

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Freiburg i. Br.
[Direktor: Prof. Dr. Kurt Ziegler].)

Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes und seine Beziehungen zu hormonalen und vegetativ-nervösen Regulationsvorgängen¹.

Von
Werner Stump.

(Eingegangen am 26. März 1940.)

Mit 11 Textabbildungen.

Der Gehalt des Blutes an Cholesterin unterliegt unter physiologischen Verhältnissen im Verlaufe längerer Zeit nur geringen Schwankungen. Diese Beobachtung gilt in erster Linie für den menschlichen Organismus. Unter konstanten Ernährungsbedingungen sind auch beim Pflanzenfresser über Wochen nur unter geringer Schwankungsbreite liegende Cholesterinwerte im Blut zu beobachten. Dieses Verhalten des Blutcholesterinspiegels hat einen prompt funktionierenden feinen Regulationsmechanismus zur Voraussetzung. Neben den bisherigen im besonderen noch wenig geklärten Vorgängen der Cholesterinsynthese und -Ausscheidung wird der Gesamtheit der Drüsen mit innerer Sekretion ein wesentlicher Einfluß auf die Aufrechterhaltung des Blutcholesterinspiegels zugeschrieben. Damit ist auch ein Zusammenhang zwischen Blutcholesteringehalt und vegetativ-nervösen Einwirkungen anzunehmen. Vereinzelt Untersuchungen liegen darüber vor.

So sah *Goebel* im Tierversuch (Hunden) bei Steigerung des Sympathicustonus durch intravenöse Calciumchloridinjektion eine Senkung des Cholesterinspiegels nach 30—60 Min. und eine Rückkehr zum Ausgangswert nach 3 Stunden. Ebenso war durch Lähmung der parasympathischen Nervenendigungen durch hohe Dosen von Atropin (0,005—0,01 kg Körpergewicht) in der gleichen Zeit ein Sinken des Gesamtcholesterins im Blut festzustellen. Durch Vagusreizung mittels subcutaner Injektion einer 10%igen Kaliumchloridlösung und umgekehrt durch Sympathicuslähmung durch Ergotamin (0,1—0,5 ccm Gynergen) trat eine Vermehrung des Cholesterins im Blute auf, die 2—3 Stunden anhielt. In der Besprechung der Ergebnisse weist *Goebel* auf den engen Zusammenhang zwischen den Drüsen mit innerer Sekretion und dem vegetativen Nervensystem hin. In neuester Zeit gelang es *Fenz* und *Zell* sowohl durch Zwischenhirnnarkose mittels Veronalnatrium als auch durch Parasympathicusblockade (hohe Atropindosen) die cholesterinsenkende Wirkung von Thyroxin und verwandten chemischen Körpern beim Kaninchen zu verhindern.

Die *folgenden Untersuchungen* beschäftigen sich mit dem Einfluß von Adrenalin, Insulin, Atropin und von tonisierenden Einwirkungen mittels Zetton, einer sulfosauren Goldverbindung, auf den Cholesterin-

¹ D 25.

gehalt des Blutes, insbesondere auf das Verhältnis von freiem zu gebundenem Cholesterin.

I. Methodik.

Als Versuchstiere wurden 18 gesunde erwachsene Kaninchen verschiedener Würfe verwendet (Gewicht zwischen 1980 und 3050 g), die vor dem Versuch mindestens 20 Stunden gehungert hatten. Verschiedene Tiere wurden zu mehreren Versuchen herangezogen, die Zwischenzeit betrug mindestens 2 Wochen. Es wurden nur Tiere verwandt, deren Körpergewicht bei jedem weiteren Versuch zugenommen hatte, und die in ihrem Verhalten nichts Auffälliges zeigten. Das Futter bestand aus Heu, Rüben, etwas Hafer und je nach Jahreszeit etwas Grünfutter. Bei der Entnahme des Blutes aus der Ohrvene wurden die Tiere möglichst schonend behandelt, vor allem nicht gefesselt, da durch psychische Reize Schwankungen im Cholesterinspiegel ausgelöst werden (*Lyons*, Versuche an Hunden und Katzen; *Dobreff*, *Peneff* und *Wittkower*: klinische Versuche).

Gesamtcholesterin und *freies Cholesterin* wurde nach *Schönheimer* und *Sperry* bestimmt. Vorversuche mit der Mikromethode nach *Bang* hatten zu ungenauen Ergebnisse erbracht. Die *Windaussche* Originalmethode erfordert zu viel Ausgangsmaterial und ist für Reihenuntersuchungen zu zeitraubend. Sie kam deshalb für die vorliegenden Untersuchungen nicht in Frage. Die Methode nach *Schönheimer* und *Sperry* beruht auf einer Alkohol-Acetonextraktion und Ausfällung des Cholesterins als Digitonid, Anstellung der *Liebermann-Burchardschen* Reaktion und Bestimmung der Farbintensität mit dem *Pulfrichschen* Stufenphotometer. Gegenüber der Originalvorschrift wurde statt 0,2 ccm zusammen für die Bestimmung des freien und gesamten Cholesterins je 0,3 ccm Vollblut verwandt, die Ablesung im Photometer bei 20 mm Schichtdicke und Filter S 61 vorgenommen. Außerdem wurde das Gesamtcholesterin zum Teil nach dem Verfahren von *Myers* und *Wardell* mit Chloroform extrahiert. Dieses Verfahren ist für Reihenuntersuchungen etwas einfacher als das von *Schönheimer* und *Sperry* angegebene und zeigte bei genauer Einhaltung der Versuchsvorschriften gute gegenseitige Übereinstimmung. Eine eingehende Untersuchung über die Brauchbarkeit des Verfahrens, insbesondere für Reihenuntersuchungen, liegt von *Grieshaber* vor.

Nach *K. Ziegler* u. a. stellt die *Blutzuckerkurve* ein äußerst feines Reagens auf Belastungen aller Art dar und gibt relativ objektive Werte. Bei allen Untersuchungen wurde deshalb gleichzeitig der Blutzucker mitbestimmt nach der von *Folin* angegebenen Reduktionsprobe (Berlinerblaureaktion), die von *Neuweiler* für die Anwendung im Stufenphotometer modifiziert wurde. Notwendig ist dabei die dauernde Überwachung der zur Verwendung kommenden Reagenzien (Kaliumferrieyanid). Die Methode eignet sich vorzüglich für Reihenuntersuchungen. Sämtliche Blutzuckerbestimmungen sind doppelt ausgeführt.

Von besonderer Bedeutung bei den vorliegenden Reihenuntersuchungen war die Ausschaltung der Einflüsse, die durch eine Aderlaßlipämie zu befürchten waren. Nach den Untersuchungen *Edelmanns* tritt eine deutliche Lipämie nach einmaligen oder wiederholten Aderlässen durchschnittlich bei einer Verminderung der Zahl der Erythrocyten auf ein Drittel des Normalwertes (bis etwa 2 Millionen) auf. Bei kleineren einmaligen Aderlässen ist bis zu 2 Stunden nach dem Aderlaß der Gesamtpetrolätherextrakt (Neutralfett + freies Cholesterin) des Serums durch die Blutverdünnung etwas herabgesetzt; nach 4–8 Stunden ist dieser Verlust wieder ersetzt, zum Teil überkompensiert. Es wurden daher möglichst kleine Blutmengen verwandt. Aus Tabelle 1

(*Leerversuche*) ist ersichtlich, daß beim nüchternen Kaninchen die Schwankungen des Blutcholesterinspiegels äußerst gering sind. Trotz des Verlustes kleiner Blutmengen (etwa 15—25 ccm Blut im Verlaufe eines Versuches) ist aber eine Abnahme des freien Cholesterins zu beobachten, die der Verminderung der Erythrocytenzahl parallel geht. Nach Versuchen von *Wacker* und *Hueck* enthalten die roten Blutkörperchen beim Kaninchen fast ausschließlich freies Cholesterin und keine Ester. Eine Abnahme des freien Cholesterins in den folgenden Tabellen ist daher in den Grenzen, wie sie im Leerversuch zum Ausdruck kommt, auf den Blutverlust zurückzuführen. Insgesamt wurden 43 Reihenuntersuchungen angestellt. Da bei einigen doppelt ausgeführten Untersuchungen weitgehend übereinstimmende Ergebnisse sich herausstellten, sind in den beiliegenden Tabellen nur 33 Reihenuntersuchungen angeführt.

II. Versuche mit Adrenalin.

Untersuchungen über die Einwirkung von Adrenalin als der bekanntesten sympathicotropen Substanz auf den Blutcholesteringehalt liegen zahlreiche, sowohl im Tierversuch als auch bei klinischer Anwendung vor.

