

(Aus dem Physiologischen Institut der kgl. ungar. Elisabeth-Universität Pécs.)

Das Schicksal des verschwundenen Zuckers bei der Insulinwirkung¹.

Von

Vinzenz Vendég.

(Eingegangen am 12. März 1936.)

Wenn man einem gut gefütterten Tier während der Zuckerresorption im Darm Insulin verabreicht, so zeigen Blutzuckerkonzentration und Leberglykogen nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden einen eindeutigen Abfall (*Barbour, Chaikoff, Macleod und Orr*). Da das Insulin die Calorienproduktion in nennenswertem Maße nicht beeinflusst, kann daraus mit großer Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß unter dem Einfluß von Insulin ein lebhafter Zuckerschwind im Gange ist. Man kommt zu dem gleichen Ergebnis, wenn man unter den obengenannten Bedingungen auch noch Traubenzucker in den Blutkreislauf gelangen läßt und damit die Blutzuckerkonzentration stündlich, oder auch halbstündlich, auf das 2- bis 3fache des Ausgangswertes steigert. Um während der Insulinwirkung eine Steigerung der Leberglykogenwerte zu erzielen, muß man die Blutzuckerkonzentration beim hungernden Tier viertelstündlich auf das 2—3fache des physiologischen Wertes erhöhen, beim gefütterten Tier hingegen, welches über reichlich Leberglykogen verfügt, die Zuckermengen noch darüber hinaus steigern.

In den beiden erstgenannten Fällen wird der zugeführte Zucker verschwinden, das Leberglykogen absinken. Das Muskelglykogen kann wohl gelegentlich eine Zunahme zeigen, in den meisten Fällen wird es aber auch verringert sein. Im dritten Fall kommt es wohl zu einer Vermehrung des Leberglykogens und in der Regel auch zu einer solchen des Muskelglykogens, die Vermehrung deckt jedoch bloß 20—30% der zugeführten Gesamtzuckermenge, während der überwiegende Teil derselben, das sind 70—80%, verschwinden.

Daß 70—80% des zugeführten Zuckers auch beim Normaltier verschwinden, ist seit langem bekannt (*v. Brazol, Bang, Melzer und Kleiner, Palmer*); der absolute Wert des verschwundenen Zuckers ist jedoch unter Insulinwirkung 4—6mal so groß wie beim Normaltier.

Im Gegensatz hierzu haben die sogenannten Bilanzversuche folgende Resultate gezeitigt: Die am Gesamttier ausgeführten Bilanzversuche haben einstimmig ergeben (*Bissinger, Lesser, Zipf, Cori und Cori*), daß die unter Insulinwirkung verschwundene Zuckermenge in guter Übereinstimmung steht mit jener, welche während der Versuche zu Glykogen sich umbildet bzw. oxydiert. Das gleiche Ergebnis brachten die an

¹ II. Mitteilung über das Wesen der Insulinwirkung [I. Mitteilung Pflügers Arch. 235, 674 (1935)].

Muskelpräparaten angestellten Bilanzversuche (*Best, Dale, Hoet und Marks*). In diesen Versuchen ist daher von einem Zuckerschwind nicht zu sprechen. Diese Erscheinung läßt sich damit erklären, daß die Bilanzversuche einerseits am hungernden Tier, welches nur über wenig Leberglykogen verfügt, ausgeführt wurden, und daß andererseits der in die Bauchhöhle und in den Magen eingeführte Zucker hier lange nicht so rasch resorbiert wird, um unter Insulinwirkung in nennenswerterem Ausmaße verschwinden zu können. *Das Insulin konnte, seine Kohlehydrate zum Verschwinden bringende Wirksamkeit nicht entfalten, weil ihm genügende Mengen Kohlehydrate nicht zur Verfügung standen.* Beim Muskelpräparat mußte der Nachweis eines Zuckerschwindes mißlingen, weil dieser *nicht im Muskel, sondern in der Leber eintritt*. Die am Muskelpräparat gewonnenen Ergebnisse haben demnach streng genommen nur für das Muskelpräparat, nicht aber für das Gesamttier Geltung. *Das Muskelglykogen hat eine andere Bedeutung als das Leberglykogen.* Das erstere ist eine Energiequelle, das letztere hingegen ist jedoch als mehr als eine bloße Speicherung von Reservenährstoffen anzusehen (*Abderhalden*); es ist daher zu erwarten, daß Aufbau und Abbau dieser beiden Glykogene nach verschiedenen Regeln sich vollziehen.

