

# Klinische Untersuchungen am vegetativen Nervensystem mit sogenannten Potentialstoffen.

(Acetylcholin, Doryl, Sympatol, Insulin.)

Dr.Ernst Wegemer

 Springer

ISBN 978-3-662-27070-7  
DOI 10.1007/978-3-662-28549-7

ISBN 978-3-662-28549-7 (eBook)

Aus dem Tuberkulose-Krankenhaus der Landesversicherungsanstalt Hessen-Nassau,  
„Sanatorium Sonnenblick“, Marburg a. d. Lahn.  
(Direktoren: Prof. Dr. Schwenkenbecher und Prof. Dr. Klapp.)

## **Klinische Untersuchungen am vegetativen Nervensystem mit sogenannten Potentialstoffen.**

(Acetylcholin, Doryl, Sympatol, Insulin.)

Von

**Dr. Ernst Wegemer.**

Mit 9 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 16. Juli 1942.)*

Die hier wiedergegebenen Untersuchungen mit Potentialstoffen, besonders denen, die am vegetativen Nervensystem angreifen, erfolgten auf Anregung von Gremels, der in großen Untersuchungsreihen am Tier, Herzlungenpräparat, an der dekapitierten Katze, die Eigenschaften und Wirkungen dieser Stoffe geprüft und dabei neue Ergebnisse gefunden hat. Da die Übertragung derartiger Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den gesunden und kranken Menschen gestattet ist, sind neue gleichartige Untersuchungen am Menschen nötig; sie dürften allgemein interessieren, zumal bezüglich der Verhältnisse am Stoffwechsel bislang nur wenige Untersuchungen vorliegen, während solche am Herz- und Kreislaufapparat in schon größerer Zahl angestellt worden sind.

Die pharmakologische Charakterisierung dieser Stoffe hat Gremels in den Ergebnissen der Physiologie niedergelegt. Wir folgen kurz zusammenfassend zum Verständnis der Studien seiner dort gegebenen Übersicht. Potentialgifte oder Stoffe gehören zur Gruppe der in der neueren Medizin bearbeiteten Hormone und Überträgerstoffe. Straub fand an der Wirkungsweise des Muscarins, daß „ein Wirkungsmaximum bei einem Minimum von Gift am Erfolgsorgan möglich ist.“ Das Wirkungsmaximum liegt am Anfang der Vergiftung und nimmt mit zunehmender Sättigung des Erfolgsorganes ab. Durch Einschleichen tritt zwar auch eine Gift-sättigung des Erfolgsorganes ein, aber dieser Vorgang bleibt ohne Giftwirkung. Das Eindringen stellt das wesentliche Wirkungsmoment dar. Straub hat darauf seine Potentialtheorie mit folgender Definition an Hand des Muscarins aufgebaut: „Es wirkt durch einen Konzentrationsunterschied zwischen Herzmuskelninnerem und äußerer Umgebung, allgemein gesprochen durch den Ausgleich eines bestimmwertigen Konzentrationspotentials in der Richtung zum Zellinnern.“

Das wichtigste Moment ist also das Konzentrationsgefälle und nicht die Höhe der Konzentration an sich bzw. die absolute Menge des Stoffes. Und schließlich wirken derartige Stoffe als Reizgifte, die z. B. bei dem

zuerst beschriebenen Muscarin einen Hemmungsreiz verursachen; diese Wirkung ist wiederum identisch mit der durch die Reizung einer Übertragungsvorrichtung, z. B. eines Nerven, verursachten physiologischen Wirkung.

Heute kennen wir auf Grund der Arbeiten aus der Straub'schen Schule noch weitere Stoffe mit diesen Wirkungsmechanismen, das Adrenalin oder das adrenalinähnliche Sympatol, von den Cholinkörpern das Acetylcholin und das Doryl, ferner das Insulin. Unter diesen Stoffen erregten das Doryl, das Acetylcholin und das Sympatol unser besonderes Interesse, da diese zum Teil mit den chemischen Überträgerstoffen des Parasympathicus (Vagus) bzw. des Sympathicus identisch sind (Cannon, Loewi, Dale). Bei der allgemein anerkannten Rolle des vegetativen Nervensystems dürften derartige Untersuchungen mit den obigen Stoffen unbedingt auch ein klinisches Interesse erfordern, und zwar zur Prüfung bzw. Auslösung vegetativer Funktionen.

In unserem Arbeitsgebiet der Tuberkulose haben wir den vegetativen Veränderungen, die im Laufe dieser chronischen Krankheit spontan auftreten, stets die ihnen zukommende, große Bedeutung geschenkt. Eine Reihe klinischer Erscheinungen werden auf Reizäußerungen des vegetativen Nervensystems, wahrscheinlich infolge von Tuberkulinausschwemmung und von Auswirkungen unbekannter Giftprodukte zurückgeführt. Die daraus resultierenden Störungen sind uns bekannt als Thermovasolabilität, als Dermographismus, einseitige Erweiterung der Pupille, einseitige Rötung der Wangen, Schmerzempfindungen der Haut über entsprechend tiefergelegenen erkrankten Lungenpartien, Glanzauge, asthmaähnliche Zustände, reflektorische Atemstörungen, Atemnot und Zyanose, die durch die Einschränkung der respiratorischen Fläche allein nicht erklärt werden, Darmstörungen, profuse, starke Schweißsekretion bei Tag und Nacht, psychische Labilität, Menstruationsstörungen. Nicht zuletzt gehören hierher die Herz- und Kreislaufstörungen, insbesondere die vielfach gedeutete und bewertete Tachycardie des Tuberkulösen, die Hypotonie des Tuberkulosekranken, außerdem die starke Konsumption von Aufbaustoffen aus der Nahrung bei Stoffwechselfvorgängen, die bekanntlich auch vegetativ gesteuert werden. Wegemer konnte bereits früher in Bestätigung anderer Autoren nachweisen, daß diesen Störungen mitunter wirksam mit den vorwiegend am Sympathicus angreifenden Calciumverbindungen zu begegnen war.

Wenn wir von unserem engeren Fachgebiet absehen, so sind als neue, besonders maßgebliche Publikationen hervorzuheben die Arbeiten von Wezler, Thauer, Greven. In diesen wurden Unterlagen geschaffen für die Erfassung der sogenannten „vegetativen Struktur des Individuums.“ Als Vergleichswerte wurden individuell charakteristische Größen des Kreislaufs und des Stoffwechsels ermittelt. Nach den genannten Autoren soll

die vegetative Struktur durch Feststellung der durchschnittlichen kleinsten Ruhewerte für den gesamten Sauerstoffverbrauch, das Minutenvolumen, die Herzleistung und die arteriovenöse Differenz in ihren Versuchen an einem Individuum charakterisiert werden. Dabei wurden besonders die neuen Anschauungen über die regulatorische Funktion des autonomen Nervensystems und der Hormone berücksichtigt und zum Teil auch belegt. Insonderheit wurde die Vorstellung von der Sparfunktion des Vagus am Stoffwechsel unterstützt, die von Gremels im Tierexperiment einwandfrei erwiesen wurde. Im Arbeitsversuch haben die obigen Autoren die individuellen Unterschiede der Kreislaufreaktionen gegenüber dosierter Arbeitsbelastung und Abhängigkeit der Reaktionsform von der vegetativen Ausgangslage zur Darstellung gebracht. Und schließlich hat Wezler in ausgezeichneten klinischen Untersuchungen die Bedeutung der zum Teil auch von uns geprüften Wirkstoffe (Adrenalin, Sympatol, Veritol usw.) herausgestellt.

Nachdem nur andeutungsweise die Möglichkeiten aufgezeigt werden konnten, die sich zur Gewinnung neuer Erkenntnisse auf den verschiedensten Arbeitsgebieten ergeben, wollen wir zu unseren eigenen Untersuchungen zurückkehren.

Vorerst wenden wir uns nochmals in einigen kurzen theoretischen Betrachtungen den Wirkungsbedingungen der Potentialstoffe zu, denen, wie gesagt, die Ausbildung eines Konzentrationsgefälles mit der Voraussetzung eigen ist, daß in dem Zellinneren für den zu wirkenden Stoff ein Vakuum entsteht, das der Organismus durch schnelle Zerstörung der Stoffe schafft. Das Adrenalin bzw. Sympatol wird nach Gremels fermentativ durch Oxydation und Desaminierung in der Zelle zerstört, das Acetylcholin (Loewi und Navratil) wird durch Esterasewirkung verseift. Auch das Insulin fällt im Organismus der Zerstörung anheim. Für die Dauerwirkung derartiger Stoffe ist die Dauerzerstörung die Voraussetzung. Außerdem ist naturgemäß die Dauerzufuhr notwendig, um das Konzentrationsgefälle zu unterhalten. Bei den Überträgerstoffen erfolgt eine Dauerbildung derselben Potentialstoffe. Nach Adrian werden vegetative Nerven von Dauerimpulsen durchlaufen, denen die Dauerbildung von Acetylcholin und Adrenalin entsprechen muß, um die Kontinuität der Wirkung zu erhalten. Die Steilheit des Potentials dieser Stoffe wird auf Grund ihrer besonderen Wirkungsbedingungen abhängen von der Konzentration, der Größe der zugeführten Menge und der Zufuhrgeschwindigkeit.

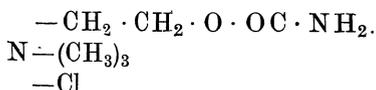
Es ging uns nun darum, die mit den oben angeführten Potentialstoffen gemachten Ergebnisse, im Tierversuch gewonnen, unter gleichen bzw. ähnlichen Bedingungen beim gesunden und kranken Menschen nachzuprüfen, mit dem Ziele, diagnostische und therapeutische Schlußfolgerungen unter Berücksichtigung der bereits eingangs besprochenen Gesichtspunkte

der vegetativen Störungen im Gefolge der verschiedensten Krankheitszustände zu ziehen. Sodann dürften derartige Prüfungen pharmakologisch hochdifferenzierter Stoffe an dem Gesamtorganismus hinsichtlich der Stoffwechselverhältnisse von Bedeutung sein. Hierher gehört der Begriff der vegetativen Struktur des Individuums, die mittels Auswirkungen von Pharmaka, die am vegetativen System angreifen, näher analysiert werden kann. Sodann versprechen wir uns Möglichkeiten zur Prüfung der Kreislaufdynamik, die klinisch sicher von Wert sein dürften.

Es sei uns gestattet, hier auf die Schilderung der Charakteristik und der geschichtlichen Entwicklung dieser Stoffe zu verzichten, sie wurde bereits in früheren Arbeiten von Wegemer und Rödiger zusammenfassend dargestellt. Außerdem ist sie in der heutigen Literatur sehr geläufig.