Die älteste Angabe stammt von *Wacker* und *Hueck*, die nach subcutaner Injektion von hohen Adrenalin-dosen (4 ccm einer Lösung (1:2000) beim Kaninchen einige Stunden nach Injektion eine deutliche Hypercholesterinämie beobachteten. Ebenso stellten *Loew* und *Pfeiler* nach subcutaner

Tabelle I. Leerversuche.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor Versuch	Zeit in Minuten										Differenz in %
			10	30	60	90	120	150	180	300	420		
1	Nr. 9687 3050 g	100	115	105	106	106	105	102	100	95	87	+1,4	
		73	73	72	73	74	73	73	71	73	72	-3	
		31	31,5	31,5	33	33	34,5	35	33	34	33,5	-10	
		42	41,5	40,5	40	41	38,5	38	38	39	38,5	-9	
		5,6	5,52	5,44	5,27	5,25	5,17	4,95	4,94	5,24	5,00		
2	Nr. 9690 2750 g	95	111	100	104	98	101	89	91	90	84	-6,5	
		75	75	74	73	72	72	72	72	70	70	-10	
		31,5	32	30,5	29,5	29	29,5	30	29,5	28	28	+1,5	
		43,5	43	43,5	43,5	43	42,5	42	42,5	42	42	-3	
		5,98	5,68	5,90	5,72	5,66	5,60	5,56	5,51	5,42	5,20		

Injektion (0,2 mg pro kg) beim Kaninchen eine Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutes nach 2 und 4 Stunden fest (bis zu 250 mg-%, Methode: *Authenrieth-Funk*). *Mahnert* sah nach Injektion von 0,75 mg Adrenalin bei schwangeren Frauen ein „beträchtliches Ansteigen“ des an und für sich schon in der Schwangerschaft erhöhten Cholesterinblutspiegels. *Jacobsohn* und *Rothschild* verfügen über gleiche Beobachtungen nach subcutaner Adrenalininjektion beim Menschen.

Diesen Untersuchungen stehen weitere Angaben entgegen, die nach Adrenalin einen Einfluß auf den Cholesterinblutspiegel nicht erkennen lassen. *Rosenthal* und *Braunisch* fanden in Serienversuchen mit Beobachtung über 24 Stunden beim Kaninchen keinen Anstieg. Auch beim Menschen war nach diesen Autoren eine ausgesprochene Beeinflussung des Blutcholesteringehaltes nicht festzustellen. Ein Anhaltspunkt für eine nervöse Regulierung des Cholesterinstoffwechsels ließ sich nach ihren Versuchen nicht erbringen. Ebenso konnte *Steinitz* im Tierversuch bei chronischer Adrenalinvergiftung (bis zu 38 mg Hypernephrenin in 115 Tagen) eine Vermehrung des Cholesterins im Blut nicht feststellen. Nach *Kawaguchi* sind weder kleine (0,2 mg/kg) noch große (1,0 mg/kg) Dosen von Adrenalin innerhalb der ersten 2 Stunden nach Injektion instande, die Cholesterinmenge im Blut zu steigern. *Grieshaber* sah im Tierversuch ein wechselndes Verhalten, im ganzen eine Tendenz zur Abnahme.

Dresel und *Sternheimer* fanden im kolloid-chemischen Modell und in Tierversuchen, daß Cholesterin und Lecithin antagonistisch wirken. Cholesterinzusatz zu einer physiologischen Salzlösung soll einer Reizung hauptsächlich des sympathischen, Lecithinzusatz einer solchen vorzüglich des parasympathischen Anteils des vegetativen Systems entsprechen. Den Lipoiden wird eine Vermittlerfunktion in der Zelle zugesprochen. Man nimmt an, daß sie auf antagonistische nervöse- und Ionenreize bestimmte kolloidale Veränderungen erfahren, andererseits quantitativ im Sinne vegetativer Reize wirken können. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde von *Himmelweit* der Einfluß des Adrenalins auf den Cholesterin- und Lecithinblutspiegel beim Menschen untersucht. Er fand, daß beim „normal auf Adrenalin reagierenden Menschen“ der Cholesterinblutgehalt kurze Zeit nach Injektion ansteigt. Bei Patienten mit paradoxer Adrenalin-Blutdruckreaktion sind die Verhältnisse umgekehrt: Abfall des Cholesterinspiegels innerhalb der ersten 10—20 Min. und Anstieg über den Ausgangswert nach 30—50 Min. Sympathicotoniker reagieren nach *Himmelweit* mit Cholesterinanstieg nach Adrenalin, Vagotoniker dagegen mit einem Abfall.

Ein wechselndes Verhalten auf Suprarenininjektion (1 ccm 1:1000 subcutan) wurde von *Guggenheim* festgestellt. Im Gegensatz zu *Himmelweit* und *Dresel* konnte er in keinem Falle einen Parallelismus zwischen den drei Reaktionstypen des Suprarenins (Cholesterin, Blutdruck und Blutzuckerkurve) feststellen. Der Cholesterinesterspiegel, dessen individuelle Schwankungen für sich größer gefunden wurden als die des Gesamtcholesterins, schien mit größeren Ausschlägen als der Spiegel des Gesamtcholesterins zu reagieren.

Infolge dieser widersprechenden Ergebnisse schien eine erneute Untersuchung über die Adrenalinwirkung geboten. Bei den vorliegenden Versuchen wurde der *Einfluß verschieden hoher Dosen von Adrenalin auf Gesamtcholesterin und Esteranteil* bestimmt (Tabelle 2 und 3).

Bei intravenöser Verwendung hoher Dosen (0,5 ccm einer Lösung 1:1000 Suprarenium hydrochloricum syntheticum) fand sich in den ersten 20—40 Min. ein initialer Abfall des Gesamtcholesterins. Daran sind fast ausschließlich die Ester beteiligt. Es folgt daraus ein schneller Anstieg über den Ausgangswert in der 40.—60. Min. Nach 3 Stunden

Tabelle 2.

Lfd. Nr.	Kaninchen		Vor- such	Zeit in Minuten nach Injektion										Differenz in %
				10	20	40	60	80	100	120	180	420		
3	Nr. 9680 2350 g	Injektion s.c. von 0,04 cem Sol. Suprarenin 1 : 1000	102	130	174	195	191	175	164	140	118	99		
			65	69	61	60	63	64	64	63	63	63	+ 6 — 8	
			34	36	36	36,5	32,5	32,5	32	32	32	32	+ 6 — 6	
			31	33	25	23,5	30,5	31,5	32	31	31	31	+ 6 — 24	
4	Nr. 20 2050 g	Injektion i.v. von 0,05 cem Sol. Suprarenin 1 : 1000	115	177	179	212	202	186	176	161	99	109		
			14	77	72	62	74	71	70	70	73	73	+ 3 — 16	
			33,5	36	31	21	36	35	36	36	34	35	+ 1 — 16	
			40,5	41	41	41	38	36	34	34	36	38	+ 14 — 30	
5	Nr. 22 2350 g	Injektion s.c. von 0,05 cem Sol. Suprarenin 1 : 1000	118	132	143	140	127	111	109	102	101	110		
			99	70,5	78	63	71	70	63	71	70	70	+ 13 — 9	
			43	42,5	38	39	40	41	39,5	36,5	36	36	— 16	
			26	28	40	24	31	29	23,5	34,5	34	34	+ 54 — 10	
6	Nr. 5663 2210 g	Injektion s.c. von 0,1 cem Sol. Suprarenin 1 : 1000	99	107	113	115	101	105	112	109	115	102		
			72	78	68	66	45	69	67	67	71	68	+ 8 — 43	
			50	51,5	45,5	47	32	38	44	38	40	45,5	+ 3 — 36	
			22	26,5	22,5	19	13	31	23	29	31	22,5	+ 41 — 41	

Tabelle 3.