Der Zuckerschwind wird demnach am augenfälligsten sein, wenn man einem gut gefütterten Tier unmittelbar in den Blutstrom reichliche Zuckermengen zuführt. In diesem Falle ist die Menge des verschwundenen Zuckers so groß, daß sie durch die Annahme von Glykogenbildung und gesteigerter Oxydation nicht erklärt werden kann.

Beispiel. Ein Hund von 20 kg Gewicht erhält während eines Vierstundenversuches insgesamt 128 g Zucker; hiervon sind 9 g in der Leber, 22 in der Muskulatur wiederzufinden, während 91 g verschwunden sind. Der Calorienwert von 91 g Zucker ist ungefähr das Dreifache des von einem 20 kg schweren Hund in 4 Stunden produzierten Calorienwertes.

Uns schien die vermehrte Bildung von Hexose-Phosphorsäureester (*Winter und Smith*) sowie die Umwandlung zu unbekannten, nicht reduzierenden Stoffen (*Macleod*) eine unbefriedigende Erklärung für den Zuckerschwind, weil diese, als intermediäre Stoffwechselprodukte, das Verschwinden so großer Zuckermengen nicht ermöglichen können. Am wahrscheinlichsten schien uns die Umwandlung in Fett, zumal die Möglichkeit hierzu zweifellos gegeben ist. Da der Zuckerschwind in der Leber sich vollzieht, haben wir die Fettvermehrung in erster Linie in der Leber gesucht. Allerdings könnte man sich vorstellen, daß das Fett von seiner Bildungsstätte an die Peripherie wandert. In diesem Falle wird im Fettgehalt des Blutes eine Veränderung zu erwarten sein; dies veranlaßte uns, auch den Fettgehalt des Blutes zu kontrollieren.

Methodik.

Die folgenden Versuche wurden an Hunden angestellt. Die gut genährten Tiere erhielten am Tage vor dem Experiment reichliche Mengen Reis, die hungernden

waren vor dem Versuch auf die gleiche Kost gesetzt, erhielten aber während des Hungerns Wasser. — Narkose, Operationsmethode, Glykogen- und Blutzuckerbestimmung wurden auf die gleiche Weise ausgeführt wie in den früheren Versuchen zur Prüfung der Glykogenbildung. — Wir haben auch weiterhin Insulin Richter verwendet. Für die Zuckerinfusion wurde die 40%ige Lösung von Sacch. amyl. puriss. pro inf. (*Schering-Kahlbaum*) auf die gleiche Weise angewendet wie in den früheren Versuchen. Das Leberfett wurde in 5–10 g Organsubstanz, das Blutfett in 2 × 15 ccm Blut bestimmt. Es wurde im *Soxhlet*-Apparat mit Äther extrahiert.

V Versuchsergebnisse.

Tabelle 1.

Zucker ohne Insulin. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 2 Stunden¹.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	Be- merkung
1	Leberfett	3,119	3,009	— 0,110	35
	Leberglykogen . .	0,034	1,080	+ 1,046	
	Blutfett	0,240	0,210	— 0,030	
2	Leberfett	7,330	6,523	— 0,807	
	Leberglykogen . .	0,000	0,350	+ 0,350	
	Blutfett	0,287	0,225	— 0,062	
5	Leberfett	1,996	1,899	— 0,097	80
	Leberglykogen . .	4,735	5,500	+ 0,765	
	Blutfett	0,113	0,034	— 0,079	

Tabelle 2.

