Pfortaderspiegel ein.

Nach 30 Minuten blieb der arterielle Milchsäurespiegel fast unverändert wie in viertelstündigem Ablauf. Der Pfortaderspiegel verlief—nur in Versuch 41 u. 43 sich mit dem arteriellen Milchsäurespiegel kreuzend—in den übrigen Versuchen mit demselben parallel. Der Lebervenenspiegel in dieser Periode war in Versuch 43 etwas mehr erhöht als in viertelstündigem Ablauf, in allen übrigen Versuchen aber

ausnahmslos erniedrigt, bis hier schliesslich dreierlei Milchsäurewerte —ausgenommen den Versuch 41—zur Reihenfolge vor der Injektion wiederhergestellt wurden.

Blutzucker: Versuch an 5 Kaninchen angestellt (Tab. XII u. Fig. 12).

5 Minuten nach Injektion sank der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes in Versuch 48 mehr oder weniger ab, wurde in Versuch 49 hingegen umgekehrt mässig gesteigert und in den übrigen Versuchen um ein winziges erhöht gefunden. Im arteriellen Blut wurde eine mässige Erhöhung bemerkt, insbesondere aber in Versuch 46, 49 u. 50 in erheblichem Masse, so dass der arterielle Zuckerspiegel in Versuch 46, 48 u. 50 unter dreierlei Zuckerwerten den Maximalwert aufwies. Der

Tabelle XII.

Zucker.

Acetylcholinchlorid (0,4 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
46	1,90 ♂	Vor d. Inj.	176		150		186	
		Nach 5'	234	+ 33	212	+41	194	+ 4
		„ 15'	238	+ 36	204	+36	230	+24
		„ 30'	250	+ 43	230	+55	248	+34
47	1,70 ♂	Vor d. Inj.	162		132		176	
		Nach 5'	184	+ 13	168	+28	194	+10
		„ 15'	204	+ 26	166	+26	198	+12
		„ 30'	186	+ 15	176	+34	180	+ 2
48	1,72 ♂	Vor d. Inj.	198		168		212	
		Nach 5'	212	+ 7	194	+15	208	— 2
		„ 15'	248	+ 25	184	+ 9	226	+ 7
		„ 30'	222	+ 12	176	+ 5	238	+12
49	2,12 ♀	Vor d. Inj.	140		122		150	
		Nach 5'	204	+ 46	190	+56	208	+39
		„ 15'	238	+ 70	180	+47	258	+72
		„ 30'	282	+101	238	+95	276	+84
50	1,85 ♂	Vor d. Inj.	150		130		162	
		Nach 5'	216	+ 41	166	+28	176	+ 9
		„ 15'	202	+ 34	162	+25	190	+17
		„ 30'	194	+ 29	166	+28	198	+22
Durchschnitt		Vor d. Inj.	165		140		177	
		Nach 5'	210	+ 27	186	+30	196	+11
		„ 15'	226	+ 37	169	+21	220	+24
		„ 30'	227	+ 37	197	+41	228	+29

Fig. 12. Acetylcholin-
versuch (Nr. 46).
Zucker.

Zuckerspiegel des Pfortaderblutes erhöhte sich beinahe ähnlich wie der arterielle demselben parallel und stieg in Versuch 46 über den Lebervenen Spiegel hinaus.

Nach 15 Minuten war der Lebervenen Spiegel in allen Versuchen gemeinschaftlich weiter gesteigert, besonders in Versuch 46, 49 u. 50 in etwas stärkerem Masse. Der arterielle Zuckerspiegel war—in Versuch 50 niedriger als in der Vorperiode—in allen übrigen Versuchen noch weiter

erhöht, so dass derselbe—in Versuch 49 niedriger als der Lebervenen Spiegel—sich in den übrigen Versuchen als maximal unter dreierlei Milchsäurewerten erwies. Der Pfortaderspiegel hingegen zeigte eine geringe Senkung in allen Versuchen gegenüber dem Wert in der vorangehenden Periode.

Nach 30 Minuten war der Lebervenen Spiegel—in Versuch 47 einigermassen mehr erniedrigt als in viertelstündigem Ablauf—in allen übrigen Versuchen weiter um ein geringes gesteigert. Der arterielle Zuckerspiegel war in Versuch 47, 48 u. 50 einigermassen niedriger als in viertelstündigem Ablauf, in sonstigen Versuchen noch weiter erhöht. Der Pfortaderzuckerspiegel war in Versuch 48 nicht wesentlich verändert, in allen übrigen Versuchen noch mehr gesteigert als in viertelstündigem Ablauf.

Es hat sich hieraus herausgestellt, dass durch Cholininjektion der Milchsäuregehalt im arteriellen Blut nicht so bedeutend verändert ist, im Pfortaderblut in ziemlich, wenn auch transitorischem, erheblichem Masse und im Lebervenenblut langsam in geringerem Masse zunimmt.