Lfd. Nr.	Kaninchen		Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Injektion								Differenz in %	
				10	20	40	60	80	100	120	180		420
7	Nr. 22 2200 g	Injektion i.v. von 0,5 ccm Sol. Suprarenin 1 : 1000	106	175	230	246	291	308	335	332	303	99	
			82	78	60	90,5	82	84	81	81	76	71	—27 + 10
			41,5	39,5	39	36,5	38	38	38	37	35,5	35	—15
			39,5	38,5	21	54,5	44	46	43	44	40,5	36	—47 + 38
8	Nr. 68 2450 g	Injektion i.v. von 0,6 ccm Sol. Suprarenin 1 : 1000	116	164	197	219	236	255	270	279	245	115	
			79	75	74	64	100	75	72	72	75	75	—19 + 27
			44	41	44	37,5	41	44	41	42	41,5	39,5	—15
			35	34	30	26,5	59	31	31	30	33,5	35,5	—24 + 68,5
9	Nr. 5662 2800 g	Injektion s.c. von 0,5 ccm Sol. Suprarenin 1 : 1000	91	105	121	124	106	118	113	119	121	99	
			74	64	68	72	94,5	64	56	62	66	64	—24 + 28
			35	35	41	42,5	33,5	33,5	35	35	36	35	+ 2
			39	29	27	29,5	61	30,5	21	27	30	29	—45 + 58

sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Bei subcutaner Injektion der gleichen Menge verläuft die Kurve etwas flacher. Auch hier erfolgt ein initialer Abfall vor allem des Esteranteiles. Die Gegenreaktion erreicht den Höhepunkt etwas später als nach intravenöser Injektion, nämlich nach etwa 60 Min. Der Effekt ist jedoch anhaltender: es kommt zu einem erneuten hochgradigen Abfall nach 100 Min. Die Werte bleiben in der Folge unter dem Ausgangswert.

Umgekehrt ist bei Anwendung der 10—12fach kleineren Dosis von 0,04, 0,05 und 0,1 pro Mille Lösung jedesmal nach initialem Anstieg innerhalb der ersten 10 Min. eine

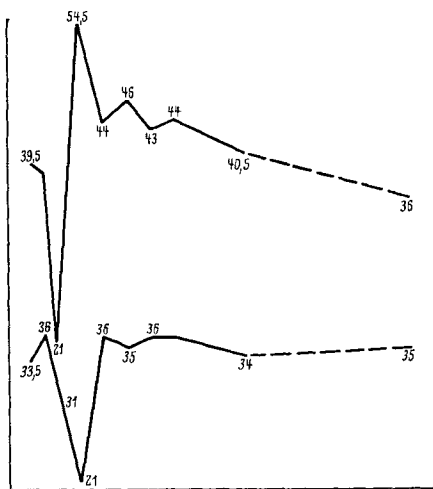


Abb. 1. Cholesterinester. 1. Obere Kurve: 0,5 ccm Suprarenin 1 : 1000 i.v. Tabelle 3, Versuch Nr. 7. 2. Untere Kurve: 0,05 ccm Suprarenin 1 : 1000 i.v. Tabelle 2, Versuch Nr. 4.

Senkung der Kurve zu beobachten. Bei intravenöser Injektion ist bereits nach 40 Min. der tiefste Wert erreicht. Es kommt in der Folge zu einem Anstieg der Cholesterinester bei gleichzeitigem Abfall des freien Cholesterins. Bei subcutaner Anwendung von 0,05 ccm liegt der tiefste Wert ebenfalls um die 40. Min. Es folgt unter Schwankung ein Anstieg der Ester über den Ausgangswert.

Bestimmte zeitliche Beziehungen zum Ablauf der Blutzuckerkurve sind nicht erkennbar. Erwähnenswert ist, daß um so größere Ausschläge im Cholesterinspiegel sowohl bei kleinen als auch hohen Dosen Adrenalin

zu beobachten sind, je geringer der Zuckerausschlag ist. Der Grund dafür dürfte vielleicht in der Beobachtung gelegen sein, daß die glykogen arme Leber Fett in erhöhtem Maße an sich reißt (*Raab*).

Ergebnisse.

Die Versuche zeigen zunächst die Abhängigkeit der Cholesterinschwankungen im Blut von der Höhe der zur Anwendung gekommenen Dosis. Während bei großen Dosen eine initiale tiefe Senkung eintritt, der sofort eine maximale Erhöhung über dem Ausgangswert folgt, ist bei kleinen Dosen umgekehrt ein initialer kurzer Anstieg mit darauf folgender tieferer Senkung zu beobachten. Eine Hyper- bzw. Hypocholesterinämie für längere Zeit resultiert in keinem Falle. Jede Störung des Gleichgewichts setzt zwangsläufig einen gegenteiligen Mechanismus in Aktion, der den Ausgleich und die Zurückführung in die Gleichgewichtslage zustande bringt. *K. Ziegler* konnte in seinen Arbeiten

über die Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems zeigen, daß die Aufeinanderfolge der gegenteiligen Reaktionen durch verschiedene Reizbarkeit des sympathischen und parasympathischen Systems bedingt ist. Der Parasympathicus hat eine niedrigere Reizschwelle, reagiert daher auf kleinere Reize als der Sympathicus, der infolge seiner höheren Reizschwelle stärkerer Antriebe bedarf. Der in unseren Versuchen beobachtete initiale Anstieg des Cholesterins nach kleinen Dosen Adrenalin dürfte deshalb als vorwiegend parasympathischer Effekt, der initiale Abfall nach hohen Dosen als sympathischer aufzufassen sein. Diese Versuche scheinen also die Befunde und Ansichten *Goebels* über die Zusammenhänge zwischen Cholesterinblutspiegel und vegetativem Nervensystem zu bestätigen.

Weitere Gründe für die widersprechenden, in der Literatur über die Adrenalinwirkung vorliegenden Ergebnisse liegen einmal in der Verschiedenheit der angewandten Methodik, andererseits in der Applikationsweise. Die intravenöse Anwendung erweist sich als schneller wirksam mit kürzerem Effekt. Nach subcutaner Injektion ist die Wirkung anhaltender, die Erholung bei der hohen Dosis weniger weitgehend. Die meisten älteren Arbeiten verwenden die Methode von *Authenrieth-Funk*, die als colorimetrische Methode viele Fehlerquellen hat und große Blutmengen zur Bestimmung erfordert. Mit Ausnahme ganz weniger Arbeiten (*Guggenheim*) wurde nur das Gesamtcholesterin bestimmt. Bei neueren Arbeiten erweist sich immer mehr die Notwendigkeit der Erfassung des Esteranteiles. In den vorliegenden Versuchen kann allgemein jede Änderung der Cholesterinbewegung auf Schwankungen im Estergehalt zurückgeführt werden mit Ausnahme der Atropinwirkung, die neben der Esterbewegung größere Unterschiede im Gehalt des Blutes auch an freiem Cholesterin zur Folge hat.

III. Versuche mit Insulin.

Über die Beziehungen zwischen dem Cholesterinstoffwechsel und dem Insulin liegen eingehende Untersuchungen vor.

Page, Pasternek und *Burt* injizierten Kaninchen 5 Einheiten Insulin pro kg Körpergewicht und bestimmten nach Eintreten der hypoglykämischen Krämpfe das Cholesterin im Herzblut. Sie beobachteten vor allem einen Abfall der Phosphatide, jedoch sanken auch Gesamtfett, Fettsäuren und Cholesterin im Blutserum nach Insulinbehandlung. *Raab* fand bei Hunden keine Veränderung in der petroläther-löslichen Fraktion des Blutes nach Insulinanwendung. Bei Kaninchen beobachteten *Chamberlain* und *Noble* nach Einführung großer Insulindosen nur eine Abnahme des Cholesteringehaltes der Nebennieren. In der Leber, der Milz und auch im Blute blieb der Cholesteringehalt derselbe bzw. stieg etwas an. Befunde anderer Autoren (*Remesow* und *Matrossowitsch*, *Mauriac* und Mitarbeiter) berichten über eine blutcholesterinsenkende Wirkung des Insulins. Nach *Grieshaber* war in Reihenversuchen nach intravenöser Injektion von 5 Einheiten eine deutliche Tendenz zu lange anhaltender Abnahme des Gesamtcholesterins im Blut festzustellen, die nach 2 Stunden ihr Maximum erreicht und über die 6. Stunde anhält.

Tabelle 4.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Injektion										Differenz in %
			10	30	60	90	120	150	180	300	480		
10	Nr. 20 2340 g	5 Einheiten Insulin i.v.	98 95 47 48 45 48	79	48	50	41	48	44	60	95	96	—26 + 6 —4 —50
		Gesamtcholest.		93	84	74	78	72	70	72	73	77	
		Freies Cholest.		48	50	48	50	45	46	46	45	38	
11	Nr. 22 2310 g	Estercholest.	48	34	26	28	27	24	26	28	29	29	—29 —12 +13 —57
		Blutzucker	83	56	70	66	47	43	36	108	86		
		Gesamtcholest.	88	87	73	69	72	62	62	68	72		
12	Nr. 9619 2050 g	Freies Cholest.	51	48	45	45	45	46	46	48	50	50	—19 —12 +13 —57
		Estercholest.	37	39	42	28	24	27	16	16	20	22	
		Blutzucker	91	75	64	66	50	79	94	65	71		
		Gesamtcholest.	90	81	77	70	74	—	70	67	64	70	—29 —13 —52
		Freies Cholest.	45	45	42,5	39	40	41	43	42,5	42,5		
		Estercholest.	45	36	34,5	31	34	—	29	24	21,5	27,5	

Bemerkungen: Tier Nr. 22: Nach 240 Min. hypoglykämischer Shock. Sofort 40 cem 20% Traubenzuckerlösung i.v., weitere 40 cem mit der Schlundsonde. Tier Nr. 9619: Kam nach 110 Min. in einen schweren hypoglykämischen Zustand. Intravenöse Injektion von 10 cem 50% Traubenzuckerlösung. Augenblickliche Erholung. Nach 210 Min. erneuter Shockzustand. 10 cem 50% Traubenzuckerlösung i.v., weitere 20 cem mit der Schlundsonde.