### Allgemeine Prüfungen am Organismus.

Von der allgemeinen Erfahrung ausgehend, daß bei vegetativen Untersuchungen das Herz und der Kreislaufapparat für das Studium derartiger vegetativ nervöser Einflüsse ein gutes Testobjekt darstellen, erstreckten sich unsere Studien zunächst auf dieses Organsystem. Außer den im vorigen Abschnitt erwähnten Potentialstoffen, insbesondere dem Acetylcholin, erwies sich uns das Doryl (Merck) als ein wirksames, beständiges und gut dosierbares Pharmakon, dessen wir uns zunächst bedienten. Es steht pharmakologisch dem Acetylcholin sehr nahe, ja gleicht ihm vielfach vollständig. Über diese Untersuchungen wird zunächst berichtet werden, insbesondere sollen die von uns beobachteten klinischen Symptome nach einer gewöhnlichen Injektion aufgezeichnet werden. Was geschieht, wenn wir einem Gesunden eine therapeutische Dosis Doryl (0,00025 g) intravenös verabreichen? Wir zogen die intravenöse Injektion vor, um die Wirkung besser ablesen zu können und um vor allem den starken Abbauvorgang im Gewebe zu vermeiden. Da Doryl = Carboaminylecholinchlorid (Mercks Jahresbericht 1935)



einen typischen Vertreter der Vaguswirkstoffe darstellt und wir somit eine kräftige Vagusreizung nachahmten, so erwarteten wir Erscheinungen an den Organen, die parasymphatisch innerviert werden. Eine Eigenschaft der Potentialwirkung ist die Wirkung als Reizgift, die der Wirkung eines Nervenreizes an dessen Erfolgsorgan identisch ist. Folgende Symptome beobachteten wir mit ziemlicher Konstanz. Die Dosierung betrug  $\frac{1}{4}$  mg = 0,00025 g = 250  $\gamma$ , die Injektionsdauer 1 Minute (siehe die folgende Tabelle 1).

Tabelle 1.

- Nach Ablauf: 1. Wärmegefühl im Kopf, objektive Rötung des Gesichtes.  
 1. Minute: 2. Wärmegefühl im Rumpf und Extremitäten.  
                   3. Kopfdruck von verschieden starker Intensität.  
 2. Minute: 4. Starke Speichelsekretion, die mit Tränenfluß Hand in Hand geht.  
 3. Minute: 5. Neigung zu Brechreiz, individuell stark schwankend.  
 4. Minute: 6. Blässe des Gesichtes.  
 5. Minute: 7. Übelkeitsgefühl von verschiedenem Ausmaß.  
 6. Minute: 8. Lebhaftes Darmkollern, Harndrang.  
 7. u. 8. Minute: 9. Abklingen der klinischen Erscheinungen.  
 9. u. 10. Minute: 10. Diffuser Schweißausbruch.  
 15. Minute: 11. Abklingen aller klinischen Erscheinungen.

Die einzelnen Wirkungen waren starken individuellen Schwankungen unterworfen. Wir konnten 4 Gruppen entsprechend ihrem Wirkungsgrad unterscheiden.

Tabelle 2.

Gruppe	Klinische Symptome	Wertung
1	Keine wesentlichen Symptome .....	negativ
2	Mäßige Symptome (leichtes Wärmegefühl, Tränenfluß, leichte Bradycardie, Salivation). Erträglicher Zustand	+
3	Mittelstarke Symptome (Wärmegefühl ausgesprochen, Tränenfluß, deutliche Bradycardie, Salivation, lautes Darmkollern, Brechreiz). Noch erträglich .....	++
4	Starke klinische Symptome (starkes Wärmegefühl, Tränenfluß, Bradycardie, lästige Salivation, starkes Schwitzen, Erbrechen). Kollapsähnlicher Zustand .....	+++

Die Schwellenwerte des Doryls, d. h. die Doryldosis, die an Hand klinischer Symptome die oben aufgetretene Wirksamkeit feststellen lassen, lagen zwischen 10 und 30  $\gamma$  Doryl, das intravenös während 5 Sekunden eingespritzt wurde. Die Versuchszahl betrug 21 Patienten mit allen Formen von Tuberkulose. Von diesen hatten 17 = 80,9% bereits bei 10  $\gamma$  Doryl subjektiv ein leichtes Wärmegefühl in den Kopfpforten und objektiv eine Gesichtsröte in der Stirnregion. Die durchschnittliche Latenzzeit bis zum Auftreten des Symptoms betrug 25 Sekunden. Bei dem Rest der Kranken trat erst bei 30  $\gamma$  eine deutliche Wirkung auf. Auch die Gesunden hatten erst bei 30  $\gamma$  klinische Symptome. Die Kranken mit Schwellenwerten, die nahe der oberen Grenze lagen, hatten keine sehr aktive Tuberkulose und waren körperlich kräftig. Konstitutionell gehörten sie zu dem muskelstarken, athletischen Typus. Ausgesprochen niedrige Schwellenwerte zeigten Kranke mit aktiven Prozessen und ausgesprochen asthenischer Konstitution. Aber auch gefäßlabile Pykniker waren bei dieser Gruppe. Offenbar differiert die Ansprechbarkeit gegenüber Cholinkörpern erheblich und scheint sich nach dem jeweiligen Zustand des vegetativen Systems der zu untersuchenden Person zu richten. Bei der aktiven Tuberkulose scheinen die cholinsensiblen Individuen zu überwiegen, jedenfalls gemessen an der gleichen

Zahl von Gesunden bzw. Kranken mit wenig aktiven Prozessen. Es käme darauf an, an anderen Krankheitsgruppen dieselben Verhältnisse zu prüfen.

**Prüfungen am Herz- und Kreislaufapparat.**

In einer gemeinsamen Arbeit von Wegemer und Rödiger konnten die klinischen Symptome des Doryls an Herz- und Kreislaufapparat geprüft werden. Wegen der parasympathisch bedingten Nebenerscheinungen wurden zunächst Patienten mit leichten Prozessen ausgewählt. Folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt (siehe auch Tabelle 1). Auf Grund von 20 Versuchen, die unter gleichen Versuchsbedingungen vorgenommen wurden, d. h. 0,00025 g Doryl intravenös, während 1 Minute intravenös injiziert, erzielten wir eine Herabsetzung der Pulsfrequenz und eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Auf die Wiedergabe der Versuchsprotokolle wird verzichtet. Wir geben in dem Kurvenbild, Abb. 1, eine typische Verlaufsform eines Einzelversuchs wieder.

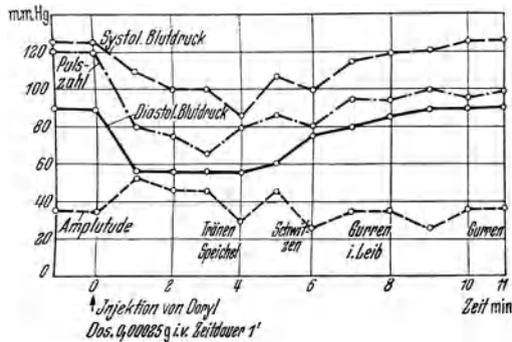


Abb. 1. Blutdruck- und Pulscurve nach intravenöser Injektion von 0,00025 g Doryl. Injektionsdauer 1 Minute. Ergebnis: starkes Absinken des Blutdruckes und des Pulses.

Als Resultat von 20 Versuchen fanden sich bei diesen Untersuchungen folgende Werte:

Tabelle 3.  
(Mittelwerte aus 20 Versuchen.)

	Pulszahl pro Minute	Systolischer Blutdruck in mm Hg	Diastolischer Blutdruck in mm Hg
Einzelne Schwankungsbreite	4—60	15—75	25—65,5
Prozentual.....	5,8—57,6	13,6—60	31,2—76,4
Mittelwerte in %	<b>31,7 !</b>	<b>36,8 !</b>	<b>51 !</b>

Zusammenfassend dokumentiert sich die Wirkung am Herz- und Kreislaufapparat auf Grund obiger Versuche darin, daß der systolische Blutdruck um einen Mittelwert von 36,8 % und der diastolische Blutdruck um 51 % gesenkt wurde. Die Pulszahlen gingen um 31,7 % zurück.

Bei Berücksichtigung und Darstellung der Höhe der Blutdrucksenkung, bezogen auf den jeweiligen systolischen Anfangsdruck, konnte gezeigt werden, daß je höher der Anfangsdruck, desto größer der Abfall nach der Injektion war (s. Abb. 2).

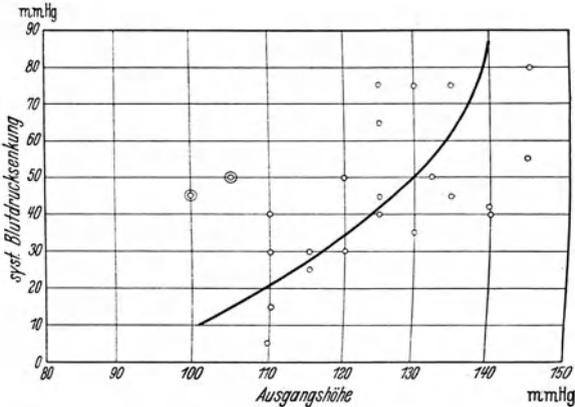


Abb. 2. Die systolische Blutdrucksenkung ist auf den jeweiligen Ausgangswert (in mm Hg) bezogen. Die Kurve enthält 23 Versuche mit intravenöser Dorylinjektion. (Dosis 0,00025 g, Injektionsdauer 1 Minute.)

Über Untersuchungen mit dem sympathicotropen Wirkstoff Sympatol soll im folgenden berichtet werden, insonderheit über die Ergebnisse, die

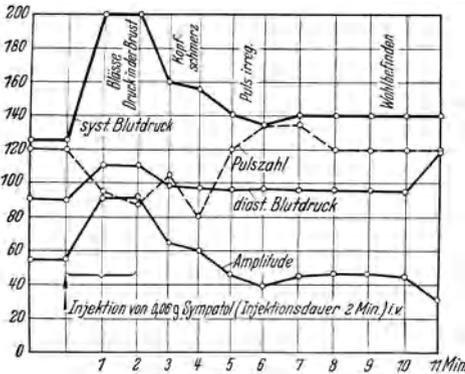


Abb. 3. Blutdruck- und Pulskurve nach intravenöser Sympatolinjektion. Dosis = 0,06 g, Injektionsdauer = 2 Minuten.

Rödiger und Wegemer erzielen konnten. Das Sympatol stellt einen adrenalinähnlichen Körper dar mit allgemein abgeschwächter Wirkungsweise. An Hand von 39 Versuchen unter gleichen Bedingungen vorgenommen, konnten wir die typische Sympatolwirkung feststellen. Innerhalb 2 Minuten wurden 0,06 g Sympatol intravenös injiziert. Die Wirkung am Herz- und Kreislaufapparat, gemessen an Pulszahl und Blutdruck, dokumentiert eindrucksvoll das

Kurvenbild in der Abb. 3. Unmittelbar nach der Injektion steigt der systolische Blutdruck um ein Vielfaches an, um nach 8 Minuten etwa zum Ausgangspunkt wieder abzufallen. Demgegenüber steigert sich der diastolische Druck nur gering, dadurch wird eine erhebliche Vergrößerung der Amplitude erreicht. Synchron mit dem Ansteigen des systolischen

Blutdrucks sinkt die Pulsfrequenz ab, um dann nach Abfall der Blutdrucksteigerung wieder die Ausgangswerte anzunehmen. Subjektive Erscheinungen wurden als Kopfdruck, Engegefühl hinter dem Brustbein, aufsteigende Hitze und Schwindelgefühl angegeben. Objektiv fiel die starke Blässe um den Mund auf, die sich über das Gesicht ausbreitete, ihren Höhepunkt nach 3—4 Minuten erreichte, um dann völlig abzuklingen.