In jeder Stunde Zucker. Insulin. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 2 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	I. E.	Be- merkung
8	Leberfett	1,497	1,765	+ 0,268	0,5	47
	Leberglykogen . .	2,940	1,614	— 1,326		
	Blutfett	0,164	0,150	— 0,014		
9	Leberfett	1,451	1,871	+ 0,420	1,0	50
	Leberglykogen . .	7,629	4,440	— 3,189		
	Blutfett	0,217	0,229	+ 0,012		

Die Resultate der Tabellen 1—9 lassen sich, wie folgt, zusammenfassen:

Leberglykogen und -fett. Der Fettgehalt der Leber ist von der Menge des Leberglykogens abhängig. Ist die Menge des Leberglykogens sehr groß, dann ist der Fettgehalt gering (Versuche 29 und 43). Bei fehlendem oder geringem Leberglykogen ist die Fettmenge beträchtlich (Versuche

¹ In den Tabellen sind Leberfett und Leberglykogen auf Frischsubstanz berechnet in Prozenten angegeben. Das Blutfett ist ebenfalls in Prozenten berechnet, überdies sind in jedem Falle zwei parallele Mittelwerte angeführt. Die in der Rubrik „Bemerkung“ verzeichnete Zahl ist die Nummer des gleichen Versuches in der früheren Mitteilung [Pflügers Arch. **235**, 674 (1935)]. Die detaillierten Angaben sind unter dieser Nummer aufzufinden (Blutzuckerkonzentration, Menge des eingebrachten Zuckers, Muskelglykogen usw.).

Tabelle 3.

Stufenweise erhöhter Zucker. Insulin. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 2 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	I. E.	Be- merkung
14	Leberfett	3,375	2,751	— 0,624	1,0	68
	Leberglykogen . .	1,950	3,742	+ 1,792		
	Blutfett	0,093	0,112	+ 0,019		
16	Leberfett	1,821	1,682	— 0,139	0,5	72
	Leberglykogen . .	3,970	5,254	+ 1,284		
	Blutfett	0,086	0,086	0		
18	Leberfett	2,087	1,745	— 0,342	0,5	73
	Leberglykogen . .	1,786	3,567	+ 1,781		
	Blutfett	0,067	0,053	— 0,014		

Tabelle 4.

In jeder Stunde Zucker. Pankreasextirpation. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 2 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	Be- merkung
19	Leberfett	1,815	1,859	+ 0,044	
	Leberglykogen . .	4,928	4,879	— 0,049	
	Blutfett	—	—	—	
20	Leberfett	1,911	1,758	— 0,153	
	Leberglykogen . .	3,068	3,946	+ 0,878	
	Blutfett	0,210	0,192	— 0,018	
21	Leberfett	2,802	2,720	— 0,080	55
	Leberglykogen . .	2,720	2,955	+ 0,235	
	Blutfett	0,260	0,235	— 0,025	

Tabelle 5.

In jeder Stunde Zucker. Ohne Insulin. Gehungert. Versuchsdauer 4 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	Be- merkung
23	Leberfett	2,264	2,023	— 0,241	56
	Leberglykogen . .	0,896	1,897	+ 0,951	
	Blutfett	0,170	0,155	— 0,015	
24	Leberfett	2,183	1,899	— 0,284	57
	Leberglykogen . .	3,193	4,045	+ 0,852	
	Blutfett	0,216	0,192	— 0,024	

1, 2). Es kommt nur selten vor, daß das Fett im Verhältnis zum Leberglykogen reichlich vorhanden ist (Versuche 14, 25, 26, 38, unter 43 Versuchen insgesamt bloß 7mal). Im Zuge des Versuches ist die weitere Gestaltung der Menge des Leberfettes — in jeder Versuchsreihe — einerseits von den Veränderungen der Leberglykogenmengen abhängig: tritt eine Verringerung des Leberglykogens ein, so kommt es zu einem

Tabelle 6.