Tabelle 5.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Injektion										Differenz in %
			10	30	60	90	120	150	180	300	480		
13	Nr. 9672 2100 g	1 Einheit Insulin i.v.	84	59	79	75	108	92	87	74	83	+ 9 — 21	
		Gesamtcholest.	73	80	78	79	71	69	69	64	57	+ 10 — 12	
		Freies Cholest.	41	43	36	40	38	45	41	40	37	+ 31 — 42	
14	Nr. 9680 2420 g	Estercholest.	32	37	42	38	41	26	29	27	19		
		Blutzucker	96	53	45	50	87	106	59	74	85	93	
		Gesamtcholest.	84	93	75	74	76	71	70	75	77	78	+ 11 — 17
15	Nr. 9693 2000 g	Freies Cholest.	53	54,5	49	46	49	44	49	52	48	+ 3 — 17	
		Estercholest.	31	38,5	26	28	27	27	21	23	29	30	+ 14 — 32
		Blutzucker	102	90	78	70	64	45	72	104	78	75	
		Gesamtcholest.	79	71	69	63	63	61	61	62	68	66	— 23
		Freies Cholest.	48	46	42,5	40	43	42,5	42,5	39	37	37	— 20
		Estercholest.	31	25	26,5	23	20	18,5	18,5	23	31	29	— 40

Blutproben, die unmittelbar nach Eintritt von hypoglykämischen Krämpfen entnommen worden waren, zeigten nichts Besonderes bezüglich des Cholesterins. Untersuchungen von *Kusaka*, bei denen das Verhältnis von freiem zu dem als Ester gebundenem Cholesterin mitberücksichtigt wurde, ergaben beim Kaninchen eine deutliche Abnahme des Blutcholesterins, und zwar nahm das freie Cholesterin stärker ab als die Ester.

Die auf Tabelle 4 und 5 mitgeteilten Ergebnisse bestätigen die von den meisten Autoren beobachtete *blutcholesterinsenkende Wirkung des Insulins*. Bei Anwendung *hoher* Dosen (5 und 6 Einheiten i.v. bzw. intraperitoneal) erfolgt ein anhaltender Abfall des Gesamtcholesterins mit einem Maximum nach $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden. Die Abnahme erfolgt auf Kosten der Ester, während im Gehalt des Blutes an freiem Cholesterin nur geringe Schwankungen auftreten. Bei Tier Nr. 22 trat nach 4 Stunden p. inj. ein hypoglykämischer Shock auf; ebenso bei Tier Nr. 9619 nach 110 Min. und nach 210 Min. Auf intravenöse und orale Zuckerzufuhr erholten sich die Tiere sofort. Erwähnenswert ist bei diesen Versuchen, daß im hypoglykämischen Zustand der Wert für die Ester im Blut am niedrigsten gefunden wird. Bei intravenöser Injektion tritt der hypoglykämische Schock früher auf. Die Erholung war nach 8 Stunden dabei nicht so weit vorgeschritten wie bei intraperitonealer Anwendung des Insulins.

Bei intravenöser Injektion von *nur 1* Einheit trat in allen Fällen ein kurz dauernder Anstieg aller Werte nach 10 Min. p. i. ein. In der Folge kommt es zu beträchtlicher Senkung der Esterwerte unter kleineren Schwankungen. Der tiefste Wert wird in der 2. und 3. Stunde erreicht. Bei intraperitonealer Anwendung der kleinen Dosis war der initiale Anstieg nicht zu beobachten. In der Blutzuckerkurve kommt es bei den kleinen Dosen nach anfänglicher Senkung zu vorübergehenden Anstiegen über den Ausgangswert.

Ergebnisse.

1. Große Insulindosen führen zu lang anhaltender Cholesterinester-senkung, die nach Ablauf der Beobachtungszeit (8 Stunden) in keinem Falle ausgeglichen war. Kleinere Insulindosen i. v. führen zu einem primären kurzen Anstieg der Werte und sekundärem Abfall der Esterwerte.

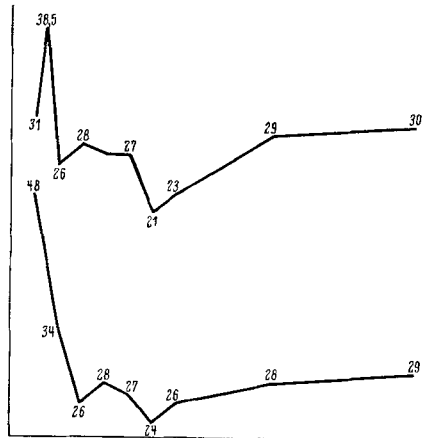


Abb. 2. Cholesterinester: 1. Obere Kurve: 1 Einheit Insulin i.v. Tabelle 5, Nr. 14. Differenz + 24, — 32 %. 2. Untere Kurve: 5 Einheiten Insulin i.v. Tabelle 4, Nr. 10.. Differenz — 50 %.

2. Im hypoglykämischen Shock werden die niedrigsten Esterwerte gefunden.

3. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Kusakas* traten nach Insulingaben Schwankungen hauptsächlich im Estergehalt des Blutes auf. Das freie Cholesterin unterliegt nur geringen Änderungen.

IV. Versuche mit Atropin.

Zur Frage des Einflusses von Atropin auf den Cholesterinblutgehalt liegen vereinzelte Untersuchungen vor.

Jacobsohn und *Rothschild* fanden nach subcutaner Injektion von 1 mg Bellafolin eine halbe Stunde nach Injektion im Tierversuch einen einheitlichen Anstieg des Blutzuckers, bei klinischen Versuchen dagegen differente Ergebnisse, bei „Normalfällen“ eine geringe Schwankung nach unten. Das Cholesterin sank in der Mehrzahl der Fälle ab. Dem Atropin konnte eine eindeutig lähmende Wirkung auf den Vagus nicht zugeschrieben werden. Es zeigte sich, daß die Atropinwirkung eine amphotrope ist. Sie stellt sich nach diesen Autoren in der Wirkung auf die Blutzusammensetzung sowohl als sympathischer als auch parasympathischer Effekt dar und kann bei den verschiedenen Stoffwechseltypen als Zweiphasenwirkung (*Zondek* und *Ucko*) gedeutet werden. Wie eingangs erwähnt, konnte *Goebel* bei seinen Untersuchungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf den Cholesterinblutspiegel bei Hunden nach Anwendung von 0,01 g Atropin pro kg Körpergewicht schon nach 5 Min. einen deutlichen Abfall des Cholesterins mit einem Maximum der Wirkung nach 30–60 Min. beobachteten. Nach 1½ Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht bzw. nach oben überschritten. Bei Anwendung der halben Dosis (0,005 g/kg) war an Stelle einer Senkung eine Vermehrung des Cholesterins im Blut zu beobachten. Nach *Fenz* und *Zell* ist subcutane gleichzeitige und nach 1, 2 und 3 Stunden wiederholte Injektion von je 1 mg Atropin imstande, die cholesterinestersenkende Wirkung von thyreotropem Hormon, Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodthyreopepton zu verhindern. Diese Autoren nehmen deshalb an, daß die Cholesterinestersenkungen auf dem Wege über den Parasympathicus zustande kommen.

a) In den in *Tabelle 6* angeführten Versuchen wurde die *Wirkung verschieden großer Dosen Atropin* bei 2 etwa gleich schweren Tieren untersucht.

Bei Anwendung von 1 mg Atropin subcutan erfolgt nach kurz dauerndem geringen Abfall in den ersten 10 Min. ein Anstieg über den Ausgangswert mit einem Maximum nach 30 Min., darauf folgt eine Senkung des Gesamtcholesterins mit einem Höchstwert nach 90 Min. Die Tendenz zur Senkung ist ausgesprochener. Gegenüber den Versuchen über die Adrenalin- und Insulinwirkung sind bei allen Atropinversuchen erhebliche Schwankungen im Gehalt des Blutes an freiem Cholesterin auffallend. Diese Schwankungen gehen, wie aus den zugehörigen Spalten ersichtlich, mit dem wechselnden Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen einher. Nach 1 mg Atropin steigt das freie Cholesterin nach initialer Senkung an, das Estercholesterin sinkt dagegen ab.