Wenn wir bei allen Versuchen die durch 0,06 g Sympatol gesteigerten Blutdruckwerte und deren Ausgangswerte in Beziehung setzen, so resultiert das Kurvenbild in der Abb. 4. Aus diesem geht hervor, daß je niedriger der Ausgangspunkt des Blutdrucks, desto höher der systolische Druckanstieg ist und umgekehrt. Die unterste Kurve zeigt dieses Verhalten ganz augenfällig (durchgezogene Kurve). Es wurde die prozentuale Zunahme in der Senkrechten eingetragen und der dazu gehörige Ausgangsdruck in mm Hg in der Waagerechten untergebracht. Ein sehr niedriger Blutdruck, z. B. von 90 mm Hg, steigt nach intravenöser Sympatolgabe um 95% an, dagegen hat ein Blutdruck von 150 mm Hg nur eine Steigerung

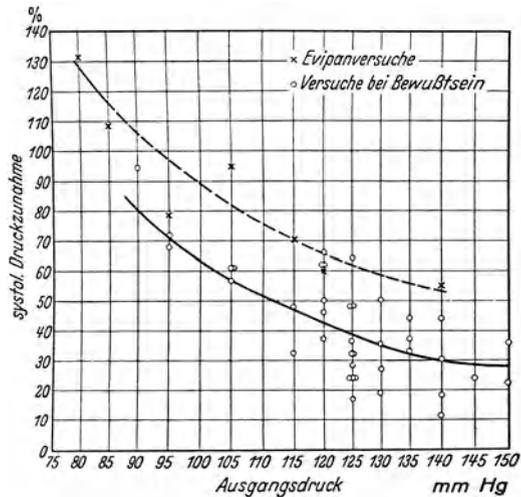


Abb. 4. Die Sympatolwirkung im Wachzustand (durchgezogene Linie) und in der Evipannarkose (gestrichelte Linie) im Vergleich.

von 30% aufzuweisen. Hiernach ist also der Wirkungsgrad einer Sympatolinjektion von 0,06 g außerordentlich starken Schwankungen unterworfen. Das obige Diagramm, Abb. 4, zeigt uns noch eine weitere Linie, die gestrichelt dargestellt ist und die ungefähr parallel zu der ersten verläuft. Hier haben wir auf Grund von 7 Versuchen in der Evipannarkose gelegentlich kleinerer chirurgischer Eingriffe feststellen können, daß die Wirkungssteigerung des Sympatols in der Narkose gegenüber dem Wachzustand bezüglich der Wirkung auf den systolischen Blutdruck ganz augenfällig erhöht ist. Es wird ausdrücklich bemerkt, daß die Sympatolinjektion aus wissenschaftlichem Interesse vor Beginn des chirurgischen Eingriffs erfolgte, um auftretende Fehlerquellen von vornherein auszuschalten. Auf die Erklärung dieser Beobachtungen werden wir noch bei der Besprechung zurückkommen.

Zweifellos von Wert ist eine weitere Beobachtung von Veränderungen am Herz- und Gefäßapparat nach Injektion einer Mischspritze von 0,06 g

Sympatol und 0,00025 g Doryl während einer Injektionsdauer von 2 Minuten (Abb. 5). Dabei zeigte sich, daß die in Parallelversuchen von 0,06 g Sympatol erzielte Erhöhung ausblieb, der systolische Blutdruck sich fast auf gleicher Höhe hielt, die Pulsfrequenz leicht anstieg, um bald wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Der diastolische Blutdruck allerdings sank wesentlich ab mit entsprechender Vergrößerung der Amplitude. Fast konstant war das Ausbleiben der Blutdrucksteigerung. Die dabei auftretenden sonstigen klinischen Symptome waren verschiedenartig, bei dem einen überwog die durch den Vagusstoff ausgelöste Veränderung, während bei anderen der sympathicotrope Wirkstoff mehr zur Geltung kam (siehe Abb. 5)\*.

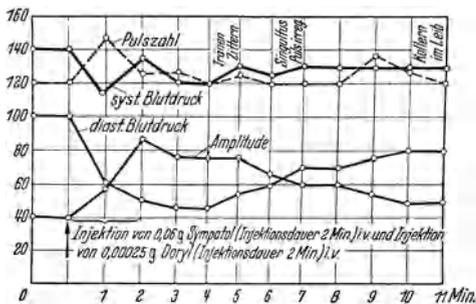


Abb. 5. Blutdruck- und Pulskurve nach intravenöser Mischspritze von Sympatol und Doryl. Dosis: Sympatol 0,06 g; Dosis: Doryl 0,00025 g. Injektionsdauer: 2 Minuten.

Ein weiteres klinisches Symptom, das wir nach den meisten Acetylcholin-spritzen beobachteten, die vergleichsweise mit dem Doryl ausgeführt wurden, war neben Herz- und Gefäßveränderungen, die der Doryl-wirkung sehr ähnelten, ein ziemlich rasch auftretender Reizhusten bei allen Versuchspersonen.

Inwieweit diese Beobachtung klinisch auszuwerten ist, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Theoretisch wäre eine direkte

Gefäßwirkung auf den Lungenkreislauf denkbar, aber auch an eine zentrale Erregung wäre zu denken. Nach Baehr und Pick (1913) soll Cholin, und nach Dale (1914) und Dirner (1929) soll Acetylcholin ausgesprochen bronchokonstriktorisch wirken, und zwar ähnlich dem Histamin.

### Besprechung.

Im folgenden sollen nochmals kurz die Ergebnisse zusammengefaßt und die Bedeutung für die Klinik herausgestellt werden.

Die Prüfung der Schwellenwerte des außerordentlich wirksamen Doryls zeigt, wie tatsächlich kleinste Dosen dieser Stoffe (10—30  $\gamma$ ) schon

\* Bei Abschluß unserer Untersuchungen finden wir noch eine Arbeit vor, die Gotsev publiziert, in der er von ähnlichen Versuchen berichtet, wie wir sie mit der Mischspritze ausführten. Er hat an Hunden gleichzeitig Adrenalin und Acetylcholin eingespritzt und beobachtete am Blutdruck zunächst ein Absinken und dann eine Erhöhung. Es machte sich zuerst die Wirkung des Acetylcholins und dann die Wirkung des Adrenalins bemerkbar. Aber auch einen Ausgleich der Wirkungen hat derselbe Autor beobachtet, es blieb der Blutdruck auf konstanter Höhe. Merkwürdigerweise fand er aber die Blutgefäße der Milz und des Dünndarms stark kontrahiert. Eine Erhöhung des Widerstandes im Splanchnicusgebiet müßte eigentlich eine Blutdruckerhöhung herbeiführen. Daher zog Gotsev den Schluß, daß mit der Steigerung des Gefäßwiderstandes nicht immer eine Blutdruckerhöhung verbunden ist.

klinische Wirkung zeitigen können. Bei gleicher Dosierung, gleicher Zeitdauer der Injektion war die klinische „Testreaktion“ (Gefäßwirkung) an Intensität, zeitmäßigem Eintritt und subjektiver Wahrnehmung außerordentlich different. Die allgemein bekannte und oft beobachtete Tatsache, daß das gleiche Mittel bei den verschiedenen Mengen verschieden starke Reaktionen auslösen kann, wird hier erneut belegt. Für die Wirkung und therapeutische Anwendung eines Mittels ist bekanntlich die Reaktionslage des betreffenden Organismus ausschlaggebend, insonderheit wird es bei unseren Untersuchungen die Reaktionslage des vegetativen Nervensystems sein, die wesentlich die Reaktion beeinflusst. Reaktionslage oder Reaktionsbereitschaft (Siebeck) kann nur wieder abhängen von der jeweiligen Konstitution des Organismus. Ganz besonders wird sie aber von Bedeutung sein beim kranken Menschen. In unserem Arbeitsgebiet der Tuberkulose machen wir die Beobachtung, daß die Kranken mit floriden tuberkulösen Prozessen sich Cholinkörpern gegenüber außerordentlich sensibel verhalten. Das Reaktionstempo ist gegenüber Gesunden beschleunigt, und es ist die Reaktionsart intensiver. Wir werden bei unseren Stoffwechseluntersuchungen noch näher auf diese Verhältnisse eingehen.

Bezüglich unserer Untersuchungen am vegetativen Nervensystem hat sich der Herz- und Kreislaufapparat als günstiges klinisches Testobjekt erwiesen. Mit relativ einfachen klinischen Methoden vermochten wir die entsprechenden Reaktionen abzulesen. Wir konnten die parasympathisch und sympathisch bedingten Veränderungen festhalten und entsprechend auswerten. Die Wirkungen der Cholinkörper gleichen sich im wesentlichen untereinander. Erfahrungsgemäß erschien uns das Doryl für unsere Prüfungen am geeignetsten, insonderheit ließen sich schon bei therapeutischen Dosen ausgeprägte Herz- und Kreislaufwirkungen ablesen. In dieser Hinsicht ist das Doryl dem Acetylcholin überlegen. Letzteres zeigte in der Tat erst periphere Gefäßwirkungen, wenn die Dosierung über die therapeutische hinausging und dann so hoch wurde, daß die Nebenerscheinungen die Fortführung des Versuchs als unratsam erscheinen ließen. Wir haben bei dieser Art von Körpern, insbesondere aber dem Doryl, eine Gefäß-erweiterung zu erwarten, die für das Acetylcholin von Hunt, Taveau und Dale gefunden wurde. Dale hat erstmalig die resultierende Blutdrucksenkung auf die starke Gefäßerweiterung zurückgeführt. Acetylcholin kann schon bei einer Dosierung von 0,000 000 002 4 mg pro kg bei intravenöser Injektion an der Katze eine merkliche Senkung des Blutdrucks herbeiführen. Acetylcholin erweitert verhältnismäßig große Arteriolen der Säugetiere und der Menschen, auch die arteriovenösen Anastomosen; eine Vasokonstriktion verursacht das Acetylcholin nur in verhältnismäßig großen Dosen\*.

\* Nach einer neuen Arbeit von Gotsev soll Acetylcholin die Blutdrucksenkung auf Grund von Versuchen an Hunden über den Weg der Verlangsamung und der Abnahme der Herzfähigkeit verursachen. Das Herz ist also der Hauptfaktor, der die Veränderungen am Blutdruck bedingt, während die Blutgefäße kaum einen Anteil nehmen sollen.

Das Doryl hat ähnliche Wirkungen und wurde erstmalig von Kreitmaier (1932) dargestellt und pharmakologisch geprüft. Am Blutdruck der dekapitierten Katze wurden vergleichsweise Cholin, Acetylcholin und Doryl untersucht mit folgender Verhältniszahl: 1:100:1000000. Daraus geht der ungeheure Wirkungsgrad des Doryls hervor. Klinisch wurde Doryl von Bosse, Sturm und Dauter nachgeprüft, insbesondere in der Peripherie des Kreislaufes die „gefäßerschlaffende Wirkung“ festgestellt. Am Herzen selbst wurde die Reizbildung herabgesetzt und die Reizleitung verlängert. Die therapeutische Wirkung ist an die Fähigkeit des Gefäßsystems zu Tonusveränderungen geknüpft. Die Gefäßerweiterung wird in dem Absinken des Blutdrucks in vollem Umfange bestätigt. Wir erzielten nämlich außerordentlich stark senkende Blutdruckeffekte mit  $\frac{1}{4}$  mg Doryl während 1 Minute Injektionsdauer. Bei 20 Versuchen ging die systolische und diastolische Blutdrucksenkung Hand in Hand; mitunter war die diastolische Senkung größer und damit die Amplitude ansteigend. Am Herzen wirkt das Doryl im Sinne einer Vagusreizung, die durch Atropin aufgehoben werden kann. Die Frequenz wird herabgesetzt und die Kraft der Herzschläge vermindert [negativ-chronotrope, negativ-jonotrope Wirkung, Dale (1914)]. Die Leitungsgeschwindigkeit vom Vorhof zum Ventrikel nimmt ab [negativ-dromotrope Wirkung, Clark (1926)].