Was die Zuckerveränderung durch Acetylcholin anbelangt, zeigt das Zuckerniveau im Lebervenenblut gleich nach Acetylcholininjektion keine bemerkbare Veränderung, erst mit dem Zeitablauf eine langsam auftretende geringe Erhöhung; hingegen im arteriellen und Pfortaderblut tritt bald nach Injektion eine deutliche Erhöhung des Zuckerniveaus auf, vor allem aber erfolgt diese Erhöhung im Pfortaderblut in stärkerem Masse. Dies spricht offenbar dafür, dass unmittelbar nach Acetylcholinzufuhr die extrahepatische Zuckerbildung lebhaft einsetzt, und dass in der Leber in Anfangsstadien der Acetylcholinwirkung der Zuckerschwund eintritt, der jedoch bald darauf all-

mählich in den Zustand der Zuckerbildung umschlägt. Hierbei besteht anscheinend kein Parallelismus zwischen der Milchsäure- und Zuckerveränderung in drei Blutarten. Demnach ist der Einfluss des Acetylcholins auf den Blutzucker nahezu der gleiche wie der des Cholins.

Currado,⁶⁶⁾ Viale u. Crocetta⁶⁷⁾ geben an, dass Acetylcholin auf den Blutzucker vermindern wirke, nach Kuniye⁶⁸⁾ soll es aber auf den Blutzucker wirkungslos sein. Einige Forscher wie Yoshida⁶⁹⁾ und Ernould⁷⁰⁾ sahen nach Acetylcholin eine leichte Hyperglykämie auftreten. Imai⁷¹⁾ hat aber experimentell festgestellt, dass nach Acetylcholininjektion zunächst die Hyperglykämie eintritt, die aber bald darauf allmählich in die Hypoglykämie übergeht, Láng u. Rigó⁷²⁾ haben darauf hingewiesen, dass das Acetylcholin in kleiner Dosis blutzuckersenkend, in grossen Dosen umgekehrt zuckersteigernd wirkt.

Acetylcholin scheint also in ähnlicher Weise, wie es auch bei anderen parasympathischen Giften der Fall ist, amphotrope, je nach der Grösse der Dosierung verschiedene Wirkung zu entfalten. Der in meinen Versuchen erlobene Befund, dass nach Acetylcholin in dreien, in und aus der Leber ein- und ausströmenden Blutarten eine leichte Hyperglykämie eintritt und dass die Zuckerzunahme im aus der Leber ausströmenden Lebervenenblut im Vergleich zur Zuckerzunahme in zweien, der Leber zufließenden Blutarten, zum mindesten in der Injektion unmittelbar nachfolgender Zeit, in geringerem Ausmasse erfolgt, liefert uns offensichtlich einen Beweis dafür, dass die hierbei vorkommende Hyperglykämie durchaus nicht durch die Mobilisation des Glykogens in der Leber bedingt ist, und zugleich dürfte hieraus geschlossen werden, dass sich hierbei ein transitorischer, wenn auch geringfügiger, Zuckerschwund in der Leber einstellt.

Was die Acetylcholinwirkung auf den Milchsäureumsatz anbetrifft, haben Dale u. Gasser⁷³⁾ nach Acetylcholininjektion die Milchsäurebildung im Muskel nachgewiesen, wobei nach Janssen⁷⁴⁾ keine Oxydationssteigerung stattfindet. Auch konnten Zondek u. Matukas⁷⁵⁾ bei Acetylcholininkontraktur in betreffendem Muskel weder vermehrte Milchsäurebildung noch O₂-Mehrverbrauch nachweisen. Miura⁷⁶⁾ hat darauf aufmerksam gemacht, dass nach kleiner Men-

66) Currado, Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1929, 4, 688.

67) Viale u. Crocetta, Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1932, 7, 485.

68) Kuniye, Nagasaki Igakkai Zasshi, 1927, 5, 456.

69) Yoshida, Nagasaki Ikadaigaku Hoigakuyokushitsu Gyoho, 1930, 2., 132.

70) Ernould, C. r. Soc. Biol., 1931, 108, 434.

71) Imai, Manshu Igakkai Zasshi, 1926, 5, 279.

72) Láng u. Rigó, Biochem. Zeitschr. 1928, 192, 172.

73) Dale u. Gasser, Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1926, 27, 287.

74) Janssen, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1927, 119, 31.

75) Zondek u. Matukas, Biochem. Zeitschr., 1929, 214, 320.

76) Miura, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1931, 163, 553.

gen Acetylcholin zwar eine starke Muskelkontraktur eintritt, wobei aber im betreffenden Muskel die Milchsäurezunahme vermisst wird, die erst durch grosse Dose hervorgebracht wird, und dass gründliche Unterschiede zwischen der Acetylcholincontraktur und der tetanischen auf jeweiligem Ausmass derartiger Milchsäurebildung beruhen. In jüngster Zeit hat Fenn,⁷⁷⁾ entgegen obigen Angaben, festgestellt, dass die Acetylcholinwirkung den O₂-Verbrauch des Muskels vermehrt, Hagnauer⁷⁸⁾ konnte in Einklang mit Dale u. Gasser⁷⁹⁾ zeigen, dass es zu mässiger Erhöhung der Milchsäurebildung führt.