Bei der kleineren Dosis von ½ mg erkennt man ebenfalls eine geringe initiale Senkung des Gesamtcholesterins mit über 2½ Stunden dauerndem

Tabelle 6.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor- such	Zeit in Minuten nach Injektion										Stunden		Differenz in %
			10	30	60	90	120	150	180	360	480	24			
16	Nr. 9661 2650 g 1 mg Atropin subcutan	Blutzucker	126	132	108	112	104	103	105	100	114	112			
		Gesamtcholest.	77	84	81	69	73	73	75	72	69	69		+ 6 --- 13	
		Estercholest.	35	39	38,5	29,5	24	30	27	27	32	27	23	+ 11 --- 34	
		Freies Cholest.	44	38	45,5	51,5	45	43	46	48	40	42	46	+ 17 --- 34	
		Erythrocyten (in Mill.)	5,69	4,91	5,19	5,22	5,16	4,98	5,21	5,14	4,89	5,11	5,45		
17	Nr. 9672 2640 g 0,5 mg Atropin subcutan	Blutzucker	101	112	110	119	122	113	116	99	94,5	127			
		Gesamtcholest.	71	69	71	75	73	73	64	65	68	72		+ 8 --- 10	
		Estercholest.	27	13	19,5	31	23	25	13	17	20	26,5		+ 15 --- 52	
		Freies Cholest.	44	56	51,5	44	46	50	48	49	48	48	45,5	+ 27	
		Erythrocyten (in Mill.)	5,68	5,74	5,48	5,68	5,56	5,67	5,23	5,64	5,25	5,30			

Tabelle 7.

Mfd. N.r.	Kaninchen		Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Insulin-Injektion										Differenz in %
				10	30	60	90	120	150	180	300	510		
18	Nr. 9682 2445 g	1 mg Atropin s.c. 30 Min. später 5 Einheiten Insulin i.v.	Blutzucker	146	122	56	35	25	60	43	46	88	91	
			Gesamtcholest.	93	86	86	73	83	83	83	91	84	82	—22
			Freies Cholest. Estercholest.	45 48	53 33	54 32	42 31	44,5 38,5	45 38	42 41	44 47	40 44	35 48	+20 —35
19	Nr. 9683 2300 g	1 mg Atropin s.c. 30 Min. später 1 Einheit Insulin i.v.	Blutzucker	126	129	59	86	104	127	135	131	117	116	
			Gesamtcholest.	69	71	65	73	71	71	67	71	75	74	+9 — 6
			Freies Cholest. Estercholest.	47 22	50 21	45 20	40 33	40 31	49 32	38,5 28,5	38 33	39 36	38 36	+6 — 9 + 64
20	Nr. 843 2250 g	0,5 mg Atropin s.c. 30 Min. später 5 Einheiten Insulin i.v.	Blutzucker	93	99	35	25	20	41	49	57	87	88	
			Gesamtcholest.	72	67	71	69	64	71	68	65	64	71	—11
			Freies Cholest. Estercholest.	35,5 36,5	34 33	38 33	36 33	30 34	34 37	32 36	30 35	—	32 39	+9 — 16 —11 + 7
21	Nr. 845 2000 g	0,5 mg Atropin s.c. 30 Min. später 1 Einheit Insulin i.v.	Blutzucker	110	96	45	42	46	56	83	91	104	121	
			Gesamtcholest.	81	87	75	77	78	79	71	66	69	70	+8 — 18
			Freies Cholest. Estercholest.	41 40	42 45	40 35	40 37	39 39	41,5 37,5	36 35	41 25	35,5 33,5	33 37	+2 — 13 +11 — 37

Bemerkungen: Tier Nr. 9682: Nach 92 Min. p. inj. hypoglykämischer Shock. 10 cem 10% Traubenzuckerlösung i.v., sofortige Erholung. Tier Nr. 843: Nach 108 Min. hypoglykämischer Shock. 7 cem Traubenzucker subcutan. Erholung.

Tabelle 8.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Adrenalin-Injektion	Differenz in %
			10 20 40 60 90 100 120 180 420	
22	Nr. 9693 2470 g	124	158 161 205 198 214 220 180 245 162	
		101	97 89 83 75 81 80 73 84 79	
		49	54 52 48 50 49 49 50 51 52	—28
23	Nr. 6919 2500 g	52	43 37 35 25 32 31 23 33 27	+12
		106	93 120 145 153 176 174 167 162 122	—56
		99,5	97 101 83 83 85 79 89 71 83	—28
24	Nr. 23 1980 g	53	56 76 67 69 63 58 64 59 61	+43
		46,5	41 25 16 14 22 21 25 12 22	—78,5
		114	150 183 169 161 162 159 203 178 117	
		81	81 71 75 75 65 69 63 57 71	—30
		46	43 46 42 42 41 37 36 36 39	—22
		35	38 25 33 33 24 32 27 21 32	+9 —40

Tabelle 9.

Lfd. Nr.	Kaninchen	Vor Versuch	Zeit in Minuten nach Injektion	Differenz in %
			20 40 60 90 150 210 390 510	
25	Nr. 9687 2750 g	91	78 74 105 99 93 109 106 112	—19 +23
		73	69 70 69 69 69 69 70 72	—5,5
		39	40 41 42,5 39 36,5 39 39 42	+9 —6
		34	29 29 26,5 30 32,5 30 31 30	—22
26	Nr. 21 2520 g	104	70 90 104 101 96 100 97,5 107	—33 +3
		69	69 66 63 70 70 70 74 74	—8,5 +7
		37	37 31 31 33 33,5 37 37 39	—17 +5
		32	32 29 32 37 36,5 33 33 35	—9 +16
27	Nr. 9680 2420 g	98	66 73 78 82 79 90 92 101	—25 +4
		76	87,5 72 68 66 76 79 83 76	+15 —13
		42	45 41 39 44 45 45 42 42,5	+7 —7
		34	41,5 31 29 22 31 34 41 33,5	+22 —35!

Tabelle 10.

Lfd. Nr.	Kaninchen		Vor Ver such	Zeit in Minuten nach Injektion								Differenz in %		
				10	30	60	90	120	150	180	330		480	
28	Nr. 9687 2700 g	28 Tage lang mit je 5,0 cem Zetton per os vorbehandelt 10Einheiten! Insulin i.v.	124	87	53	56	59	67	70	84	99	102	--56	
			Gesamtzucker.	69	69	70	68	65	65	65	65	63	65	+ 1,5 -- 9
			Freies Cholest.	46	46	46	44	39	41	39,5	38	38	45	--17
29	Nr. 9690 2320 g	28 Tage lang mit je 0,5 cem Zetton vor- behandelt 5Einheiten Insulin i.v.	Estercholest.	23	23	24	24	26	24	25,5	27	25	20	+ 17 -- 15
			Blutzucker	121	74	68	62	67	85	84	96	122	129	
			Gesamtzucker.	72	75	73	73	68	73	68	67	70	72	+ 4 -- 7
30	Nr. 21 2450 g	28 Tage lang mit je 0,5 cem Zetton vor- behandelt 1 Einheit Insulin i.v.	Freies Cholest.	36,5	38	37	36,5	35	33,5	35	36	37	37	+ 4 -- 8
			Estercholest.	35,5	37	34	36,5	33	38,5	33	31	33	35	+ 8 -- 14
			Blutzucker	127	84	74	90	93	105	106	115	117	135	
			Gesamtzucker.	69	69	68	67	65	69	70	69	67	65	+ 1,5 -- 6
			Freies Cholest.	43	40	36,5	37	36,5	38,5	41	39,5	45	43	+ 5 -- 15
			Estercholest.	26	29	31,5	30	28,5	30,5	29	29,5	22	22	+ 17 -- 17

Tabelle 11.