In jeder Stunde Zucker. Insulin. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 4 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	I. E.	Bemer- kung
25	Leberfett	3,200	3,004	— 0,196	1,0	58
	Leberglykogen . .	1,697	0,702	— 0,995		
	Blutfett	0,264	0,206	— 0,058		
26	Leberfett	3,418	3,251	— 0,167	1,0	59
	Leberglykogen . .	2,562	1,680	— 0,882		
	Blutfett	0,284	0,211	— 0,073		
27	Leberfett	2,358	2,780	+ 0,422	1,0	60
	Leberglykogen . .	8,561	4,124	— 4,437		
	Blutfett	0,153	0,076	— 0,077		

Tabelle 7.

In $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ Stunde Zucker. Insulin. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer 4 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	I. E.	Bemer- kung
28	Leberfett	2,845	2,415	— 0,430	1,0	75
	Leberglykogen . .	0,418	3,168	+ 2,750		
	Blutfett	0,233	0,193	— 0,040		
29	Leberfett	1,385	0,880	— 0,505	1,0	76
	Leberglykogen . .	16,798	16,847	+ 0,045		
	Blutfett	0,080	0,113	+ 0,033		
30	Leberfett	3,238	2,466	— 0,772	0,5	77
	Leberglykogen . .	1,057	3,235	+ 2,178		
	Blutfett	0,066	0,066	0		

Tabelle 8.

In jeder Stunde Zucker. Pankreasextirpation. Gehungert. Versuchsdauer 4 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	Bemer- kung
32	Leberfett	2,924	2,353	— 0,571	61
	Leberglykogen . .	0,339	1,114	+ 0,775	
	Blutfett	0,188	0,170	— 0,018	
33	Leberfett	2,469	2,380	— 0,089	63
	Leberglykogen . .	2,139	2,137	0	
	Blutfett	0,226	0,173	— 0,053	
34	Leberfett	3,088	3,095	+ 0,013	62
	Leberglykogen . .	0,996	1,344	+ 0,348	
	Blutfett	0,193	0,180	+ 0,013	

proportionalen Anstieg der Leberfettmengen und umgekehrt; bei Zunahme des Leberglykogens fällt die Menge des Leberfettes proportional ab. Andererseits ist für den Abfall bzw. die Zunahme der Leberfettmenge während des Versuches der Ausgangswert des Leberfettes von ausschlaggebender

Tabelle 9.

Insulin ohne Zucker. Gehungert-gefüttert. Versuchsdauer Nr. 38, 43 1 Stunde, Nr. 40 2 Stunden.

Nr.		Am Anfang des Versuches	Am Ende des Versuches	Veränderung im Mittelwert	I. E.	Bemer- kung
38	Leberfett	3,042	3,048	+ 0,006	1,0	84
	Leberglykogen . .	4,827	3,061	— 1,766		
	Blutfett	0,136	0,124	— 0,012		
40	Leberfett	1,734	3,106	+ 1,372	1,0	86
	Leberglykogen . .	9,005	4,013	— 4,959		
	Blutfett	0,153	0,076	— 0,077		
43	Leberfett	0,938	1,122	+ 0,184	1,0	88
	Leberglykogen . .	10,396	8,553	— 1,843		
	Blutfett	0,253	0,293	+ 0,040		

Bedeutung. Ist dieser Ausgangswert niedrig, so ist bei gleichem Glykogenabfall die Leberfettzunahme größer (Nr. 27, 40) bzw. bei gleicher Glykogenzunahme der Leberfettabfall geringer (Nr. 14, 18) als bei hohen Ausgangswerten des Leberfettes. Wenn aber der Ausgangswert des Leberfettes extrem hoch ist, dann kommt es bei einem Abfall des Leberglykogens entweder zu keiner Veränderung des Leberfettes (Versuch 38) oder ebenfalls zu einem Absinken desselben (Versuche 25, 26). Bei hohen Ausgangswerten des Leberfettes und geringer Zunahme des Leberglykogens hingegen zeigt das Leberfett eine starke Verringerung seiner Menge (Versuch 2).

Blutfett. Ist das Blutfett hoch, dann wird es sowohl bei bloßer Zucker- als auch bei Zucker- plus Insulinzufuhr ausgesprochen absinken. Ist es aber niedrig, so wird es entweder überhaupt keine Veränderung, oder bloß minimale Zunahme zeigen.