Da in eigenen Versuchen die Milchsäurebildung arteriellen Blutes relativ geringfügig war, so liegt die Annahme nahe, dass auch die Milchsäurebildung in der Muskulatur und im grossen Kreislauf in geringem Masse stattgefunden haben muss, und dass jene transitorische erhebliche Milchsäurezunahme im Pfortaderblut, welche unmittelbar nach Acetylcholinzufuhr auftrat, mit gesteigerter Darmmotilität im Pfortadergebiet im ursächlichen Zusammenhang steht. Gegenüber diesen zwei Vorgängen spielt sich in der Leber rege Milchsäureresynthese eine Zeitlang ab, welche aber dann langsam in die Milchsäurebildung umschlägt.

Kolm u. Pick,⁷⁹⁾ Takebe,⁵⁹⁾ Rothlin u. Raymond-Hamet⁸⁰⁾ u.a. geben an, dass das Acetylcholin die Darmperistaltik stark steigert.

Nach obigen Auseinandersetzungen ist wohl anzunehmen, dass die Acetylcholinwirkung auf den Milchsäure- und Zuckerumsatz im Vergleich zu entsprechender Wirkung der Cholinosis, welche der Acetylcholinosis grammäquivalent ist, stärker ist, aber in bezug auf den Wirkungsmechanismus eine grosse Ähnlichkeit mit dem Cholin hat.

IV. Atropinversuch.

In zwei verschieden grossen Dosen wurde die Atropinwirkung, die bekanntermassen negativ vagotrop ist, auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel untersucht.

1. Bei Anwendung von grossen Dosen Atropin (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Die Versuchsergebnisse an 6 Kaninchen sind in Tab. XIII zusammengestellt (Fig. 13).

77) Fenn, Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1931, 42, 81.

78) Hagnauer, Journ. Pharm. a. Exp. Therap., 1931, 42, 98.

79) Kolm u. Pick, Pflüger's Arch., 1920, 184, 79.

80) Rothlin u. Raymond-Hamet, C. r. Soc. Biol., 1933, 112, 858.

5 Minuten nach Atropininjektion war der Milchsäurespiegel so wohl im arteriellen wie auch im Pfortaderblut deutlich erniedrigt; abgesehen von Versuch 54 u. 56, in denen der letztere weniger als der erstere absank, verliefen beide Milchsäurespiegel im grossen und ganzen miteinander parallel. Der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes war in Versuch 51 u. 53 in Analogie zu zweierlei anderen Milchsäurespiegeln, zur Abnahme geneigt, in Versuch 52 fast konstant, in sonstigen Versuchen ziemlich gesteigert, und zwar derart, dass er in Versuch 54 u. 55 den Maximalwert von dreierlei Milchsäurewerten

Tabelle XIII.

Milchsäure.

Atropin. sulf., grosse Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
51	1,95 ♂	Vor d. Inj.	29,6		27,0		23,1	
		Nach 5'	25,7	—13	24,4	—11	20,6	—11
		„ 15'	16,1	—46	19,3	—29	22,5	— 3
		„ 30'	24,4	—18	22,5	—17	25,7	+11
52	2,24 ♀	Vor d. Inj.	36,0		33,4		28,9	
		Nach 5'	25,7	—29	22,5	—33	28,3	— 2
		„ 15'	30,2	—16	28,9	—14	21,2	—27
		„ 30'	32,1	—11	30,2	—10	25,7	—11
53	2,05 ♂	Vor d. Inj.	30,8		27,6		25,1	
		Nach 5'	25,7	—17	22,5	—19	21,8	—13
		„ 15'	27,0	—12	23,1	—16	19,9	—21
		„ 30'	32,1	+ 4	28,9	+ 5	25,7	+ 2
54	1,90 ♂	Vor d. Inj.	36,6		32,8		27,6	
		Nach 5'	27,6	—25	31,5	— 4	34,1	+23
		„ 15'	34,1	— 7	32,8	± 0	34,1	+23
		„ 30'	35,3	— 4	32,8	± 0	31,5	+14
55	2,90 ♂	Vor d. Inj.	34,1		30,8		22,5	
		Nach 5'	24,4	—29	22,5	—27	25,7	+ 4
		„ 15'	29,6	—13	27,0	—12	28,9	+28
		„ 30'	32,1	— 6	29,6	— 4	28,3	+26
56	2,10 ♂	Vor d. Inj.	31,5		27,6		19,3	
		Nach 5'	22,5	—29	26,3	— 5	23,1	+20
		„ 15'	28,9	— 9	27,6	± 0	25,7	+33
		„ 30'	30,2	— 4	29,6	+ 7	22,5	+16
Durchschnitt		Vor d. Inj.	33,1		29,8		24,4	
		Nach 5'	25,2	—24	24,9	—17	25,6	+ 5
		„ 15'	27,6	—17	26,4	—12	25,4	+ 4
		„ 30'	31,0	— 6	28,9	— 3	26,5	+ 9

Fig. 13. Atropinversuch
(Grosse Dosis, Nr. 54).
Milchsäure.