Lfd. Nr.	Kaninchen		Vor Ver- suchs	Zeit in Minuten nach Injektion								Differenz in %	
				10	20	40	60	80	100	120	180		420
31	Nr. 9687 2740 g	38 Tage lang mit je 5,0 ccm Zetton vor- behandelt 0,75 ccm Suprarenin <i>subcutan</i>	111	183	253	339	363	125	332	369	329	156	
			65	65	62,5	63,5	59	65	61	62	56	-14	
			40	36	38,5	35,5	39,5	36	37	38	38	39,5	-10
			25	29	24	28	19,5	29	28	23	24	16,5	+16 -34
32	Nr. 9690 2320 g	38 Tage lang mit je 0,5 ccm Zetton vor- behandelt 0,5 ccm Suprarenin <i>subcutan</i>	126	174	180	268	201	262	281	311	177	98	
			75	78	75	79	72	73	75	77	77	59	+5 -19
			41	44	40	45,5	44	45,5	40	45,5	39	39	+12 -5
			34	34	35	33,5	28	27,5	35	31,5	38	20	+12 -41
33	Nr. 21 2470 g	38 Tage lang mit je 0,5 ccm Zetton vor- behandelt 0,5 ccm Suprarenin <i>i. v.</i>	110	207	140	195	189	177	189	201	159	137	
			75	80	77	71	75	75	73	71	71	57	+6 -24
			40	45	45	40	43	43	42	43	35	33,5	+12 -16
			35	35	32	31	32	32	31	28	36	23,5	+3 -33

bogenförmigen Anstieg der Kurve. Im ganzen verhält sich bei der kleineren Dosis das Gesamtcholesterin in der kurvenmäßigen Darstellung gleich wie bei der höheren Dosis, nur erscheint die Wirkung weiter hinausgezogen. Der Höhepunkt des Anstiegs liegt bei hoher Dosis bei 30 Min., bei kleinerer Dosis bei 90 Min. und gleichsinnig das Maximum der Senkung bei 90 bzw. 180 Min. Freies und gebundenes Cholesterin verhalten sich jedoch bei kleiner Dosis umgekehrt wie bei höherer.

Entsprechend dem bei höherer und kleinerer Dosis entgegengesetzten Verhalten der Esterkurven bewegt sich der Blutzucker. Er steigt bei

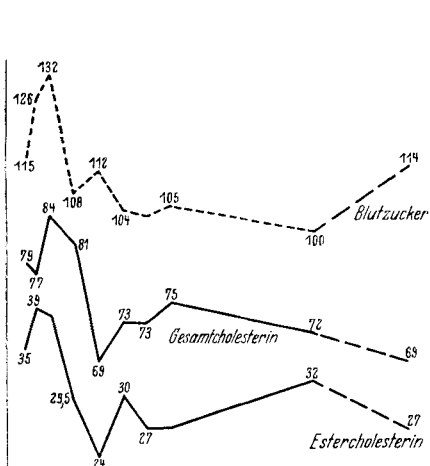
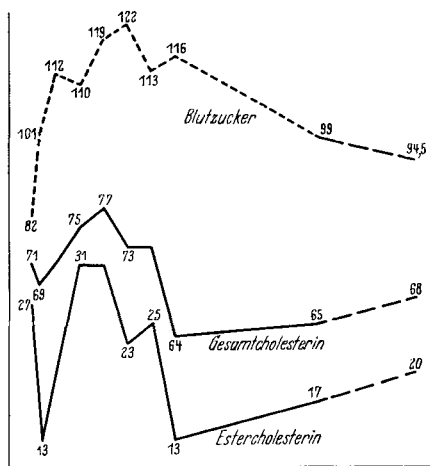


Abb. 3.

Abb. 3. Blutzucker, Gesamtcholesterin und Estercholesterin nach 1 mg Atropin subcutan (Tabelle 6, Versuch Nr. 16.)



gehend zu hemmen. Die Erholung erfolgt schneller und in höherem Grade. Trotz dieser Insulinwirkung auf den Cholesterinspiegel ist es nicht möglich, den hypoglykämischen Shock zu verhindern. Nach 92 Min. p. inj. trat bei diesem Tier ein Shock ein. Die Blutzuckersenkung, die den Shock einleitete, war sogar noch hochgradiger als bei den mit der gleichen Dosis Insulin allein behandelten Tieren. 10 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung genügten, um den Shock augenblicklich zu beheben.

2. Tier Nr. 9683, dem 30 Min. vor i.v. Injektion von nur 1 Einheit Insulin 1 mg Atropin gespritzt worden war, weist im Verhalten des

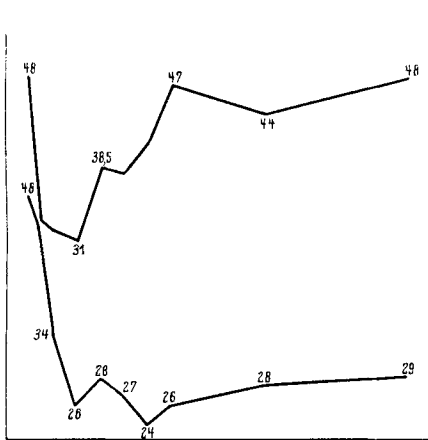


Abb. 5.

Abb. 5. *Cholesterinester*. 1. Obere Kurve: 5 Einheiten Insulin i.v. nach Vorbehandlung mit 1 mg Atropin s.c. Maximale Senkung 35 %. 2. Untere Kurve: 5 Einheiten Insulin ohne Vorbehandlung. Maximale Senkung 50 %.

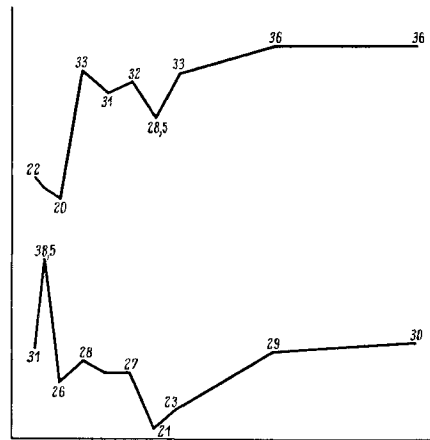


Abb. 6.

Abb. 6. *Cholesterinester*. 1. Obere Kurve: 1 Einheit Insulin i.v. nach Vorbehandlung mit 1 mg Atropin s.c. Differenz — 9, + 64 % ! 2. Untere Kurve: 1 Einheit Insulin i.v. Differenz + 24, — 32 %.

Gesamtcholesterins nur geringe Schwankungen auf, im allgemeinen nach initialer geringer Abnahme eine dauernde Zunahme über den Ausgangswert. Größere Verschiebungen traten jedoch zwischen freiem und gebundenem Cholesterin auf im Sinne einer dauernden hochgradigen Vermehrung (64 % !) der als Erster gebundenen Form bei dauernder geringer Abnahme des freien Cholesterins. Ebenso wie die Ester weist der Blutzucker nach anfänglicher tiefer Senkung in der ersten halben Stunde eine Tendenz zur Zunahme über den Ausgangswert auf.

3. In noch höherem Maße ist die hemmende Wirkung vorausgehender Atropingabe auf den Insulineffekt aus dem Versuch mit Tier Nr. 843 zu erkennen (5 Einheiten Insulin nach 0,5 mg Atropin). Es traten nur kleinere Schwankungen der einzelnen Cholesterinanteile auf. Auf die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins ist auch in diesem Falle ein wesentlicher Einfluß nicht zu erkennen. Das Tier kam nach 108 Min. p. inj. in einem hypoglykämischen Zustand mit Krämpfen. Jedoch

erfolgte die Erholung auf Traubenzuckergabe auch in diesem Falle wie bei Tier 9682 rascher als bei den früher beschriebenen Insulinversuchen ohne vorhergehende Atropingabe.

Ergebnisse.

Es läßt sich auf Grund dieser Versuche sagen, daß durch vorausgehende Parasympathicushemmungen durch einmalige Verabreichung von 1 bzw. 0,5 mg Atropin die blutcholesterinsenkende Wirkung großer und kleiner Insulingaben weitgehend gehemmt werden kann.

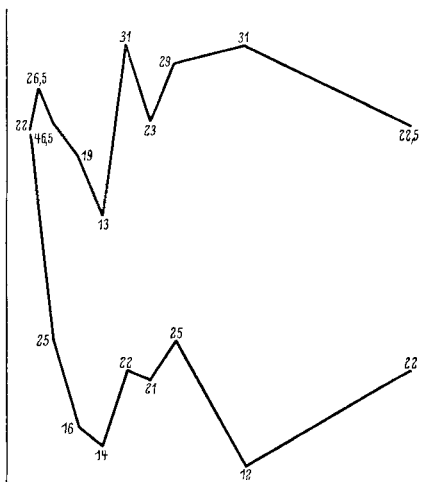


Abb. 7.

Abb. 7. *Cholesterinester*. 1. Obere Kurve: 0,1 ccm Suprarenin 1 : 1000 s.c. Differenz + 41, — 41 %. 2. Untere Kurve: 0,1 ccm Suprarenin 1 : 1000 s.c. nach Vorbehandlung mit 1 mg Atropin s.c. Differenz — 78,5 %.