Obwohl die Veränderungen des Leberfettes in den obengenannten Versuchen in strenger Regelmäßigkeit erscheinen, sind sie oft immerhin so geringfügig, daß sie in manchen Fällen innerhalb der Fehlergrenze bleiben. Wir haben es daher für notwendig erachtet, um die obengenannten Feststellungen erhärten zu können, in längerdauernden Versuchen, unter Erzeugung einer höhergradigen Zunahme bzw. Abnahme des Leberglykogens, das Verhalten des Leberfettes zu prüfen.

Wie aus den Tabellen 10 und 11 hervorgeht, ist die *Abnahme des Leberglykogens* in allen Fällen ausgesprochen; *in der Sechsstundenversuchsreihe erreicht sie sogar so hohe Grade, wie sie ohne Darreichung von Insulin erst nach 3—4tägigem Hungernlassen einzutreten pflegt.* Die *Zunahme des Leberfettes* ist, den Versuch 54 ausgenommen, *in jedem einzelnen Fall eindeutig.* Der Wert der Leberfettzunahme ist vom Ausgangswert des Leberfettes und der Menge des abgebauten Glykogens abhängig.

Aus Tabelle 12 erhellt, daß bei Zunahme des Leberglykogens der Abfall des Leberfettes um so größer ist, je größer der Ausgangswert

Tabelle 10.
In je 2 Stunden 1,0 I.E. pro kg. Ohne Zucker. Gefüttert. Versuchsdauer 3 Stunden.

Nr.		Zeit							Veränderung im Mittelwert	Körper- gewicht	Leber- gewicht
		vor der Pernoxon- injektion	am Anfang des Versuches	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.	3 Std.		
44	Leberfett . . .		1,813						2,744 2,754	12,5	235
	Leberglykogen . .		6,526						1,832 1,403 0,940		
	Muskelykogen .		1,002 1,023						0,983 0,970		
	Blutzucker . . .	0,093	0,093		0,066	0,066	0,083	0,065	0,063		
	Blutfett . . .		0,079	0,075			0,083		0,149		
45	Leberfett . . .		1,065						1,671 1,523	26	709
	Leberglykogen . .		12,887						9,269 8,560 9,312		
	Muskelykogen .		1,158 1,007						1,083 0,926		
	Blutzucker . . .	0,088	0,075		0,032	0,034	0,052	0,038	0,032		
	Blutfett . . .		0,187	0,038		0,169			0,127		
46	Leberfett . . .		2,434						3,141 3,357	22	520
	Leberglykogen . .		7,866						4,229 4,369 4,549		
	Muskelykogen .		1,583 0,713						0,985 0,783		
	Blutzucker . . .	0,082	0,082	0,071	0,071	0,077	0,073	0,055	0,050		
	Blutfett . . .		0,107			0,169			0,193		

Insulin ohne Zucker. Gefüttert. Versuchsdauer 6 Stunden. 1,0 I.E. pro kg in

Nr.		Zeit						
		vor der Pernocton- injektion	am Anfang des Ver- suches	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.
49	Leberfett		1,859					
	Leberglykogen . .		8,851					
	Muskelglykogen . .		0,523 0,390	0,054	0,063	0,087	0,110	0,058
	Blutzucker	0,108	0,101					
	Blutfett		0,190				0,243	
50	Leberfett		1,392					
	Leberglykogen . .		8,563					
	Muskelglykogen . .		1,185 1,694	0,079	0,072	0,081	0,088	0,056
	Blutzucker	0,099	0,141					
	Blutfett		0,223					
51	Leberfett		1,503					
	Leberglykogen . .		8,435					
	Muskelglykogen . .		1,748 1,910	0,081	0,092	0,092	0,094	0,094
	Blutzucker	0,100	0,100					
	Blutfett		0,093				0,160	
54	Leberfett		3,850					
	Leberglykogen . .		6,203					
	Muskelglykogen . .		0,684 0,677	0,119	0,102	0,093	0,099	0,095
	Blutzucker	0,107	0,134					
	Blutfett		0,233					

des letzteren bzw. je größer die Glykogenzunahme ist. Das Blutfett hat durchwegs einen Abfall ergeben.