aufwies und in Versuch 56 die Mittelstellung zwischen dem arteriellen und dem Pfortaderblutspiegel einnahm. Nach 15 Minuten war der Milchsäurespiegel des arteriellen und Pfortaderblutes in Versuch 51 weiter erniedrigt, in allen übrigen Versuchen mehr gesteigert als in der Vorperiode. Der Lebervenenpiegel war, nur in Versuch 52 u. 53 niedriger, in allen übrigen Versuchen mehr erhöht als in der Vorperiode. Nach 30 Minuten sank der Lebervenenpiegel in Versuch 54, 55 u. 56 ausnahmsweise um ein ganz geringes ab als im viertelstündigen Ablauf, sonst wurde eine geringe Steigerung in drei Blutarten beobachtet. In Versuch 51 wies er den Maximalwert auf, in allen übrigen Versuchen waren dreierlei Zuckerwerte zur früheren Reihenfolge wiederhergestellt; in Versuch 52 wurden dreierlei Milchsäurespiegel niedriger als Anfangshöhe, in allen übrigen Versuchen wurden der arterielle und der Pfortaderspiegel noch niedriger gefunden als diese.

Wie aus obigen Ergebnissen ersichtlich, wird der Milchsäuregehalt im arteriellen und Pfortaderblut durch Atropininjektion deutlich vermindert, hingegen im Lebervenenblut tritt, abgesehen von einigen Ausnahmen, in der Mehrzahl der Fälle die Milchsäurezunahme auf, es kommt also durch Atropininjektion meistens zu geringfügiger Milchsäurebildung in der Leber.

Blutzucker: An 7 Kaninchen untersucht (Tab. XIV u. Fig. 14).

5 Minuten nach Atropinzufuhr war der Zuckerspiegel in dreierlei Blut in Versuch 57, 58 u. 62 mässig gesteigert, insbesondere in Versuch 57 u. 58 war der Lebervenenpiegel ziemlich ausgesprochen erhöht, während sie in sonstigen Versuchen gegenüber dem Ursprungswerte keine nennenswerte Veränderung aufwiesen. Nach 15 Minuten wurden in Versuch 57 der Lebervenen- und der arterielle Zuckerspiegel, in Versuch 58 der Lebervenenpiegel niedriger als in der Vorperiode gefunden, in allen übrigen Versuchen konnte aber fortgesetzter Zuckeranstieg in dreierlei Blut konstatiert werden, besonders aber in Versuch 58, 59 u. 60 war er im arteriellen Blut erheblich, so dass derselbe hier den Maximalwert von dreierlei Zuckerwerten aufwies; in Versuch 62 u. 63 war die Erhöhung des Lebervenenpiegels beson-

ders ausgeprägt. Nach 30 Minuten war der Lebervenenspiegel in Versuch 57 u. 58 noch mehr gesteigert als in viertelstündigem Ablauf, in allen übrigen Versuchen umgekehrt darunter herabgesetzt. Der arterielle Zuckerspiegel war, ausser den Versuch 57 u. 62 mit geringer Erhöhung, mehr oder weniger herabgesetzt. Der Pfortaderspiegel war in Versuch 59, 61, 62 u. 63 einigermassen erniedrigt, in an-

Tabelle XIV.

Zucker.

Atropin. sulf., grosse Dosis (0,5 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
57	2,10 ♀	Vor d. Inj.	244		230		264	
		Nach 5'	292	+20	254	+10	318	+20
		„ 15'	272	+11	254	+10	300	+13
		„ 30'	326	+34	262	+14	350	+32
58	1,85 ♂	Vor d. Inj.	180		154		190	
		Nach 5'	198	+10	176	+14	238	+26
		„ 15'	234	+30	198	+30	220	+16
		„ 30'	194	+7	202	+31	230	+21
59	1,75 ♀	Vor d. Inj.	202		184		208	
		Nach 5'	216	+7	186	+1	212	+2
		„ 15'	234	+16	198	+9	222	+7
		„ 30'	194	-4	168	-8	176	-15
60	1,79 ♂	Vor d. Inj.	240		226		250	
		Nach 5'	248	+4	234	+3	244	-2
		„ 15'	300	+25	240	+7	276	+10
		„ 30'	292	+22	248	+9	264	+6
61	1,95 ♂	Vor d. Inj.	184		162		194	
		Nach 5'	186	+2	158	-2	202	+4
		„ 15'	226	+23	176	+9	230	+19
		„ 30'	204	+11	150	-7	176	-8
62	2,10 ♂	Vor d. Inj.	172		148		186	
		Nach 5'	190	+12	180	+22	198	+6
		„ 15'	204	+20	186	+26	230	+25
		„ 30'	222	+30	168	+14	212	+14
63	2,48 ♀	Vor d. Inj.	208		186		220	
		Nach 5'	208	± 0	186	± 0	230	+5
		„ 15'	230	+11	216	+18	264	+20
		„ 30'	220	+6	194	+4	248	+13
Durchschnitt		Vor d. Inj.	204		184		216	
		Nach 5'	220	+8	196	+6	234	+8
		„ 15'	243	+19	210	+14	249	+15
		„ 30'	236	+16	199	+8	236	+9

Fig. 14. Atropinversuch
(Grosse Dosis, Nr. 63).
Zucker.

deren Versuchen zu spärlicher Steigerung geneigt.