Umstritten ist die Wirkung auf die Koronargefäße, bei Hund und Katze enthält der Vagus konstriktorische Fasern zu diesen Gefäßen. Am Herz-Lungenpräparat soll Narayana (1933) bei großen Dosen Koronargefäßerweiterungen gesehen haben.

Unsere Cholinkörper sind Pharmaka, die auf die chemische Übertragung der Nerven auf das Erfolgsorgan wirken bzw. diese ersetzen. Es sind gleiche, wenn nicht ähnliche Stoffe, die bei der Nervenreizung frei werden. Dem bei der Vagusreizung freiwerdenden Stoff entspricht das Acetylcholin und dem bei der Sympathicuswirkung freiwerdenden Stoff das Adrenalin bzw. das ähnliche Sympatol. Der Gedanke der Übertragung von Nervenwirkungen durch Freiwerden chemischer Stoffe wurde durch die klassischen Untersuchungen von O. Loewi (1921) belegt. Die alte Einteilung in Parasympathicus und Sympathicus sagte nun nichts mehr über die Wirkungsweise aus, deshalb schlug Dale (1933) die Einteilung der Nerven nach ihrem pharmakodynamischen Mechanismus vor, in cholinergische Nerven und adrenergische Nerven. Cholinergische Nerven sind demnach solche, deren Wirkungen durch Freiwerden eines Stoffes, wie das Acetylcholin, übertragen werden, adrenergische Nerven sind solche, deren Wirkungen durch Freiwerden eines Stoffes, wie des Adrenalins, übertragen werden.

Die Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Substanzen zeigen sich, wenn wir nun in der Folge unsere Untersuchungen und deren Ergebnisse mit dem sympathicotropen adrenergischen Mittel, dem Sympatol, am

Herz- und Kreislaufapparat besprechen. Wir verweisen nochmals auf die ganz gegenläufigen Kurven und die dargelegten Werte. Das Charakteristikum der Wirkung ist die starke systolische Blutdruckerhöhung und die verhältnismäßig geringe diastolische Drucksteigerung mit entsprechender Vergrößerung der Blutdruckamplitude. Hand in Hand mit dem systolischen Blutdruckanstieg geht der Abfall der Pulsfrequenz, den wir in 39 von 47 Fällen, also in 83,1% beobachteten. Diese Ergebnisse bestätigen die exakten Untersuchungen mit subtiler Technik von Böger, Deppe, Wezler, die die Sympatolwirkung folgendermaßen charakterisieren: der elastische Widerstand der Gefäße steigt an, desgleichen der periphere Widerstand unter gleichzeitiger Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie des Mitteldrucks. Unter Zunahme der Amplitude erfolgt die Frequenzabnahme, die auf den Pressorrezeptorenreflex zurückgeführt wird. Andererseits betonen aber dieselben Autoren mit Recht, daß bei Vergleich von verschiedenen blutdrucksteigernden Mitteln die sog. Blutdruckreaktion (bei Sympatol die Steigerung) durch ganz unterschiedliche Veränderungen der einzelnen den Druck bestimmenden mechanischen Kreislaufgrößen bedingt sein kann. Selbst die Herzfrequenz bleibt einmal unverändert und kann zum anderen offenbar unter der Interferenz eines Pressorrezeptorenreflexes erheblich absinken. Als Zeichen für diese verwickelten Verhältnisse charakterisieren Wezler und Böger die Wirkungsweise des Adrenalins dahin, daß keine Strömungswiderstandserhöhung stattfindet, nur der elastische Widerstand nimmt zu, während der gesamte Strömungswiderstand beträchtlich vermindert wird, bedingt durch einen viel stärkeren Anstieg der Gesamtstromstärke. Der Unterschied bei dem an und für sich gleichsinnig wirkenden Sympatol, abgelesen an der Blutdruckreaktion, dokumentiert sich dadurch, daß der Gesamtwiderstand zu der Zeit, in der die Hauptwirkung auf Blutdruck und Pulschwellengeschwindigkeit sichtbar wird, merkwürdig ansteigt. Mit anderen Worten: der Blutdruck steigt unter Adrenalin und Sympatol an, während der periphere Widerstand sich auf der Höhe des Druckanstieges gegensinnig verhält.

Unsere Ergebnisse zeigen ganz augenscheinlich die Wechselbeziehung der am Parasympathicus einerseits und am Sympathicus andererseits angreifenden Wirkstoffe (Doryl, Acetylcholin bzw. Sympatol). Diese gegensinnige Wirkung bringen auch unsere Versuche mit der Mischspritze zum Ausdruck, in denen die gegensinnigen Wirkungen beider Substanzen aufgehoben bzw. stark abgemildert werden konnten.

Wir beschrieben eingangs schon, daß die bei unseren Versuchen benutzten Stoffe sog. Potentialstoffe darstellen im Sinne der Straub'schen Potentialtheorie. Für das Acetylcholin hat Kahlson, für das Sympatol hat Gremels den Potentialcharakter belegt. Zu diesen Stoffen gehört des weiteren das Insulin.

Es kam uns darauf an, die natürlichen Nervenerregungen mittels Injektionen gleichbleibender Dosen dieser Stoffe unter gleichen Zeitbedingungen nachzuahmen. Damit glauben wir rein klinisch an Hand unserer Blutdruckstudien eine Stütze für die Straubsche Potentialtheorie zu bringen. Wir hofften Änderungen des Vagustonus bzw. des Sympathicotonus herbeizuführen, die wir aus den Veränderungen des Blutdrucks ablasen. (Siehe die entsprechenden Kurven Abb. 2 und 4). Bekanntlich haben wir bei hohem Blutdruck eine hohe Tonuslage des Sympathicus, und bei niedrigem Blutdruck eine hohe Tonuslage des Vagus bzw. Parasympathicus. Gremels und Zinnitz haben sowohl für das Sympatol als auch für das Acetylcholin den Potentialcharakter festgestellt. Die parasympathische Gefäßinnervation hält Gremels als gesichert dadurch, daß die Steigerung der Aktivität des Vaguszentrums die Adrenalinwirkung herabsetzt. Zinnitz hat tierexperimentell gezeigt, daß bei funktionsfähiger, vegetativer Innervation die Acetylcholinwirkung auf den Blutdruck in ihrer Intensität eine Funktion der Ausgangshöhe des Blutdruckes ist. Dieser wiederum wird durch das Verhältnis des sympathischen und parasympathischen Tonus bestimmt, denn bei niedrigem Blutdruck besteht ein niedriger sympathischer und ein hoher parasympathischer Tonus und umgekehrt, dem entspricht ein hohes bzw. niedriges Acetylcholinausgangsniveau.

Betrachten wir unter obigen Gesichtspunkten unsere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Blutdrucksenkung von der Ausgangshöhe des Blutdruckes, so sehen wir, daß bei hohem Blutdruck eine stärkere Wirkung zustande kommt als bei niedrigem. Vom Potentialwirkungscharakter des Acetylcholins ausgehend kann gesagt werden, daß das bestehende, durch den Vagustonus bedingte Acetylcholinausgangsniveau bei hohem Blutdruck niedrig war, denn die zusätzliche experimentell zugeführte Acetylcholinmenge hat ein steiles Konzentrationsgefälle und damit eine höhere Intensität der Wirkung verursacht und umgekehrt. Für das Sympatol wurden gleiche Verhältnisse nur eben sinngemäß gefunden. Wir glaubten darin auch eine klinische Stütze für die Straubsche Potentialtheorie gefunden zu haben.

Eine interessante Wirkungssteigerung des Sympatols in der Evipannarkose erscheint nach dem oben Gesagten zunächst merkwürdig, zumal der Sympathicotonus bei einem Blutdruck von beispielsweise 105 mm Hg derselbe sein müßte, gleichgültig, ob in Narkose oder im Wachzustand.

Nun haben die Barbitursäurederivate schon in geringen Mengen einen herabsetzenden Einfluß auf die vegetativen Zentren, worauf Gremels bereits hinwies. Und es wäre vorstellbar, daß die relativ stärkere Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems in der Evipannarkose ihre Ursache in der latenten Herabsetzung des Sympathicotonus hat. Diese latente Herabsetzung braucht sich nicht nach außen hin in einer bemerk-

baren Senkung des Blutdruckes zu dokumentieren, da auch gleichzeitig der antagonistisch wirkende Vagustonus gesenkt wird und es nicht zwangsläufig zu einem Überwiegen des letzteren und damit zu einer greifbaren Änderung des Blutdruckes kommen muß. Auch hier wird wieder gezeigt, wie die Sympatolwirkung auf das engste mit der Reaktionslage des vegetativen Systems verknüpft ist.

### **Praktische Schlußfolgerungen.**

1. Die Cholin Körper bzw. das Doryl werden sich, wie das bereits geschieht, dort anwenden lassen, wo blutdrucksenkende Wirkungen erzielt werden sollen, allerdings nur dort, wo die Gefäße noch nicht starrwandig geworden sind.

2. Als ausgesprochenes Vagusreizmittel wird es bei allen Tachycardien zur Anwendung kommen, insbesondere bei der paroxysmalen Tachycardie.

Die gleiche Indikation hat das Acetylcholin.

3. Das Sympatol wird sinngemäß dort Anwendung finden, wo es gilt den Gesamtkreislauf zu stützen und den Blutdruck zu steigern, um bessere Kreislaufverhältnisse zu schaffen. Insbesondere scheint uns die Anwendung auch in und nach der Narkose zweckmäßig zu sein.

### **Stoffwechseluntersuchungen mit den am Parasympathicus angreifenden Stoffen Doryl und Acetylcholin.**

Wir untersuchten sodann klinisch, ob die Wirkstoffe Doryl und Acetylcholin einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel besitzen. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Gremels mit den sehr eindeutigen Ergebnissen erhob sich die Frage, ob diese auch bei gesunden und kranken Menschen eine Gültigkeit haben, dabei waren wir uns der Schwierigkeiten bewußt, die derartigen Übertragungen anhaften. Gremels hat an der dekapitierten Katze die Stoffwechselvorgänge geprüft, und zwar durch die Reizung des Vagus mit dem Überträgerstoff Acetylcholin, mit dem Ergebnis, daß ein erheblicher Zuckerschwund aus dem Blute erfolgt. Als einen Gradmesser von Stoffwechselwirkungen sahen auch wir den Blutzuckerspiegel an, der bekanntlich unter normalen Verhältnissen im nüchternen Organismus ziemlich konstant bleibt. Infolgedessen vermögen wir am Blutzuckerspiegel am ehesten Änderungen abzulesen. Wir verabreichten unseren Versuchspersonen, die leichtere tuberkulöse Prozesse hatten, bzw. praktisch Gesunden, morgens nüchtern intravenös 0,00025 g Doryl bzw. 0,1 g Acetylcholin in gleicher Zeiteinheit (1 Minute). Es handelt sich dabei um die in der Therapie gebräuchliche Dosis. Die Blutentnahmen zur Bestimmung des Blutzuckers folgten in Abständen

von 2 Minuten, die Versuchsdauer betrug 20 Minuten. Die dabei auftretenden klinischen Symptome, die beim Doryl sehr eindrucksvoll und im allgemeinen ausgeprägter waren als beim Acetylcholin, werteten wir entsprechend aus. Vergleichsweise konnten wir folgende Tabelle (2a), die die klinischen Symptome nach Injektion der beiden Stoffe enthält, auf-führen.