Die zu diesen Versuchen (Tabelle 13, 15) verwendeten Hunde haben längere Zeit hindurch gehungert; ihr stark reduzierter Leberglykogengehalt war unter Insulinwirkung womöglich noch weiter abgefallen und

belle 11.
je 2 Stunden.

Zeit							Ver- änderung im Mittel- wert	Körper- gewicht	Leber- gewicht
3 Std.	3½Std.	4 Std.	4½Std.	5 Std.	5½Std.	6 Std.			
						3,174 3,321	} + 1,388		
						1,953 1,603 1,579	} — 7,139		
						0,522 0,589	} + 0,101		
0,058	0,074	0,095	0,054	0,063	0,072	0,088 0,230	+ 0,040	16	438
						3,356 3,130	} + 1,851		
						1,452 2,021 2,009	} — 6,736		
						1,152 0,931	} — 0,397		
0,043	0,057	0,068	0,056	0,055	0,055	0,061 0,180	— 0,043	15,5	325
						3,595 3,752	} + 2,170		
						1,582 1,949 0,842	} — 6,977		
						1,120 1,800	} — 0,369		
0,077	0,086	0,083	0,081	0,056	0,058	0,047 0,089	0	14,8	289
						2,575 2,641	} — 1,242		
						1,098 1,706 2,042	} — 4,588		
						0,616 0,139	} — 0,303		
0,073	0,057	0,056	0,050	0,054	0,070	0,061 0,253	+ 0,020	11	207

das Leberfett zeigte proportional zur geringen Glykogenverminderung eine nur minimale Erhöhung. Blutfett und Muskelglykogen waren in sämtlichen Fällen eindeutig herabgesetzt. Wir erhielten in weiteren 24 Versuchen Ergebnisse, die mit den bereits besprochenen gut

Tabelle 12.

Insulin + viel Zucker. Gehungert. Versuchsdauer 6 Stunden. In den Versuchen Nr. 55, 58 1,0 I.E. pro kg. Nr. 57 0,5 I.E. pro kg in je 2 Stunden. Zucker: 0,4 g pro kg in je $\frac{1}{4}$ Stunde. In der 1. Stunde die 1 und 3 Eingabe je 0,8 g.

Nr.		Am Anfang des Ver- suches	Am Ende des Ver- suches	Ver- änderung im Mittelwert	Hunger- tage	Körper- gewicht	Leber- gewicht
55	Leberfett	3,002	1,739	} — 1,162	4	16,80	398
			1,941				
	Leberglykogen . .	1,506	6,448	} + 5,129			
			6,790				
			6,666				
	Muskelglykogen .	0,286	0,774	} + 0,430			
		0,243	0,615				
	Blutfett	0,148	0,066	— 0,082			
57	Leberfett	2,768	1,706	} — 1,077	3	14	244
			1,677				
	Leberglykogen . .	0,928	6,009	} + 5,003			
			5,754				
			6,029				
	Muskelglykogen .	0,729	1,256	} + 0,715			
		0,480	1,383				
	Blutfett	0,186	0,133	— 0,053			
58	Leberfett	2,655	1,725	} — 0,900	4	11,5	240
			1,901				
	Leberglykogen . .	0,332	7,108	} + 6,948			
			7,304				
			7,429				
	Muskelglykogen .	0,317	0,986	} + 0,932			
		0,152	1,346				
	Blutfett	0,180	0,146	— 0,034			

Blutzuckerwerte zur Tabelle 12.