Durch Atropin wird also die Erhöhung des Zuckerspiegels in drei Blutarten hervorgerufen.

Über den Einfluss des Atropins auf den Blutzucker ist schon seit langem von einer Reihe der Autoren berichtet worden.

Viele Autoren, wie Hamman u. Hirschmann,⁸¹⁾ Kuniye,⁸²⁾ Terashima,⁸³⁾ La Grutta,⁸³⁾ Kawashima u. Iwanaga,⁸⁴⁾ Bellavia,⁸⁵⁾ Francavi-

glia⁸⁶⁾ u. a. sahen nach Atropinzufuhr die Hyperglykämie auftreten, demgegenüber machten Crézowska u. Goertz,⁸⁷⁾ Franco,⁸⁸⁾ Yoshida⁸⁹⁾ die Angaben, dass nach Atropin die Hypoglykämie auftritt. Andererseits haben aber Láng u. Vas,³⁷⁾ Láng⁸⁹⁾ hervorgehoben, dass das Atropin in kleinen Dosen blutzuckersenkend, in grossen Dosen blutzuckersteigernd wirkt, nach Wulf³²⁾ soll Atropin in kleiner Dosis den Blutzucker unbeeinflusst lassen, in grossen Dosen zunächst diesen erhöhen und dann allmählich herabsetzen. Obigen Angaben entgegen hat Danielopolu⁹⁰⁾ darauf aufmerksam gemacht, dass Atropin in kleiner Dosis die Hyperglykämie, in grossen Dosen die Hypoglykämie herbeiführt.

Über den Entstehungsmechanismus der Atropinhyperglykämie sind die Meinungen sehr verschieden geteilt. La Grutta⁸³⁾ hat diese Hyperglykämie auf das Überwiegen des Sympathikustonus durch Vaguslähmung zurückgeführt; Kawashima u. Iwanaga⁸⁴⁾ wollen auf Grund der Tatsache, dass diese Hyperglykämie nach Splanchnikotomie ausbleibt, sie als durch zentrale Sympathikus-erregung verursacht wissen. Francaviglia⁸⁶⁾ hat aus dem Umstand, dass die Leberglykogenolyse durch Atropin gehemmt wird, Schluss gezogen, dass diese Hyperglykämie durch verminderte Fixation des Zuckers im Gewebe bedingt sei.

81) Hamman u. Hirschmann, Arch. Int. Med., 1917, 20 761.

82) Terashima, Journ. Biochem., 1927, 7, 489.

83) La Grutta, Riv. patol. sper., 1928, 3, 206.

84) Kawashima u. Iwanaga, Journ. Biochem., 1928, 10, 97.

85) Bellavia, Boll. Ocul., 1929, 8, 330, Ref. in Berichte f. ges. Physiol., 1930, 53, 238.

86) Francaviglia, Riv. patol. sper., 1932, 8, 347.

87) Crézowska u. Goertz, Polskie Arch. Med. Wewn., 1929, 7, 1, Ref. in Kongr. Zentralbl. f. inn. Med., 1929, 53, 475.

88) Franco, Fol. med. (Napoli), 1929, 15, 539, Ref. in Kongr. Zentralbl. f. inn. Med., 1929, 54, 708.

89) Láng, Biochem. Zeitschr., 1931, 242, 469.

90) Danielopolu, Klin. Wochenschr., 1931, 1, 311.

In meinen Versuchen tritt nach Atropinzufuhr die Zuckerbildung in der Muskulatur sowie im grossen Kreislauf, insbesondere aber in der Leber in verstärktem Masse hervor, und das Verhalten des Blutzuckers hierbei erinnert an den Befund durch Adrenalinwirkung. Demnach scheint die Parasympathikuslähmung durch Atropin zuvörderst den Tonus des antagonistisch fungierenden Sympathikus zu steigern und sich dann sekundär an der Auslösung der Hyperglykämie zu beteiligen.

Über den Milchsäureumsatz nach Atropin liegen nur die Angaben von Rieser u. Yamada⁹¹⁾ vor. Nach Angaben von beiden Forschern soll das Atropin das Muskelglykogen zur Vermehrung bringen und gleichzeitig die Milchsäurebildung bewirken. In guter Übereinstimmung mit diesen Angaben liess sich in meinen Versuchen eine geringfügige Milchsäurebildung in der Leber, im ganzen genommen, nachweisen. Hieraus dürfte gefolgert werden, dass die Atropinwirkung die Glykogenolyse in der Leber fördert und die Milchsäure- und Zuckermobilisation auslöst. Schilf⁹²⁾ u. Fujimori⁹³⁾ geben an, dass Atropin periphere Gefässe schwach erweitert; meines Erachtens aber dürfte die durch ein derartiges Vorgehen auslösbare Zirkulationsförderung im grossen Kreislauf von der Milchsäureabnahme im arteriellen Blut in nicht unerheblichem Ausmasse abhängig sein. Auch die wohl bekannte hemmende Wirkung von Atropin auf die Darmbewegungen scheint neben eben geschilderter geförderter Blutströmung auf den Milchsäurespiegel des Pfortaderblutes von grosser Bedeutung zu sein.