Tabelle 2a.

Doryl-Dosis 0,00025 g i. V.	Acetylcholin 0,1 g i. V.	Bewertung
1. Keine Symptome	Keine Symptome	—
2. Mäßige klinische Symptome, leichtes Wärmegefühl, Tränenfluß, Bradycardie, Salivation	Mäßiges Wärmegefühl im Arm und Kopf	+ (erträglich)
3. Mittelstarke Symptome, Wärmegefühl ausgesprochen, Tränenfluß, Bradycardie, Salivation, Darmkollern, Brechreiz	Ausgesprochenes Wärmegefühl im Kopf, im ganzen Körper, Hustenreiz	++ (noch erträglich)
4. Starke klinische Symptome, starkes Wärmegefühl, Tränenfluß, Bradycardie, Salivation, starkes Schwitzen, Erbrechen	Starkes Wärmegefühl, Salivation, Schwitzen, Brechreiz, Bradycardie, Kopfdruck	+++ (zu Kollaps neigender Zustand)

Bei Gegenüberstellung beider Stoffe unter gleichbleibender Dosierung ist deutlich zu erkennen, daß das Doryl noch weitergehende, am Parasympathicus angreifende Wirkungen zeitigt, während beim Acetylcholin vorwiegend Herz- und Gefäßerscheinungen auftreten.

Von 8 Versuchspersonen (siehe Tabelle 4, Versuchsreihe I) hatten 7 eine deutliche Blutzuckersteigerung nach Dorylinjektion. Die Steigerung betrug durchschnittlich 23,6%. Im einzelnen bewegten sich die Werte zwischen 5,5 und 35,3% vom Ausgangswert aus gerechnet. Eine Person hatte eine Blutzuckersenkung von 6%. Die Zeitdauer, nach der der höchste Blutzuckerwert auftrat, lag zwischen 4—8 Minuten. Eine zweite Versuchsreihe (siehe Tabelle 4, Versuchsreihe II), bei denen die Blutzuckerbestimmungen nach Bang erfolgten, hatte nach Dorylinjektion wesentlich höhere Werte aufzuweisen, die zwischen 6,6 und 135,9% schwankten. Die durchschnittliche Steigerung betrug 69,6%. Im einzelnen sind die Werte in der Tabelle 4 aufgeführt, die außerdem die Bewertung der klinischen Symptome in der Form (s. Tabelle 2a) enthält. Es stellte sich nämlich heraus, daß hohe Blutzuckerwerte im allgemeinen mit starken klinischen Erscheinungen zusammentrafen. Darauf werden wir noch bei der Besprechung zurückkommen müssen. Bei der II. Versuchsreihe wurde der höchste Gipfel in der Blutzuckerkurve zwischen 3 und 7 Minuten beobachtet, um alsdann wieder abzusinken. Nach 20 Minuten war die Kurvenbewegung wieder auf der Ausgangshöhe angelangt. Eine III. Versuchsreihe (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4. Ergebnisse der Nüchternblutzuckerbestimmung und klinischen Symptome nach intravenöser Injektion von Doryl (0,00025 g, Dauer 1 Minute) und Acetylcholin (0,1 g, Dauer 2 Minuten).

Versuchspersonen (Lfd. Nr.)	Blutzuckerwerte in mg%		Differenz in mg%	Differenz in % (vom Ausgangswert gerechnet)	Zeit (Min.) des höchsten Anstieges	Klinische Symptome
	vor Injektion	nach Injektion (Höchstwert)				

Versuchsreihe I mit 8 Personen, die Doryl injiziert bekamen (Hagedorn - Jensen).

1	80	95	15	18,7	6	++
2	80	75	- 5	- 6	4 (Absinken)	-
3	80	100	20	25	8	+
4	90	95	5	5,5	5	+
5	80	100	20	25	6	+++
6	80	105	25	31,2	6	+++
7	80	100	20	25	5	++
8	85	115	30	35,2	8	++

Versuchsreihe II mit 7 Personen, die Doryl injiziert bekamen (Bang).

9	95	192	97	102,1	6	+++
10	89	113	124	135,9	5	++
11	85	200	115	135,2	3	+++
12	80	102	22	27,5	7	+
13	106	113	7	6,6	3	+
14	90	106	16	17,7	3	+
15	90	200	110	122,2	6	++

Versuchsreihe III mit 5 Personen, die Acetylcholin injiziert bekamen (Hagedorn - Jensen).

16	85	70	15	- 17,6	4	+
17	100	110	10	10	6	+++
18	65	105	40	61,5	4	+
19	75	110	35	46,6	3	-
20	85	105	20	23,5	6	+

wurde mit Acetylcholininjektionen in der oben beschriebenen Form unternommen. Die dabei erzielten Werte der Blutzuckersteigerung bei 5 Versuchspersonen betragen 10–61% und im Mittel 37,9%. Eine Versuchsperson hatte eine Senkung von 17,6%. Die klinischen Symptome waren wiederum vorwiegend durch die Gefäßwirkungen bedingt. Neben einer starken Rötung des Kopfes und des Gesichtes wurden Hustenreiz und starkes Schwitzen beobachtet (siehe Abb. 6).

Die Blutzuckerbestimmungen nach Injektion von kleineren Dosen (unter  $\frac{1}{4}$  mg Doryl bzw. 0,1 g Acetylcholin) hatten keine besondere Änderung aufzuweisen.

Nachdem wir die Verhältnisse bei dem Nüchternblutzucker untersucht hatten, prüften wir den Blutzucker bei Belastungen durch intravenöse Traubenzuckergaben (10 g = 40 ccm einer 25%igen Traubenzuckerlösung innerhalb 1 Minute injiziert.) Im Abstand von 2 Minuten erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung des Blutzuckers. Nachdem die so gesteigerte Blutzuckerkurve wieder zu ihrem Ausgangswert abgesunken

war — dieses trat auf nach 25—30 Minuten — wurde dieselbe Lösung nochmals injiziert und unmittelbar danach  $\frac{1}{4}$  mg Doryl intravenös verabreicht. 5 Versuchspersonen wiesen eine nennenswerte Änderung der Blutzuckerkurve nicht auf. Die Werte vor und nach der Dorylinjektion schwankten um einige mg%. Das Profil der Blutzuckerbelastungskurve verlief ohne und mit Dorylinjektion fast gleichsinnig. Nur bei einer von

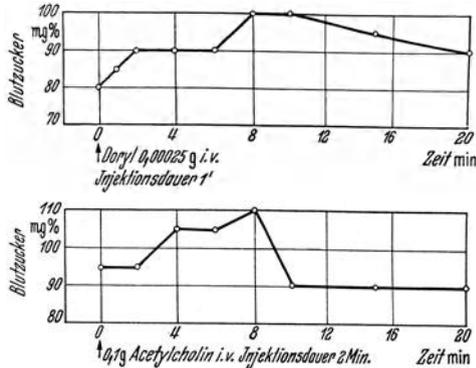


Abb. 6. Blutzuckerprofil nach intravenöser Injektion von Doryl und Acetylcholin mit dem Ergebnis deutlicher Steigerung des Nüchternblutzuckers.

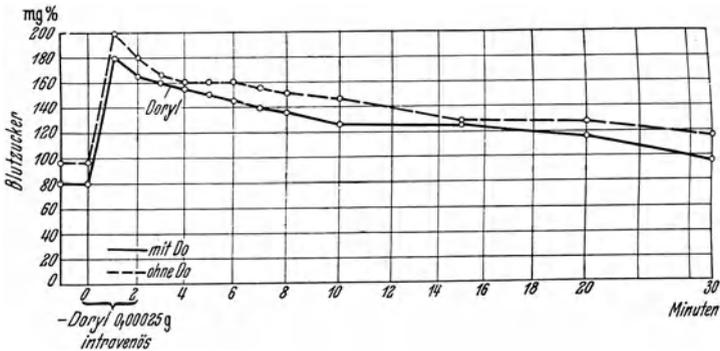


Abb. 7. Einfluß von Doryl 0,00025 g auf den Blutzucker, der durch stoßartige Belastung von 40 ccm einer 25%igen Traubenzuckerlösung erhöht wurde.

den 5 Personen wurde nach Doryl eine Senkung des Blutzuckers festgestellt (siehe Abb. 7).

Die nach Traubenzuckergaben beobachteten Kurvenbilder glichen denen, die vielfältig in der Literatur beschrieben wurden. Die ziemlich bruske und stoßartige Belastung bringt einen raschen Anstieg der Blutzuckerwerte, etwa 1—2 Minuten nach der Injektion und einen Abfall zur Norm nach spätestens 30 Minuten (siehe Abb. 7).

Auffallend war die viel bessere Verträglichkeit der Dorylinjektion nach vorherigen Traubenzuckergaben im Gegensatz zu unseren Erfahrungen beim nüchternen Kranken. Es unterblieben vor allem die lästigen Symptome von seiten des Magen-Darmkanals.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die übliche therapeutische Dosis von  $\frac{1}{4}$  mg Doryl und 0,1 g Acetylcholin nach intravenöser Applikation am nüchternen Menschen erhebliche klinische Erscheinungen hervorrufen kann, die auch besonders den Kohlenhydratstoffwechsel zu beeinflussen vermögen.

Da die Größe der verschiedenen Dosen auch Änderungen hinsichtlich der Wirkungsintensität hervorrufen und sogar auch gegenteilige Wirkungen erzielen kann, versuchten wir auch kleinste Dosen zu verabreichen. Dies um so mehr, als die Gremelsschen Versuche gewöhnlich mit kleinsten Dosen während langer Zeiträume angestellt wurden. Wir wichen daher von unserer gewöhnlichen Injektionstechnik ab und ließen diese Vagusstoffe durch Dauerinfusion in die Blutbahn an dem Organismus eingreifen, um langdauernde und verhältnismäßig gleichbleibende Reize auf das vegetative System zu setzen und die daraus resultierenden Stoffwechselforgänge zu studieren. Die von uns ermittelte Schwellendosis für Doryl z. B. betrug 20–30  $\gamma$  und machte bei den meisten Versuchspersonen eine klinisch wahrnehmbare Gefäßwirkung. An diesen Dosen hatten wir einen gewissen Anhalt für unsere Dauerinfusionen. Der zu untersuchenden Person wurde im nüchternen Zustand mittels einer Dauerkanüle in die Vene eine Doryllösung während 2 Stunden gegeben. Die Dosierung war so, daß in den ersten 50 Minuten des Versuchs pro 10 Minuten 40  $\gamma$ , d. h. 4  $\gamma$  pro Minute infundiert wurden. Schon nach 10 Minuten war deutliches Wärmegefühl im Kopf und starke Gesichtsröte feststellbar. Die bei höherer Dosierung beobachtete Blutzuckersteigerung blieb allerdings bei dieser Versuchsanordnung aus. Auch das Blutzuckerprofil blieb unbeeinflusst. Weitere Versuche mit höherer Dosierung, 50  $\gamma$  pro Minute, brachten ebenfalls keine Änderung des Nüchternblutzuckers.