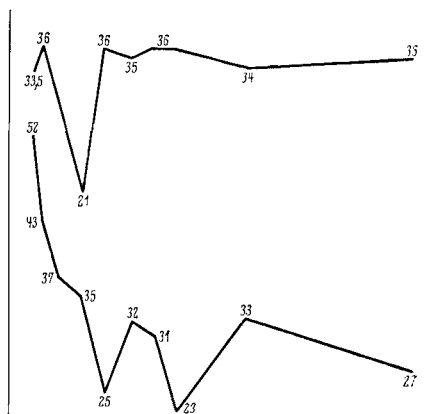


Abb. 8.

Abb. 8. *Cholesterinester*. 1. Obere Kurve: 0,05 ccm Suprarenin 1 : 1000 i.v. Differenz + 14, — 30 %. 2. Untere Kurve: 0,05 ccm Suprarenin 1 : 1000 i.v. nach Vorbehandlung mit 1 mg Atropin s.c. Differenz — 56 %.

c) Unter den gleichen Bedingungen wurden Versuche mit Adrenalin wiederholt. Zwei Tiere, die je 1 mg Atropin 30 Min. vor intravenöser bzw. subcutaner Injektion von 0,05 bzw. 0,1 ccm Suprarenin erhalten hatten, zeigten eine Abnahme des Gesamtcholesterins um je 28%. Bei Tier Nr. 9693 trat eine Senkung des Estercholesterins um 56% ein. Bei den gleichen Versuchen ohne vorausgehende Atropinanwendung war nur eine vorübergehende Senkung um 30% zu verzeichnen gewesen (Tier Nr. 20). Für Tier Nr. 9619 betrifft der Wert für die Cholesterinestersenkung 78,5% ! (Maximum der Wirkung nach 3 Stunden) gegenüber $\pm 41\%$ (Tier Nr. 5663 auf Tabelle 2).

Dasselbe Ergebnis hatte ein weiterer Versuch bei vorangehender Injektion nur eines halben Milligramm Atropins. Auch bei diesem Tier war eine zunehmende Abnahme des Gesamtcholesterins um 30%, des

freien um 22 % und des gebundenen um 40 % zu beobachten. Erwähnenswert erscheint bei dieser Versuchsgruppe, daß im Gegensatz zu den Versuchen mit kleinen und großen Adrenalinosen bei gleichzeitiger Parasympathicushemmung durch Atropin nach 7 Stunden in allen Fällen eine kompensierende Wirkung, d. h. eine Rückkehr der Werte zum Ausgangswert zu vermissen war.

Die Versuche zeigen: Die cholesterinsenkende Wirkung kleiner und mittlerer Adrenalinosen wird durch Parasympathicushemmung mittels Atropin verstärkt. An der Abnahme des Cholesterins im Blute ist vorzüglich die gebundene Esterform beteiligt.

Ein Tier, dem 0,5 mg Atropin und 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 injiziert worden war, kam unmittelbar nach der Adrenalininjektion wahrscheinlich an Kammerflimmern zum Exitus. Bei der Sektion waren außer einer hochgradigen Blutüberfüllung der Vorhöfe des Herzens und der Lungen und maximaler Kontraktion der Kammern sowie subendokardialer Blutungen keine auffälligen Veränderungen an den Organen festzustellen.

V. Versuche mit Zetton.

Die letzte Versuchsgruppe beschäftigt sich mit der Frage der *Einwirkung tonisierender Maßnahmen auf die Regulation des Cholesterinblutspiegels*. Als Tonikum wurde das Zetton verwandt, eine sulfosaure Goldverbindung eines einfachen aromatischen Amins, von einem Goldgehalt von 0,03 % molar. Nach K. Ziegler und M. Dörle handelt es sich um einen unspezifischen Reizkörper nach Art eines Katalysators. Speichervorgänge wurden auch bei höchsten Dosen für längere Zeit nicht beobachtet. Eine Schädigung des reticuloendothelialen Systems ist daher ausgeschlossen. Dieser Hinweis erscheint notwendig, weil Reiß, Thaddea u. a. der Ansicht sind, daß die Art des Ablaufes der Blutcholesterinkurve vom Funktionszustand des reticuloendothelialen Systems abhängig sei. Diese Autoren sahen nach Schädigung des RES. durch intravenöse Injektion von 5 %iger Tuschelösung auf Nebennierenrindenhormonzufuhr ein Konstantbleiben des Cholesterinspiegels.

Zunächst seien 2 Versuche angeführt, die die Wirkung kurz dauernder Vorbehandlung mit Zetton zeigen. Beide Tiere erhielten 1 Einheit Insulin. Das eine Tier war 8 Tage lang mit je 2 ccm Zetton gefüttert worden. Gegenüber dem Kontrollversuch ist die tonisierende Einwirkung in erster Linie aus der Blutzuckerbewegung ersichtlich: Es erfolgt wohl auf 1 Einheit Insulin im Verlaufe der ersten 40 Min. wie üblich eine Senkung des Blutzuckers, jedoch in sehr geringem Grade (um 19 %), in der Folge steigt die Blutzuckerkurve weit und für dauernd über den Ausgangswert (um 23 %). Das Gesamtcholesterin blieb nach initialer sehr geringgradiger Senkung über 8½ Stunden konstant. Auch im Verhältnis von gebundenem zu freiem Cholesterin treten nur unbedeutende Schwankungen auf.

Das andere Tier erhielt die 10fach kleinere Dosis Zetton (0,2 ccm) über 8 Tage. Entsprechend dem geringeren Tonus erfolgte in diesem Fall in den ersten 20 Min. die übliche tiefe Blutzuckersenkung von 104 auf 70 mg-%. Nach bereits 60 Min. ist jedoch diese Senkung voll-

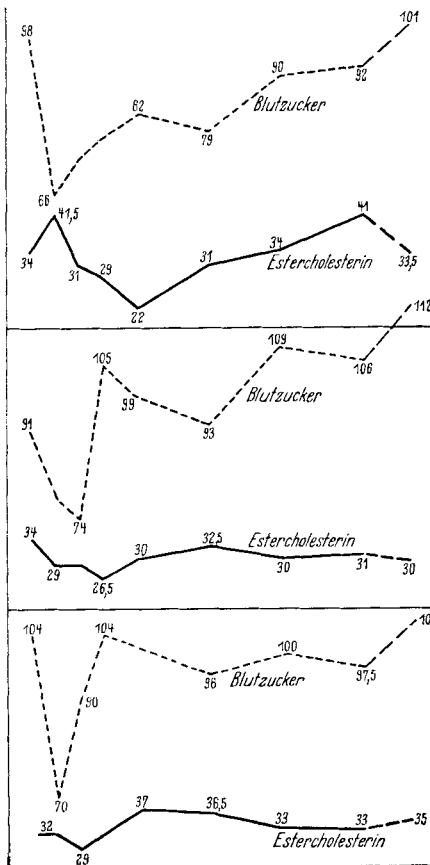


Abb. 9. Oben: 1 Einheit Insulin i.v. ohne Vorbehandlung. Mitte: 1 Einheit Insulin i.v., vorbehandelt mit je 2 ccm Zetton 8 Tage. Unten: 1 Einheit Insulin i.v., vorbehandelt mit je 0,2 ccm Zetton 8 Tage.

ständig ausgeglichen, der Blutzucker hält sich in der Folge auf der Ausgangshöhe. Entsprechend sinkt der Wert für das Gesamtcholesterin um nur 8,5% und steigt nach 510 Minuten sogar über den Ausgangswert.

Tiere, die unter Zettondauerwirkung standen (sie waren 28 Tage mit je 5,0 bzw. 0,5 ccm vorbehandelt), wurden verschiedenen großen Dosen Insulin unterworfen.

Dem einen Tier (Nr. 9687) wurden 10 Einheiten Insulin intravenös injiziert, eine Dosis, die mit Sicherheit einen hypoglykämischen Shock erwarten ließ. Obwohl innerhalb 30 Min. ein Blutzuckersturz von über 50% zu beobachten war, zeigte das Tier keine Anzeichen einer Hypoglykämie. Im Cholesterinspiegel und seinen Komponenten traten bei dieser hohen Dosis so gut wie keine Veränderungen auf.

Zwei weitere Tiere, die mit nur 0,5 ccm Zetton täglich tonisiert waren, zeigten auf 5 bzw. 1 Einheit Insulin ebenfalls nur geringe Veränderungen des Cholesterins im Blut während der Beobachtungszeit von 8 Stunden.

Nebenbei sei auf die hohen Blutzuckerausgangswerte aller unter Zettondauerwirkung stehender Versuchstiere hingewiesen. Die tonisierende Einwirkung auf den Cholesterinspiegel kam in einer über 3 Wochen nicht höher als $\pm 4\%$ betragenden Veränderung der Werte zum Ausdruck. Unter Zettoneinwirkung war die Freßlust auffallend gut, entsprechend auch die Gewichtszunahme.