2. Bei Anwendung von kleiner Dosis Atropin (0,1 mg pro kg Körpergewicht).

Blutmilchsäure: Hierzu wurde 4 Versuche angestellt (Tab. XV u. Fig. 15).

5 Minuten nach Atropinzufuhr waren zweie Milchsäurespiegel im arteriellen und Pfortaderblut—in Versuch 67 unverändert—in allen übrigen Versuchen um ein geringes erniedrigt, im arteriellen Blut in besonders erheblichem Masse. Der Lebervenenspiegel zeigte hingegen eine geringe Steigerung, in Versuch 64, 66 u. 67 den höchsten Wert von dreierlei Milchsäurewerten. Nach 15 Minuten war der arterielle Milchsäurespiegel in Versuch 64 u. 67 weiter erniedrigt, in

91) Rieser u. Yamada, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1933, 170, 208.

92) Schilf, Naunyn-Schmiedeberg's Arch., 1927, 126, 37.

93) Fujimori, Acta Schol. Med. Kioto., 1932, 15, 20.

Tabelle XV.

Milchsäure.

Atropin. sulf., kleine Dosis (0,1 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- tier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
64	1,72 ♂	Vor d. Inj.	28,9		25,1		18,0	
		Nach 5'	25,7	-11	24,4	- 3	27,0	+ 50
		" 15'	24,4	-16	28,9	+15	25,7	+ 43
		" 30'	35,3	+22	37,9	+51	36,6	+103
65	2,80 ♀	Vor d. Inj.	25,4		23,5		20,0	
		Nach 5'	22,2	-13	22,9	- 3	21,6	+ 8
		" 15'	24,1	- 5	23,1	- 2	20,3	+ 1
		" 30'	28,0	+10	27,4	+16	24,3	+ 21
66	2,02 ♂	Vor d. Inj.	43,1		41,1		39,7	
		Nach 5'	37,3	-14	39,8	+13	40,5	+ 16
		" 15'	44,3	+ 3	41,8	+ 2	39,8	+ 5
		" 30'	48,8	+13	37,6	+16	46,3	+ 22
67	2,10 ♂	Vor d. Inj.	28,0		26,1		22,8	
		Nach 5'	28,0	± 0	26,7	+ 2	28,6	+ 25
		" 15'	26,7	- 5	26,7	+ 2	27,7	+ 21
		" 30'	28,0	± 0	28,6	+ 9	25,1	+ 10
Durchschnitt		Vor d. Inj.	31,3		28,9		25,1	
		Nach 5'	28,3	-10	28,4	- 2	29,4	+ 17
		" 15'	29,9	- 5	30,1	+ 4	28,4	+ 13
		" 30'	35,0	+12	35,4	+22	33,1	+ 32

Fig. 15. Atropinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 67).
Milchsäure.

sonstigen Versuchen erhöht als in der Vorperiode, in Versuch 65 u. 66 auf den annähernden Ursprungswert wiederhergestellt. Der Pfortaderspiegel war in Versuch 65 u. 67 unverändert, in zwei übrigen Versuchen etwas erhöht als in der Vorperiode. Der Leber-venenspiegel war in allen Versuchen erniedrigt als in der Vorperiode, derselbe zeigte dennoch in Versuch 67 den Maximalwert von dreierlei Milchsäurewerten und nahm in Versuch 64 die Mittelstellung zwischen dem Pfortader- und dem arteriellen Milchsäurespiegel ein; in sonstigen Versuchen kehrt er auf die ursprüngliche Reihenfolge zurück. Nach

30 Minuten war der Lebervenenspiegel—in Versuch 67 weiter erniedrigt—in allen übrigen Versuchen in der Reihenfolge, wie in der vorangehenden Periode, weiter gesteigert.

Blutzucker: Die Versuchsergebnisse an 4 Kaninchen sind in Tab. XVI wiedergegeben (Fig. 16).

5 Minuten nach Injektion zeigten dreierlei Zuckerspiegel geringe Steigerungen. Abgesehen davon, dass in Versuch 69 u. 71 die Steigerungen von zweierlei Blutzuckerspiegeln mehr oder minder erheblicher als die des Pfortaderspiegels war, konnte in dieser Periode keine bemerkbare Veränderung wahrgenommen werden. Nach 15 Minuten zeigte in Versuch 71 der Pfortaderspiegel keine Veränderung, der arterielle und der Lebervenenspiegel aber waren etwas niedriger als in der Vorperiode; in drei anderen Versuchen waren dreierlei Blutzuckerspiegel gemeinschaftlich um ein geringes mehr gesteigert als in der Vorperiode, darunter in Versuch 68 war der Anstieg des Lebervenenspiegels besonders stärker. Nach 30 Minuten war die Erhöhung

Tabelle XVI.

Zucker.

Atropin. sulf., kleine Dosis (0,1 mg pro kg Körpergewicht).