Eine weitere Versuchsreihe hatte die Belastung des Blutzuckers mittels Traubenzuckerdauerinfusion (5,4%ige Lösung) unter gleichzeitiger Verabreichung einer Doryldauerinfusion (0,00025 g:1000,0 g). Methodisch gingen wir folgendermaßen vor: aus zwei nebeneinandergeschalteten Büretten, von denen die eine die Traubenzuckerlösung in der oben angeführten Konzentration gemischt enthielt, wurde die Infusionslösung mittels Dauerkanüle in einer bestimmten Zeiteinheit eingegossen. Die Flüssigkeitsmenge und die Geschwindigkeit bestimmten wir an Hand der Tropfenzahl. Die Versuchsdauer betrug 2 Stunden. Während der ersten 29 Minuten wurde die Traubenzuckerlösung infundiert, um eine konstante Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu erreichen und zu halten. Danach wurde die zweite Bürette mit der Mischung von Traubenzucker und Doryl eingeschaltet. Die Dosis Traubenzucker blieb die gleiche pro Zeiteinheit (3 Minuten), und die Dorylmenge blieb unter den von uns ermittelten Schwellenwerten (1,8–6,3  $\gamma$  pro Minute).

Leider blieben eindeutige Ergebnisse bei dieser Versuchsanordnung aus, besonders konnte der durch Traubenzucker erhöhte Blutzuckerspiegel

in keiner Richtung geändert werden. Die mäßigen Schwankungen blieben im Bereiche der Fehlerquellen.

Eine unter gleichen Bedingungen unternommene Versuchsreihe mit Acetylcholinlindauerinfusion 0,1 : 1000,0 im Verhältnis zum Wirkungsgrad des Doryls ließ ebenfalls ein eindeutiges Ergebnis vermissen. Eine Blutzuckerbelastung mittels Traubenzuckerdauerinfusion und danach verabfolgten Acetylcholininjektionen brachten geringe Steigerungen von 120 auf 140 mg%, wobei die klinischen Symptome sehr ausgeprägt waren (siehe Abb. 8).

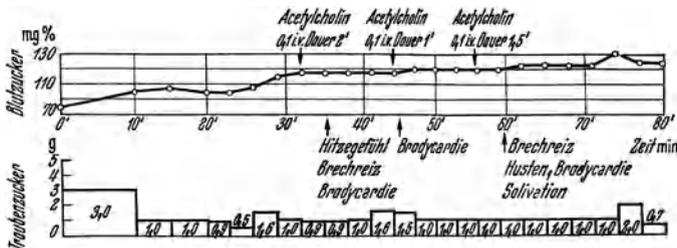


Abb. 8. Wirkung der Acetylcholinelnzelinjektionen nach intravenöser Traubenzuckerdauerinfusion. Oben: Blutzuckerprofil. Unten: eingeflossene Zuckermenge in g pro 10 Minuten.

### Bestimmungen des Ruhegrundumsatzes unter dem Einfluß von Doryl und Acetylcholin.

Zur Ermittlung des Sauerstoff- und Kohlensäureverbrauches bzw. des Gasaustausches und wiederum damit zur Bestimmung des Grundumsatzes unter dem Einfluß von in den Organismus gebrachten Vagusstoffen bedienen wir uns der Knippingschen Apparatur. Leider war es uns infolge der Zeitverhältnisse nur möglich, den Ruhegrundumsatz zu bestimmen. Es sind vor allem auch zur Prüfung der funktionellen Verhältnisse Untersuchungen am arbeitenden Gesunden und Kranken geplant.

An einer Versuchsperson wurden jeweils zwei Grundumsatzbestimmungen im Abstand von 1 Stunde ausgeführt. Der erste Grundumsatz wurde ohne Medikation morgens nüchtern, nachdem die Person 12 Stunden geruht hatte, bestimmt. Vor dem 60 Minuten später stattfindenden Wiederholungsversuch wurden der Person  $\frac{1}{4}$  mg Doryl + 2 ccm Eigenblut 2 Minuten vor Versuchsbeginn intramuskulär injiziert. Die Mischung mit Eigenblut erfolgte, um eine verzögerte Resorption und dadurch eine prolongierte Wirkung zu erzielen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt. Als Ergebnis buchen wir bei 6 Versuchspersonen eine deutliche Steigerung mit Werten, die außerhalb der Fehlerquelle, die wir mit mindestens 10% veranschlagen müssen, liegen.

Zur Erzielung einer protrahierten, gleichmäßigen Wirkung erweiterten wir die vorherige Versuchsserie um 7 Personen, indem wir uns auch hier

Tabelle 5. Abweichungen der Ruhegrundumsatzwerte\* in % nach einmaliger Dorylinjektion (0,00025 g) + 2 ccm Eigenblut (intramuskulär).

Versuchsperson Nr.	Lehrversuch in %	Nach Dorylinjektion in %	Klinische Symptome	Versuchsperson Nr.	Lehrversuch in %	Nach Dorylinjektion in %	Klinische Symptome
1	+ 3	+ 8	+++	5	- 8	+ 4	-
2	+ 12	+ 18	++	6	+ 6	- 1	+++
3 !	- 3	+ 15	-	7	+ 5	+ 10	+
4 !	+ 7	+ 24	+++	8	- 8	- 3	-

\* Die Bestimmung des Grundumsatzes nach Knipping.

der Doryldauerinfusion bedienen. Es wurden der Ruhegrundumsatz und der Nüchternblutzucker bestimmt. Unmittelbar danach begann die Doryldauerinfusion mit durchschnittlich 11  $\gamma$  Doryl pro Minute. Diese Versuchs-anordnung wurde über 2 Stunden belassen. Die Bestimmung des Grundumsatzes wurde nach der 1. und 2. Stunde wiederholt. Daneben erfolgten

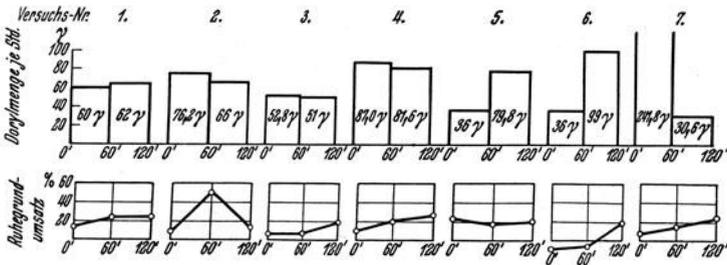


Abb. 9. 7 Versuche mit Doryldauerinfusion, deren Einwirkung auf den Ruhegrundumsatz gemessen wurde. Oben: Dorylmenge in  $\gamma$  (Gamma). Unten: Ruhegrundumsatz dreimal bestimmt (vor Infusion, 60 Minuten bzw. 120 Minuten während der Infusion).

die Blutentnahmen zur Blutzuckerbestimmung in Abständen von 10 Minuten. Auch hier waren die Ergebnisse uneinheitlich. Die Blutzuckerkurve hatte die Neigung, um durchschnittlich 30 mg% zu steigen. Die Kurven verliefen gewöhnlich so, daß nach der Grundumsatzbestimmung eine leichte Erhöhung des Blutzuckers eintrat. Wir vermuteten als die Ursache der Erhöhung die reine Sauerstoffatmung. Beziehungen zwischen dem durch Infusion verabreichten Doryl und den Grundumsatzänderungen ließen sich nicht finden (s. Abb. 9). Kleinste Dosen 6–8  $\gamma$  pro 10 Minuten scheinen aber eher eine Senkung des Grundumsatzes herbeizuführen, während die höhere Dosierung Steigerung des Stoffwechsels zur Folge hat.

Eine Versuchsreihe mit intravenösen Acetylcholineinjektionen, 5 · 0,01 g, viertelstündlich intravenös injiziert, erfolgte an weiteren 14 Versuchspersonen mit ganz leichten tuberkulösen Prozessen, die man praktisch schon als gesundet ansehen mußte. Vor der Injektionsreihe und danach wurde je ein Grundumsatz bestimmt (siehe Tabelle 6). 11 Versuchspersonen hatten eine Steigerung aufzuweisen, von denen wiederum 4 über 10% waren (Versuchspersonen 3, 9, 10, 12). Bei diesen mußte eine wirkliche Steigerung angenommen werden. Bei 7 lagen die Werte im Bereiche der

Tabelle 6. Grundumsatz nach 5·0,01 g Acetylcholininjektionen. Versuchsserie mit 14 Personen, die in viertelstündlichen Abständen 5·0,01 g Acetylcholin intravenös injiziert bekamen. Bestimmung des Grundumsatzes nüchtern nach Knipping vor und nach Verabreichung von Acetylcholin.

Lfd. Nr.	Name Alter	Leer- versuch G. U. = Grund- umsatz in %	Versuch nach Injektion G. U. = Grund- umsatz in %	Differenz des G. U. = Grund- umsatz in %	Konstitution	Acetylcholin Dosis (g) pro kg Körper- gewicht	Acetyl- cholin Gesamt- Dosis (g)
1	L. Karl 19	+ 58	+ 21	- 37	Pykniker	0,000 75	0,05
2	W. Marie 21	+ 49	+ 56	+ 7	Astheniker	0,001 2	0,05
3	P. Kurt 35	- 15	+ 7	+ 22	Astheniker	0,000 89	0,05
4	G. Eduard 10	+ 19	+ 3	- 16	Pykniker	0,000 7	0,05
5	St. Georg 17	- 4	+ 3	+ 7	Astheniker	0,000 75	0,05
6	M. Moritz 18	+ 25	+ 31	+ 6	Pykn. } gem.	0,000 7	0,05
7	H. Karl 20	+ 30	+ 33	+ 3	Astheniker	0,000 8	0,05
8	M. Friedrich 33	+ 12	+ 14	+ 2	Pykniker	0,000 6	0,05
9	R. Anna 43	+ 33	+ 44	+ 11	Pykniker	0,000 7	0,05
10	L. Marie 50	+ 30	+ 61	+ 31	Astheniker	0,000 9	0,05
11	E. Ludwig 31	+ 21	+ 25	+ 4	Atleth. } gem.	0,000 7	0,05
12	Sch. Karl 17	+ 9	+ 34	+ 25	Pykniker	0,000 69	0,05
13	H. Rudolf 17	+ 20	+ 22	+ 2	Astheniker	0,000 87	0,05
14	M. Wilhelm 19	+ 15	+ 11	- 4	Pykniker	0,000 88	0,05

Ergebnis: 1. Merbliche Steigerung (feine Linie) über 10 % bei 4 Personen (3, 9, 10, 12).

2. Merbliche Senkung (punktirierte Linie) über 10 % bei 2 Personen (1, 4).

Die anderen 8 Personen ließen Änderungen in stärkerem AusmaÙe vermissen.

Fehlergrenze. 3 Versuchspersonen wiesen Senkungen auf, von denen 2 über 10 % waren, die wiederum als wirkliche Senkungen aufgefaÙt werden muÙten (Versuchspersonen 1 und 4).

Daraus ist zu ersehen, daÙ die Resultate uneinheitlich sind und sich nicht ohne weiteres deuten lassen. Nur eines scheint daraus hervorzugehen, daÙ mit diesen Stoffen der Grundumsatz verändert werden kann. Leider blieb es uns versagt, bislang herauszufinden, unter

welcher Dosis und bei welcher Reaktionslage eine Steigerung bzw. Senkung zu erzielen ist. Die Parallelversuche zeigten die entsprechenden Veränderungen nicht, deren Werte blieben durchaus im Bereiche der Fehlergrenzen. Infolgedessen ist anzunehmen, daß es sich bei den obigen Versuchen um echte Steigerungen bzw. Senkungen handelt, ausgenommen natürlich die Versuche, deren Werte im Bereiche der Fehlergrenzen lagen.