Analog den Insulinversuchen bei zettonisierten Tieren ist die Resistenz gegenüber Adrenalin ebenfalls offensichtlich. 3 Versuche mit hohen subcutanen bzw. intravenösen Adrenalindosen seien zum Beweise

angeführt. Bei allen Versuchstieren traten innerhalb der ersten 3 Stunden nach Injektion Schwankungen im Gesamtcholesteringehalt des Blutes auf, die $\pm 10\%$ nicht überschritten. Erst nach 6 Stunden sind etwas größere Schwankungen zu erkennen.

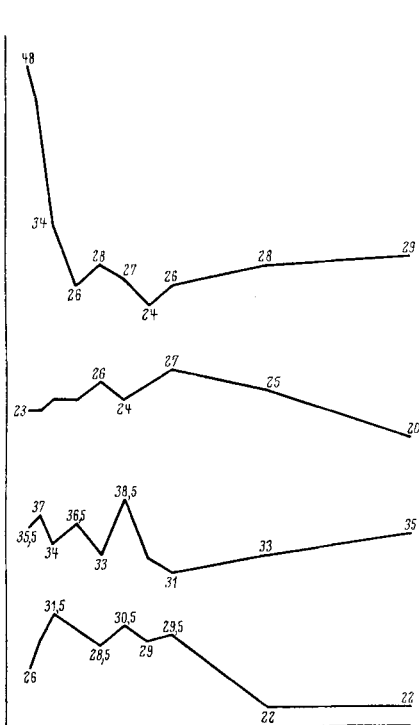


Abb. 10.

Cholesterinester. Obere Kurve: 5 Einheiten Insulin i.v., vorbehandelt mit je 5 ccm Zetton 28 Tage. 2. Kurve von oben: 10 Einheiten Insulin i.v., vorbehandelt mit je 5 ccm Zetton 28 Tage. 3. Kurve von oben: 5 Einheiten Insulin i.v., vorbehandelt mit je 0,5 ccm Zetton 28 Tage. Untere Kurve: 1 Einheit Insulin i.v., vorbehandelt mit je 0,5 ccm Zetton 28 Tage.

Abb. 11. *Cholesterinester.* Oben: 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 i.v. Mitte: 0,75 ccm Suprarenin 1:1000 subcutan, vorbehandelt mit 5 ccm Zetton täglich 38 Tage. Unten: 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 i.v., vorbehandelt mit 0,5 ccm Zetton täglich 38 Tage.

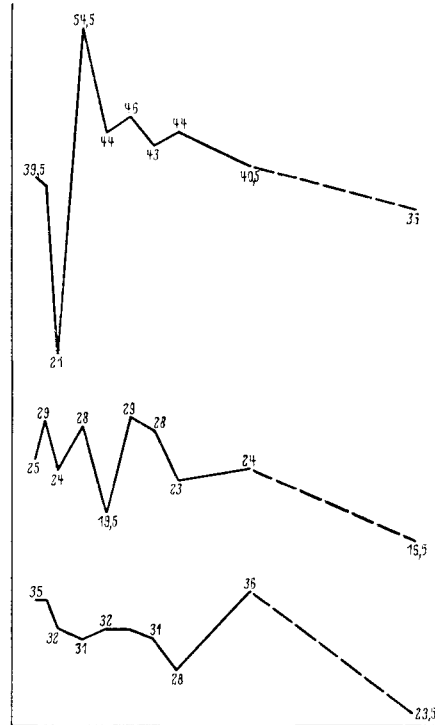


Abb. 11.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß durch das Zetton eine so weitgehende Änderung der Reaktionslage des Organismus im Sinne einer Tonisierung bewirkt wurde, daß die tiefgehenden Einwirkungen von Insulinshockdosen verhindert und die eingangs beschriebenen hochgradigen Schwankungen im Cholesterinspiegel durch hohe Adrenalin-dosen weitgehend gehemmt wurden.

Zusammenfassung.

Der Gehalt des Blutes an freiem und gebundenem Cholesterin unterliegt hormonalen und vegetativ-nervösen Einflüssen.

Größere Dosen von Adrenalin bewirken beim Kaninchen nach initialer Senkung eine vorübergehende Erhöhung, kleinere nach initialem

Anstieg eine Abnahme der als Ester gebundenen Form des Cholesterins im Blut.

Große Insulindosen führen zu lang anhaltender Abnahme der Cholesterinester. Im hypoglykämischen Shock werden die tiefsten Esterwerte gefunden.

Subcutane Anwendung von 1 mg Atropin bedingt nach kurz dauerndem initialen Anstieg eine Abnahme der Cholesterinester im Blut. Bei Injektion der halben Dosis erfolgt umgekehrt nach initialem Abfall ein Anstieg über den Ausgangswert. Nach Atropin wurden auch größere Schwankungen im Gehalt des Blutes an freiem Cholesterin beobachtet. Es verhält sich in der kurvenmäßigen Darstellung umgekehrt wie das gebundene.

Vorausgehende Parasympathicushemmung durch einmalige Atropingaben haben eine weitgehende Hemmung der cholesterinestersenkenden Wirkung kleinerer und größerer Insulindosen zur Folge. Umgekehrt wird die cholesterinestersenkende Wirkung größerer und kleinerer Dosen von Adrenalin durch vorausgehende Atropingaben verstärkt.

Behandlung mit tonisierenden Mitteln (Zetton) bewirkt eine Stabilisierung des Cholesterinblutspiegels, so daß die tiefgehenden Einwirkungen von Insulinhockdosen verhindert und die Auswirkungen hoher Adrenalingaben weitgehend gehemmt werden.

Die Versuche sprechen dafür, daß den verschiedenartigen Reaktionen auf hormonale und vegetativ-nervöse Einflüsse im Sinne von K. Ziegler nicht einseitige sympathische oder parasympathische Reizeffekte zugrunde liegen, daß sie vielmehr nur als Folge der verschiedenen Tonuslage des gesamten vegetativ-nervösen Steuerungssystems zu deuten sind.

Literaturverzeichnis.

- Bürger: Erg. inn. Med. **34**, 583 (1928). — Chamberlain and Noble: J. of Physiol. **70**, 441 (1930). — Dobreff, M., L. Penef u. E. Wittkower: Z. exper. Med. **98**, 428 (1936). — Dresel u. Sternheimer: Z. klin. Med. **107**, 759 (1928). — Edelmann: Z. exper. Med. **30**, 221 (1922). — Fenz u. Zell: Z. exper. Med. **102**, 32 (1937). — Goebel: J. Physiol. et Path. gén. **30**, 340 (1932). — Grieshaber: Z. klin. Med. **126**, 405 (1934). — Guggenheim: Z. klin. Med. **116**, 717 (1931). — Himmelweit: Z. klin. Med. **107**, 803 (1928). — Jacobsohn u. Rothschild: Z. klin. Med. **105**, 401 (1924). — Kawaguchi: Biochem. Z. **221**, 241 (1930). — Kusaka: Jap. J. Gastroenterol. **4**, 132 (1932), zit. nach Schally. — Loew und Pfeiler: Biochem. Z. **193**, 276 (1928). — Lyons: Amer. J. Physiol. **98**, 156 (1930). — Mahnert: Z. exper. Med. **42**, 442 (1924). — Mauriac, Pronstet et Traissac: Bull. Acad. méd. Paris **3**, 108, 643 (1932), zit. nach Schally. — Myers and Wardell: J. of biol. Chem. **36**, 157 (1918). — Neumeiler: Z. exper. Med. **90**, 534 (1934). — Page, Pasternek u. Burt: Biochem. Z. **231**, 113 (1931). — Raab: Wien. Arch. inn. Med. **17**, 439 (1929). — Remesow u. Matrosso-wsch: Z. exper. Med. **77**, 67, 88 (1931). — Reiß: Endokrinol. **7** (1930). — Rosenthal u. Braunisch: Z. klin. Med. **92**, 429 (1921). — Schally: Erg. inn. Med. **50**, 340 (1936). — Schoenheimer and Sperry: J. of biol. Chem. **106**, 745 (1934). — Steinitz: Z. exper. Med. **44**, 757 (1925). — Thaddea: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — Wacker u. Hueck: Arch. f. exper. Path. **74**, 416 (1913). — Münch. med. Wschr. **1913** II, 2100. — Ziegler, K.: Z. exper. Med. **77**, 726 (1931). — Ziegler, K. u. M. Dörle: Z. exper. Med. **78**, 467 (1931).