Versuchs- stier Nr.	Körperg. (kg) Geschl.	Zeit der Blutentnahme (Min.)	A. carotis		V. portae		V. hepatica	
			mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %	mg/dl	Diff. in %
68	1,67 ♀	Vor d. Inj.	202		176		208	
		Nach 5'	208	+ 3	186	+ 6	212	+ 2
		„ 15'	226	+12	194	+10	240	+15
		„ 30'	216	+ 2	186	+ 6	204	— 2
69	1,62 ♂	Vor d. Inj.	244		226		254	
		Nach 5'	250	+ 3	222	— 2	264	+ 4
		„ 15'	258	+ 6	234	+ 3	272	+ 7
		„ 30'	272	+11	248	+10	286	+12
70	2,10 ♀	Vor d. Inj.	166		150		176	
		Nach 5'	184	+11	166	+11	190	+10
		„ 15'	204	+23	198	+32	216	+23
		„ 30'	230	+38	194	+30	222	+27
71	2,30 ♀	Vor d. Inj.	172		162		186	
		Nach 5'	194	+13	168	+ 4	194	+ 4
		„ 15'	180	+ 5	168	+ 4	186	± 0
		„ 30'	176	+ 2	158	— 2	184	— 1
Durchschnitt		Vor d. Inj.	196		178		206	
		Nach 5'	209	+ 7	185	+ 4	215	+ 4
		„ 15'	217	+11	198	+11	228	+11
		„ 30'	223	+14	196	+10	224	+ 9

Fig. 16. Atropinversuch
(Kleine Dosis, Nr. 68).
Zucker.

che in vorangehender Periode beobachtet worden war, weiter.

Aus obigen Ergebnissen können wir nunmehr sehen, dass kleine Dose Atropin den Milchsäuregehalt des arteriellen und Pfortaderblutes zur Verminderung, hingegen denselben des Lebervenenblutes zur Vermehrung bringt. Auch der Blutzuckergehalt wird durch sie beeinflusst; sie bewirkt im arteriellen und Pfortaderblut, besonders im letzteren eine geringe Zuckervermehrung. Hieraus ist zu schließen, dass kleine Dose Atropin die Glykogenmobilisation in der Leber fördert, mithin zur Milchsäure- und Zuckervermehrung führt.

Nach alledem scheint das Atropin in geringen Dosen im essentiellen in derselben Richtung wie in grossen Dosen, nur mit etwas eingeschränktem Masse zu wirken, woraus geschlossen werden kann, dass kleine Dose Atropin, im ganzen genommen, unter gleichem Wirkungsmechanismus wie der der grossen Dosen seine Wirkung entfaltet.

Zusammenfassung.

In vorliegender Arbeit wurde, unter gleichen Versuchsbedingungen wie in früherer Untersuchung, in welcher die Beobachtung über den Einfluss der sympathischen Gifte auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber angestellt wurde, an Kaninchen leber in situ unter Anwendung von parasympathischen Nervengiften, wie Pilocarpin, Cholin und Acetylcholin sowie Atropin die durch obige Gifte auszulösenden Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels untersucht, wobei auch die Verschiedenheit der Wirkungsmechanismen durch verschiedene Dosierungen in Rücksicht genommen wurde.

1. Durch intravenöse Injektion von grossen Dosen Pilocarpin

arteriellen Zuckerspiegels in Versuch 70 derart gross, dass derselbe den Maximalwert von dreierlei Zuckerwerten aufwies. In Versuch 68 waren dreierlei Blutzuckerspiegel mehr oder weniger erniedrigt als in viertelstündigem Ablauf, vor allem aber war die Erniedrigung des Lebervenenspiegels so auffallend, dass derselbe unter den arteriellen Blutzuckerspiegel abfiel; in den übrigen Versuchen verliefen dreierlei Blutzuckerspiegel in derselben Reihenfolge, welche

(3 mg pro kg) treten Erhöhungen des Milchsäure- und Zuckerspiegels im der Leber zufließenden arteriellen und Pfortaderblut sowie im von daselbst abfließenden Lebervenenblut auf; die Zuckrerhöhung im Lebervenenblut ist aber geringer gegenüber derselben im Pfortaderblut, es vollzieht sich hierbei ein geringer Zuckerschwind in der Leber. Die Erhöhung des Milchsäurespiegels ist ziemlich erheblich. Höchstwahrscheinlich fördert das Pilocarpin in grossen Dosen die Zucker- und Milchsäurebildung auch in der Muskulatur und veranlasst so zugleich auch andererseits die Milchsäurebildung aus Zucker in der Leber.

Auch durch Zufuhr von kleinen Pilocarpindosen (0,5 mg pro kg) tritt zwar eine geringe Steigerung des Milchsäure- und Zuckerniveaus in dreierlei Blut auf, aber schon in viertelstündigem Ablauf post injektionem hat der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes die Tendenz zur Erniedrigung, während derselbe des Pfortaderblutes eine erheblicher Steigerung aufweist. Der Zuckerspiegel erhöht sich im arteriellen und Pfortaderblut im wesentlichen parallel, zeigt aber im Lebervenenblut eine geringe Steigerung oder umgekehrt ein rasches Absinken. Pilocarpin scheint also in kleinen Dosen in Anfängen seiner Wirkung immerhin eine geringfügige Milchsäure- und Zuckerbildung in der Leber zu bewerkstelligen und dann den Milchsäure- und Zuckerschwind daselbst zu bewirken.