Zum Schlusse prüften wir bei 3 Versuchspersonen, ob dem Insulin eine synergistische Wirkung auf die Vagusstoffe zukommt. Die sogenannte stoßartige Belastung des Blutzuckers mittels Traubenzucker und die sich daran anschließende intravenöse Insulingabe von 10 Einheiten brachte die übliche Senkung des Blutzuckers nach relativ kurzer Zeit. Nach Zugabe von  $\frac{1}{4}$  mg Doryl zu der Insulinmenge von 10 Einheiten war bei einer Versuchsperson ein schnelleres Absinken der Blutzuckerkurve feststellbar, während ein zweiter Versuch keine Änderung aufzuweisen hatte. Die dritte Versuchsperson zeigte gleichartigen Kurvenverlauf. Alle diese Versuche bestätigen die bereits beschriebene bessere Verträglichkeit des Doryls nach Traubenzuckergaben. Die synergistische Wirkung war damit nicht einwandfrei zu belegen.

Die Grundumsatzwerte waren nach Injektion von 10 Einheiten Insulin 5 Minuten vor Versuchsbeginn intravenös injiziert, und  $\frac{1}{4}$  mg Doryl 2 Minuten vor Versuchsbeginn mit Eigenblut vermischt intravenös injiziert deutlich in 3 Versuchen erhöht (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Abweichungen der Ruhegrundumsatzwerte\* in % von Doryl (0,00025 g) + 2 ccm Eigenblut (intramuskulär) 2 Minuten vor Versuchsbeginn und Insulin (10 E. intravenös), 5 Minuten vor Versuchsbeginn.

Versuchsperson Nr.	Leerversuch in %	Nach Doryl-Insulin- injektion in %	Klinische Symptome
1	+ 10	+ 5	—
2 !	+ 13	+ 30	—
3 !	+ 7	+ 24	—
4	+ 14	+ 47	—

\* Die Bestimmung des Grundumsatzes nach Knipping.

Wir fassen die Ergebnisse dieser langen Versuchsreihe nochmals kurz zusammen:

1. Nach intravenöser Injektion der therapeutischen Dosis von Doryl (0,00025 g) und Acetylcholin (0,1 g) konnte bei 20 Versuchspersonen 18mal eine deutliche Steigerung und 2mal eine Senkung des Blutzuckers festgestellt werden. Die Steigerungen sind als die Folge einer gegenregulatorischen Adrenalinausschüttung aufzufassen.

2. Sowohl dem Doryl als auch dem Acetylcholin scheinen unter bestimmten Bedingungen eine Wirkung auf den Ruhe-

grundumsatz im steigenden oder senkenden Sinne zuzukommen.

3. Auffallend hoch war die Steigerung des Grundumsatzes nach Injektion von Doryl und Insulin.

4. Dauerinfusionen mit kleinsten Doryl- oder Acetylcholinmengen hatten klinisch keinen sicheren Einfluß auf den Blutzuckerspiegel und den Grundumsatz.

5. Dauerinfusionen mit kleinsten Dorylmengen konnten keine eindeutige Änderung des mit Traubenzucker belasteten Blutzuckers herbeiführen.

6. Die mitunter auftretenden starken klinischen Symptome nach Injektion des Vagusstoffes Doryl konnten durch vorherige Verabreichung von hypertonischer Traubenzuckerlösung stark abgemildert werden.

### Besprechung der Stoffwechseluntersuchungen.

Nachdem wir von der Gremelsschen Auffassung ausgehend, daß eine schwache Vagusreizung mit Acetylcholin eine Sauerstoffsparswirkung und damit eine Herabsetzung der Verbrennungen verursacht, d. h. ein Schwund von Zucker aus dem Blute in das Gewebe hinein erfolgt, derartige Stoffe am Menschen wirken ließen, zeigte sich, daß diese Verhältnisse für die Klinik nicht ohne weiteres zutreffen oder aber mittels unserer eingeschlagenen Untersuchungstechnik nicht zu erfassen sind. Unsere Ergebnisse waren daher bei den von Hause aus stark verwickelten Verhältnissen nicht einheitlich, insbesondere machten wir die Beobachtung, daß therapeutische Dosen dieser Vagusstoffe, die aber wahrscheinlich an der oberen Grenzwirkungsdosis lagen, am Blutzucker des nüchternen Kranken eine zunächst nicht erwartete, aber erhebliche Steigerung verursachten. Wir können damit zum Teil die Ergebnisse bestätigen, die auch andere Autoren vor uns machten. Allerdings fehlte es nicht an gegenteiligen Ergebnissen. Die Stimmen für die Blutzuckererhöhung, die in der von uns vorgegangenen Weise erzielt wurden, überwiegen bei weitem. Die Blutzuckerwirkung des Acetylcholins haben Bornstein und Mitarbeiter zuerst studiert, wobei die Rolle des Parasympathicus für den Kohlenhydratstoffwechsel besprochen wurde. Bornstein hat eine Blutzuckersteigerung immer bei seinen Untersuchungen festgestellt. Ihm wurde zwar stark widersprochen und diese Steigerung nur für bestimmte Dosen gelten gelassen. Eine Blutzuckererhöhung fanden Maeda, Inaba, Imai, Colarusso und Baraha, letzterer bei gestörter Leberfunktion. Dienst verwendet in einer neueren Arbeit Acetylcholin beim hypoglykämischen Schock, da dieses den Blutzucker und die Acidosis steigert.

In diesem Zusammenhang ist außerordentlich interessant, daß Kreitmayer und Velten am Blutzuckerspiegel des nüchternen Kaninchen durch intravenöse Dorylgaben Steigerungen über 100% erzielten. Dabei wird ausdrücklich betont, daß relativ hohe Dosen diese Wirkung zu erzielen

vermochten. Das stimmt auch mit unseren Beobachtungen überein, in denen wahrscheinlich schon zu hoch liegende Dosen ebenfalls derartige Steigerungen erzielten. In dieselbe Richtung deuten auch die klinischen Erscheinungen, die dann besonders stark waren, wenn die pharmakologischen Gaben an der oberen Grenze der Wirkungsdosis lagen.

Wie haben wir uns eine derartige paradoxe Wirkung des Vagusstoffes zu erklären? Wir deuteten oben schon an, daß es auf die Frage der Dosierung ankommt. Wir beziehen uns in dieser Hinsicht ebenfalls auf die Gedankengänge von Gremels, der bei Überschreitung der sogenannten oberen Grenzwirkungsmenge bei den am vegetativen Nervensystem angreifenden Stoffen den eintretenden Gegenregulationen eine besonders wichtige Rolle beimißt. Es treten dann Wirkungsänderungen auf, die das genaue Gegenteil hervorrufen können, als ursprünglich mit dem betreffenden Wirkstoff zu erzielen beabsichtigt ist. Als Beispiel wird von Gremels die Adrenalinblutdruckwirkung angeführt, die nach mehrfachen Einzelinjektionen in der Höhe der Grenzwirkungsdosen liegend herabgemindert werden kann. Diese Reaktionsänderung wird auf eine kompensatorische Steigerung des Vagustonus zurückgeführt, die dann besonders rasch eintritt, wenn die Grenzwirkungsmenge rasch überschritten wird. Andererseits kann im Tierversuch durch die intraarterielle Acetylcholinlängerdauerinfusion in die Carotis eine Erhöhung der Aktivität des Vaguszentrums hervorgerufen werden, die wiederum die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins herabsetzt. Auch Wezler und Böger haben diese Verhältnisse neuerdings wieder bestätigt. Diese Gegenregulation kennen wir auch vom Insulin, indem von der Nebenniere aus vermehrt Adrenalin ins Blut abgegeben wird. Klinisch zeigt sich bei einer gewissen Anzahl von Diabetikern unter langdauerndem Insulingebrauch eine Insulinresistenz, die durch eine adrenalogene Gegenregulation bei Überschreitung der Grenzdosis hervorgerufen wird. Wir glauben mit unseren Untersuchungsergebnissen eine weitere Illustration zu dem Eintreten von Gegenregulationen gebracht zu haben.

In jeder Weise problematisch blieb die Wirkungsweise der Dauerinfusionen von Acetylcholin und Doryl gemessen am Grundumsatz des nüchternen Menschen. Wir verweisen nochmals auf die vorstehenden Untersuchungsprotokolle, die leider eindeutige Schlüsse nicht zulassen.

Wenn auch damit die Aussichtslosigkeit derartiger Untersuchungen keineswegs dokumentiert werden soll, so müssen wir doch bestrebt sein, auch in dieser Richtung weitere Untersuchungsreihen anzustellen, die in sorgfältiger Anpassung der Dosierung an die jeweilige Reaktionslage des vegetativen Systems zu bestehen hätten. Denn wir haben die bestimmte Überzeugung, daß Änderungen nach Applikation derartiger Stoffe im Grundumsatz hervorgerufen werden können. Das scheinen auch die letzten 14 Versuche, die wir mittels kleinen unterschweligen Dosen von Acetylcholin anstellten, zu zeigen. Nur wird es bei den verwickelten Verhältnissen schwer sein, immer die klinischen Symptome, vor allem auch die des inneren Stoffwechsels, mit unseren relativ groben Untersuchungs-

methoden zu erfassen. Zum anderen wird es wieder darauf ankommen, die entsprechende Dosierung für die jeweilige Reaktionslage des vegetativen Systems herauszufinden. Es braucht wohl nicht hervorgehoben zu werden, daß diese Reaktionslage außerordentlich stark variiert, selbst bei der gleichen Versuchsperson schon an verschiedenen Tagen bzw. zu den verschiedenen Tageszeiten.

### Zusammenfassung.

Klinische Untersuchungen mit den sogenannten Potentialstoffen nach Straub führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die parasymphathicotrop wirkenden Stoffe (Cholinkörper: Doryl und Acetylcholin) führen am Herz- und Kreislaufapparat a) eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks herbei und haben b) eine negative, chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkung am Herzen zur Folge.

2. Das am Sympathicus angreifende Sympatol hat eine vorwiegend systolische Blutdruckerhöhung und zu Beginn der Versuche eine Bradycardie aufzuweisen.

3. Die Mischspritze von Sympatol und Doryl hebt die Wirkung im steigenden Sinne am systolischen Blutdruck auf, während der diastolische Blutdruck sinkt.

4. Die Wirkungsweise dieser Stoffe ist an den Potentialcharakter geknüpft. Wir dürfen die Straubsche Potentialtheorie auch für die Klinik als geltend annehmen; ein hoher Blutdruck wird durch die gleichen Sympatolgaben nur mäßig gesteigert, ein niedriger Blutdruck erfährt dagegen eine weit höhere Steigerung. Damit ist die Wirkung und die Indikation des Sympatols in der Therapie aufgezeigt.

Hoher Blutdruck kann andererseits durch die Vagusstoffe Doryl und Acetylcholin eine starke Senkung erfahren und ein niedriger Blutdruck entsprechend bei gleicher Dosierung nur eine mäßige. Die Wirkungsweise ist an die Elastizität der Gefäße geknüpft.

5. In der Narkose läßt das Sympatol eine verstärkte Wirkung erkennen.

6. Die anderen, sympathisch bzw. parasymphathisch bedingten Erscheinungen — letztere waren klinisch stark ausgeprägt — wurden entsprechend ausgewertet.

7. Am Blutzuckerspiegel könnten überraschenderweise bei Dosen von Doryl und Acetylcholin, die an der oberen therapeutischen Wirkungsgrenze liegen, fast durchweg Erhöhungen nachgewiesen werden.