Nr.	Zeit						
	vor der Pernocton- injektion	am Anfang des Versuches	$\frac{1}{4}$ Std.	$\frac{1}{2}$ Std.	$\frac{3}{4}$ Std.	1 Std.	
55	0,089	0,108	0,291	0,257	0,249	0,299	I
			0,228	0,344	0,291	0,268	II
			0,289	0,322	0,328	0,328	III
			0,349	0,322	0,312	0,309	IV
			0,349	0,337	0,349	0,346	V
			0,331	0,318	0,309	0,294	VI
			0,211	0,170	0,201	0,168	I
57	0,081	0,086	0,246	0,226	0,235	0,239	II
			0,234	0,216	0,211	0,199	III
			0,235	0,241	0,245	0,239	IV
			0,255	0,249	0,251	0,243	V
			0,232	0,237	0,241	0,241	VI
			0,261	0,211	0,269	0,236	I
			0,343	0,313	0,312	0,334	II
58	0,087	0,103	0,343	0,352	0,298	0,315	III
			0,324	0,356	0,339	0,374	IV
			0,289	0,311	0,327	0,342	V
			0,322	0,310	0,293	0,291	VI

Tabelle 13.
In je 1 1/2 Stunden 1,0 I.E. pro kg. Ohne Zucker. Gehungert. Versuchsdauer 3 Stunden.

Nr.		Zeit						Ver- änderung im Mittelwert	Hunger- tage	Körper- gewicht	Leber- gewicht
		vor der Pernocion- infektion	am Anfang des Ver- suches	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.	3 Std.		
60	Leberfett		2,457						2,793 2,809		
	Leberglykogen . .		1,267						0,164 0,235 0,240	4	15
	Muskelglykogen .								0,554 0,365		318
	Blutzucker . . .	0,069	0,597 0,610						— 0,144		
	Blutfett		0,089 0,143						— 0,048		
	Leberfett		3,092	0,065	0,058	0,053 0,126	0,051	0,031	0,095		
61	Leberglykogen . .		0,524						3,015 3,361		
	Muskelglykogen .								0,237 0,151 0,156	4	11,5
	Blutzucker . . .	0,060	0,733 0,809						— 0,343		188
	Blutfett		0,076 0,195						— 0,139		
	Leberfett		2,590	0,056	0,053	0,038 0,193	0,062	0,060	0,062 0,136		
	Leberglykogen . .		1,281						— 0,059		
62	Muskelglykogen .								2,735 2,883		
	Blutzucker . . .	0,077	0,570 0,790						0,047 0,142 0,087	4	14
	Blutfett		0,084 0,102	0,060	0,048	0,050 0,130	0,051	0,048	— 1,189 — 0,210		290
	Blutfett								— 0,022		

Ta -

In je 1½ Stunden 1,0 I.E. pro kg. Ohne Zucker. Gehungert. Versuchsdauer

Nr.		Zeit													
		vor der Pernoc- toninjek- tion	am Anfang des Ver- suches	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	2 1/2 Std.	3 Std.						
63	Leberfett . . .		3,656												
	Leberglykogen		1,392												
	Muskelglykogen		0,764 0,841	}											
	Blutzucker . .	0,072	0,085							0,070	0,049	0,047	0,049	0,034	0,059
	Blutfett . . .		0,060											0,080	
64	Leberfett . . .		2,471												
	Leberglykogen		1,101												
	Muskelglykogen		0,040 0,302	}											
	Blutzucker . .	0,085	0,100							0,076	0,064	0,071	0,069	0,053	0,051
	Blutfett . . .		0,213									0,198			
65	Leberfett . . .		3,000												
	Leberglykogen		0,613												
	Muskelglykogen		0,457 0,405	}											
	Blutzucker . .	0,061	0,077							0,048	0,035	0,034	0,029	0,029	0,027
	Blutfett . . .		0,140												0,116

übereinstimmen, aber zwecks Raumersparnis hier nicht näher behandelt werden können¹.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Antagonismus zwischen Leberglykogen und seinem Fettgehalt, Fettbildung aus Zucker. Wenn wir in den obigen Versuchen die Ausgangswerte des Leberglykogens mit jenen des Leberfettes vergleichen, ergibt sich die Regel, daß bei großen Mengen Leberglykogens wenig Fett vorhanden ist und umgekehrt. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit einschlägigen Untersuchungen älterer Autoren (*Rosenfeld, Mottram, Junkersdorf*). Dieser Antagonismus zwischen Leber-

¹ Die bezüglichen Versuchstabellen werden auf Wunsch zugeschickt.

belle 14.
6 Stunden.