2. Nach Injektion von mittlerer Cholidose (3 mg pro kg) ist der Milchsäuregehalt des arteriellen Blutes vorübergehend deutlich herabgesetzt, im Gegensatz hierzu lässt sich im Pfortaderblut eine transitorische Erhöhung des Milchsäurespiegels nachweisen; der Lebervenen Spiegel bleibt hierbei fast unverändert oder ist mehr oder weniger zur Herabsetzung geneigt.

Der Blutzuckerspiegel bietet durch Cholinzufuhr eine mässige Steigerung dar, wobei der arterielle und der Pfortaderspiegel zueinander parallel verlaufen, während der Lebervenen Spiegel nach transitorischer Erhöhung deutlich erniedrigt ist, was auf den Zuckerschwind in der Leber hinweist. Hierbei lässt sich kein Parallelismus zwischen den Veränderungen des Milchsäure- und Zuckerspiegels nachweisen.

Durch kleine Cholidosis (0,5 mg pro kg) treten auch, unmittelbar nach Injektion desselben eine geringe Herabsetzung des Milchsäurespiegels und eine geringe Erhöhung des Zuckerspiegels in zweien, der Leber zufließenden Blutarten zutage, im von der Leber abfließenden Lebervenenblut hingegen lassen sich eine ganz spärliche-

Milchsäureerhöhung und eine Zuckerniedrigung nachweisen. Hierbei wird also wahrscheinlich in der Leber wenn auch in geringgradigem Umfang unter Zuckerschwund eine Milchsäurebildung ausgelöst.

Nach grossen Cholidosen (6 mg pro kg) treten in ganz ähnlicher Weise wie nach Adrenalinzufuhr die Hyperglykämie und -lactacidämie augenscheinlich in den Vordergrund und zwar im Lebervenenblut besonders auffällig; es liegt nahe zu glauben, dass das Cholin hierbei die Glykogenmobilisation in der Leber fördert und zur Zucker- und Milchsäurevermehrung führt.

3. Nach Injektion von Acetylcholidosis (ca 0,4 mg pro kg) welche der kleinen Cholidose grammäquivalent ist, wird der Milchsäurespiegel des arteriellen Blutes nicht so wesentlich beeinflusst, es tritt aber im Pfortaderblut eine transitorische auffallende, im Lebervenenblut eine langsame geringe Steigerung des Milchsäurespiegels in Erscheinung. Der Zuckerspiegel des Lebervenenblutes bleibt unmittelbar nach Zufuhr unverändert, zeigt aber mit dem Zeitablauf eine geringe stufenweise Erhöhung, im arteriellen und Pfortaderblut hingegen tritt von unmittelbar nach Injektion ab eine deutliche Zuckersteigerung auf, und zwar im letzteren besonders ausgeprägt. Acetylcholin scheint also in Anfangsstadien seiner Wirkung den Milchsäure- und Zuckerschwund in der Leber in überaus bescheidenem Masse zu bewirken und dann langsam zur Milchsäure- und Zuckerbildung zu führen. Zwischen der Milchsäure- und Zuckeränderung in dreierlei Blut scheint keine Parallelität vorhanden zu sein.

4. Durch intravenöse Injektion von relativ grossen Atropindosen (0,5 mg pro kg) ist das Milchsäureniveau im der Leber zufließen arteriellen und Pfortaderblut deutlich herabgesetzt, besonders ausgesprochen im ersteren. Im Lebervenenblut hingegen lässt sich eine geringe Milchsäuresteigerung nachweisen. Der Zuckerspiegel erhöht sich in drei Blutarten gemeinschaftlich, besonders intensiv im Lebervenenblut. Atropin begünstigt anscheinend die Glykogenolyse in der Leber und gibt so zu wenn auch geringfügiger, Milchsäure- und Zuckerbildung Veranlassung; die Annahme liegt also nahe, dass es sich hierbei um das Überwiegen des Sympathikustonus durch die negativ-vagotrope Wirkung des Atropins handelt.

Durch Zufuhr von kleiner Atropindosis (0,1 mg pro kg) verhält sich die Veränderung des Milchsäure- und Zuckerumsatzes im grossen und ganzen in annähernd gleicher Weise wie nach grossen Dosen, der Ausmass der Veränderung ist jedoch hier geringer, die Wirkungsweise dürfte wahrscheinlich dieselbe wie bei grossen Dosen sein.

5. Alles in allem lässt sich sagen: Parasympathische Reizmittel, wie Pilocarpin und Cholin wirken je nach der Grösse der Dosierung auf den intra- und extrahepären intermediären Kohlehydratumsatz unter verschiedenen Wirkungsmechanismen. Atropin, ein sympathikuslähmendes Mittel lässt, abgesehen davon, dass es je nach der Grösse der angewandten Dose bald stark, bald schwach wirkt, keine Divergenz in seiner Wirkungsweise erkennen. Acetylcholin ruft zwar im Vergleich zu Cholin in grammäquivalenten Dosen eine stärkere Veränderung des Kohlehydratumsatzes hervor, seine wesentliche Wirkung ist aber mit derselben des Cholins identisch.