8. Die Bedeutung dieser Blutzuckererhöhung wird auf gegenregulatorische Mechanismen im Körper zurückgeführt.

9. Der Ruhegrundumsatz wird unter gewissen Bedingungen unter dem Einfluß der Wirkstoffe Doryl und Acetylcholin verändert. Es können sowohl empfindliche Steigerungen aber auch Senkungen auftreten.

10. Der Vagusstoff Doyrl zusammen mit Insulin injiziert scheint bei Menschen eine Ruhegrundumsatzsteigerung herbeizuführen.

11. Die bei diesen Stoffen Doyrl und Acetylcholin auftretenden Nebenerscheinungen können gemildert bzw. ganz aufgehoben werden durch vorherige Injektion hypertonischer Traubenzuckerlösungen.

12. Maßgeblich für die Wirkung dieser Stoffe ist die Ausgangslage des vegetativen Nervensystems. Dies glauben wir bei der Blutdruckwirkung nachgewiesen zu haben.

13. Die Festlegung der „vegetativen Struktur“ des Menschen an Hand klinischer Untersuchungen des Herz- und Kreislaufes und des Gasstoffwechsels wird als möglich hingestellt. Daraus dürften sich diagnostische und therapeutische Möglichkeiten ergeben.

### Literaturverzeichnis.

- 1) Adrian: J. Physiol. (Brit.) **67**, 119 (1929); zit. nach Gremels. —
- 2) Anitschkow u. Sakussow: Z. exper. Med. **88**, 682 (1933). — 3) Baehr u. Pick: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **74**, 41 (1913). — 4) Barthelmeier, H.: Dtsch. med. Wschr. **1941**, II, S. 1005. — 5) Behrens u. Taeger: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 64 (1935). — 6) Benedetti: Ber. Physiol. usw. **79**, 234 (1934). — 7) Bickenbach: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 28 (1939). — 8) Birk: Ftschr. Ther. **1936**, S. 129. — 9) Blum: Zbl. Chir. **1936**, S. 2965. — 10) Bohn: Klin. Wschr. **1930**, II, S. 2147. — 11) Bornstein u. Vogel: Biochem. Z. **122**, 274 (1921). — 12) Bosse: Klin. Wschr. **1936**, II, S. 1445. — 13) Brentane u. Pflug: Ebenda **1938**, I, S. 979. — 14) Böger u. Wezler: Z. exper. Med. **102**, 134 (1938). — 15) Böger, Deppe, Wezler: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **189**, 480 (1938). — 16) Cannon, W. B.: Amer. J. Physiol. **58**, 353 (1921); zit. nach Gremels. — 17) Cannon, W. B.: Lancet **1930**, S. 1109; zit. nach Gremels. — 18) Clark: J. Physiol. (Brit.) **61**, 530 (1926). — 19) Colarusso u. Baraha: zit. nach Zbl. inn. Med. **98**, 296 (1939). — 20) Dale, H. H.: J. Pharmacol. (Am.) **6**, 142 (1914); zit. nach Gremels. — 21) Dale, H. H.: Brit. med. J. **1934**, S. 835; zit. nach Gremels. — 22) Dauter: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 373 (1937). — 23) Dienst: Ebenda **191**, 649 (1939). — 24) Dirner: Ebenda **146**, 232 (1929). — 25) Dittler: S.ber. Ges. Naturw. Marbg. **62**, 267 (1927). — 26) Dittler: Arch. ges. Physiol. **157**, 453 (1914). — 27) Dittler: Z. Biol. **68**, 223 (1919). — 28) Dresel u. Zennin: Biochem. Z. **139**, 463 (1923). — 29) Edens: Die Krankheiten d. Herzens. Berlin, Springer, 1929. — 30) Ehrenwald: Klin. Wschr. **1935**, I, S. 632; **1936**, I, S. 26. — 31) Ehrisman u. Maloff: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **136**, 172 (1928). — 32) Gaddum, J. H., u. H. H. Dale: Gefäßerweiternde Stoffe d. Gewebe. Leipzig, Georg Thieme, 1936. — 33) Ginnamneschi, G. Rinnovto: Medico II, Ci. Tisiol. 1934, XII, Roche Ref. 163. — 34) Grafe: Erg. Physiol. **2**, 27 (1923); München, J. F. Bergmann, 1939. — 35) Gremels: Erg. Physiol. München, J. F. Bergmann, 1939. — 36) Gremels: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **162**, 29 (1931). — 37) Gremels: Ebenda **169**, 689 (1933). — 38) Gremels: Ebenda **179**, 360 (1935). — 39) Gremels: Ebenda **182**, 1 (1936). — 40) Gremels: Ebenda **186**, 625 (1937). — 41) Gremels: Ebenda **188**, 1 (1937). — 42) Gremels: Ebenda **194**, 629 (1940). — 43) Gremels u. Zinnitz: Ebenda **179**, 229 (1935). — 44) Gremels u. Zinnitz: Ebenda **188**, 79 (1937). — 45) Gotsev: Ebenda **194**, 26, 348, 491 (1940). — 46) Gotsev: Ebenda **195**, 31, 109, 596 (1940). — 47) Grüneis: Münch. med. Wschr. **1938**, I, S. 181. — 48) Haagu, Kahlson: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **169**, 56 (1933). — 49) Hashimoto u. Hiratsuka: Shindanto Chiryō Mai 1936, 23, 5, ref. Roche 231. — 50) Heffter: Handb. exper. Pharmak. Berlin, Springer, 1923 u. 1927. — 51) Heidemann, H.: Ugeskrift vor Laeger 1933, Jgg. 95, 3, 76, ref. Roche 98. — 52) Hess, W. R.: Die Regulierung d. Kreislaufes. Leipzig, Georg Thieme, 1930. — 53) Hess, W. R.: Die Regulierung d. Atmung. Leipzig, Georg Thieme, 1931. — 54) Hochrein u. Keller: Naunyn-

- Schmiedebergs Arch. **156**, 37 (1931). — 55) Holtz u. Janisch: Ebenda **187**, 336 (1937). — 56) Hunt: Amer. J. Physiol. **45**, 197 (1918); zit. nach Gaddum. — 57) Imai, S.: Ber. Physiol. **39**, 80 (1927). — 58) Inaba: Ber. Physiol. usw. **91**, 610 (1936). — 59) Jung, Fr.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **196**, 302 (1940). — 60) Kahlson: Klin. Wschr. **1933**, I, S. 1015. — 61) Kahlson: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **169**, 44 (1933). — 62) Kirchmann: Ebenda **192**, 639 (1939). — 63) Knipping: Dtsch. med. Wschr. **1923**, I. — 64) Kreitmaier, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **164**, 346 (1932). — 65) Kuschinsky: Ebenda **156**, 290 (1930). — 66) Kuschinsky: Klin. Wschr. **1938**, I, S. 145. — 67) Lampert: Öfftl. Gesundheitsdienst **7**, B, 145 (1941). — 68) Langby: Das autonome Nervensystem. Berlin, Springer, 1922. — 69) Lang u. Rigo: Biochem. Z. **192**, 172 (1928). — 70) Lasch: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **124**, 231 (1927). — 71) Laube: Münch. med. Wschr. **1935**, II, S. 1687. — 72) Lendle: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **197**, 519 (1941). — 73) Lissi, G.: Policlinico **40**, 391 (1933); ref. Roche 103. — 74) Loewenstein, v. u. z. O.: Münch. med. Wschr. **1941**, S. 928. — 75) Loewi u. Navratil: Pflügers Arch. **214**, 678 (1926). — 76) Loewi u. Navratil: Arch. ges. Physiol. **206**, 123 (1924). — 77) Loewi: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **70**, 351 (1912). — 78) Maeda: Ber. Physiol. usw. **79**, 234 (1934). — 79) Mercks Jahresberichte 1933—40 (dort ausführl. therap. Schriftt.). — 80) Moir, C.: Lancet **216**, 5918 (1937). — 81) Moroni: Gazz. Osp. **5**, 104 (1937). — 82) Nöll, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **167**, 158 (1932). — 83) Narayana: zit. nach Gaddum. — 84) Oberdisse: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**, S. 262. — 85) Payr: Münch. med. Wschr. **1940**, I, S. 7. — 86) Riechert, W., u. Muschold: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **192**, 524 (1939). — 87) Riechert, W., u. Muschold: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **192**, 524 (1939). — 87) Riechert, W., u. E. Schipkus: Ebenda **192**, 372 (1939). — 88) Riesser, O.: Ebenda **161**, 34 (1931). — 89) Rödiger, E., u. E. Wegemer: Z. exper. Med. **108**, 472 (1940). — 90) Ruttenbeck, E.: Klin. Wschr. **1935**, I, S. 46, 228. — 91) Rühl: Arch. exper. Med. **164**, 8 (1932). — 92) Ruttenbeck, E.: Klin. Wschr. **1936**, II, S. 1920. — 93) Schilf, E.: Das autonome Nervensystem. Leipzig, Georg Thieme, 1926. — 94) Schliephake, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 113 (1926). — 95) Schübel: Münch. med. Wschr. **1933**, I, S. 168. — 96) Schulze, E.: Zbl. Gynäk. **1932**, S. 2603. — 97) Schulze, E.: Münch. med. Wschr. **1939**, I, S. 194. — 98) Selbacher: Ebenda **1937**, I, S. 534. — 99) Stepp: Dtsch. med. Wschr. **1940**, I, S. 29. — 100) Stepp u. Kirchmann: Münch. med. Wschr. **1939**, I, S. 433. — 101) Stepp u. Schliephake: Ebenda **1935**, I, S. 47. — 102) Stöhr, Ph.: Klin. Wschr. **1939**, I, S. 41. — 103) Straub, W.: Pflügers Arch. **119**, 127 (1907). — 104) Straub, W., u. K. Stefansson: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 435 (1937). — 105) Straub, W., u. I. Scholz: Ebenda **182**, 331 (1936). — 106) Sturm, A.: Z. exper. Med. **84** (1932). — 107) Sturm, A.: Ebenda **96** (1936). — 108) Sturm, A., u. Dauter: s. Dauter. — 109) Thiel, R.: Ther. Gegenw. **1936**, S. 354. — 110) Tolderlund, H.: Ugeskrift vor Laeger **95**, 4, 120, 1933; ref. Roche 99. — 111) Trendelenburg, P.: Dtsch. med. Wschr. **1930**, II, S. 1987. — 112) Turtur, G.: Boll. Mal. Ar. **1935**, S. 9. — 113) Veil, W. H., u. L. Heilmeyer: Dtsch. Arch. klin. Med. **147** (1925). — 114) Velhagen, K.: Klin. Mbl. Augenhk. **1933**, S. 512. — 115) Velten, W.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **169**, 223 (1932). — 116) Volhard, Fr.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1932**, S. 101. — 117) Wegemer, E., u. E. Rödiger: Z. exper. Med. **108**, 461 (1940). — 118) Wegemer, E.: Beitr. Klin. Tbk. **93**, 653 (1939). — 119) Wezler: Z. f. Kreisforsch. **27**, 721 (1935). — 120) Wezler: Ebenda **28**, 391 (1936). — 121) Wezler u. Böger: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **187**, 65 (1937). — 122) Wezler, Thauer, Greven: Z. exper. Med. **107**, 751 (1940). — 123) Wezler, Thauer, Greven: Ebenda **107**, 673, 1940. — 124) Wezler: Pflügers Arch. **244**, 622 (1941). — 125) Zinnitz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 340 (1936). — 126) Zinnitz: Ebenda **188**, 348 (1938). — 127) Zinnitz: Ebenda **189**, 697 (1938).