Zeit						Ver- änderung im Mittelwert	Hunger- tage	Körper- gewicht	Leber- gewicht
3½ Std.	4 Std.	½ Std.	5 Std.	5½ Std.	6 Std.				
0,041	0,040	0,031	0,045	0,027	3,795	} + 0,054	9	31	587
					3,646				
					0,762	} — 0,754			
					0,592				
					0,561	} — 0,279			
					0,434				
					0,613				
					0,038	0			
					0,060				
					2,593	} + 0,133			
2,615									
0,173	} — 0,957								
0,130									
0,128	} — 0,107								
0,409									
0,120									
0,029	— 0,060								
0,051	0,051	0,046	0,044	0,035	0,150	} — 0,013	6	17,8	324
					2,853				
					3,121				
					0,077	} — 0,540			
					0,074				
					0,067	} — 0,129			
					0,214				
					0,390				
					0,025	} — 0,051			
					0,089				

glykogen und -fettgehalt bleibt während des weiteren Verlaufes des Versuches streng beständig. Von vereinzelten motivierten Ausnahmen abgesehen, kann man sehen, daß das Leberfett zunimmt, wenn das Glykogen abfällt und umgekehrt. Die Hauptfrage dreht sich nunmehr um die Erklärung dieses Antagonismus. Die bei Abfall des Leberglykogens eintretende Fettzunahme läßt sich leicht erklären: das Leberglykogen wird zu Fett umgewandelt. Da in solchen Fällen das Blutfett meistens absinkt, kann sich die Frage erheben, ob es nicht zu einer Ablagerung des Blutfettes in der Leber kommt. Der Hauptbeweis dafür, daß keine einfache Fettablagerung vorliegt, ist dadurch gegeben, daß die Fettzunahme im geraden Verhältnis zur Glykogenverminderung steht bzw. daß das Blutfett ebenfalls abfällt, sobald in der Leber kein Glykogen

zur Verfügung steht, während die Menge des Leberfettes unverändert bleibt. Wenn es unter Insulinwirkung zu einer Glykogenablagerung kommt, dann tritt in geradem Verhältnis zur Glykogenvermehrung eine Verminderung des Leberfettes ein. Es scheint uns am wahrscheinlichsten, daß der verschwundene Zucker auch in diesen Fällen zu Fett umgewandelt wird, allein im Hinblick auf die gleichzeitige lebhaftige Glykogenspeicherung in der Leber dort keinen Depotplatz findet und daher in die Fettdepots auswandert. Ist dem so, müßte das Fettdepot gefütterter Tiere unter Insulinwirkung zunehmen. Zur Untersuchung dieser Frage haben wir folgenden Versuch ausgeführt: Wir haben die Zahl der aus einem Wurf stammenden 3 Tage alten Ratten auf 4 reduziert; von diesen haben 2 durch 8 Tage subcutan täglich zweimal 0,50—0,25 I.E. pro Kilogramm erhalten, während die anderen 2 kein Insulin bekamen. Nach 8 Tagen wurde der Fettgehalt der Tiere nach *Soxhlet* bestimmt und gefunden, daß der Fettgehalt der Versuchstiere in allen Fällen ausgesprochen höher war (meistens um 1—2%) als jener der Kontrolltiere (20 Versuche, 20 Kontrollen). Das gleiche Ergebnis erhielten wir bei Mäusen.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß nach Insulingaben von 1,0 E. pro Kilogramm und darüber der Fettgehalt der Versuchstiere nicht immer höher war als jener der Kontrollen, im Gegenteil, in manchen Fällen sogar niedriger.

Blutfett. Es kommt auch in Fällen zu einer Herabsetzung der Blutfettkonzentration, in denen die Menge des Leberfettes eindeutig absinkt. Die hochgradige Verminderung der Menge des Leberfettes läßt sich schwer auf andere Weise erklären, als daß es in die Fettdepots auswandert. *Die gleichzeitig bestehende Verringerung des Blutfettes spricht nicht gegen eine Auswanderung.* Ist in der ausgedehnten Peripherie die fettbindende Fähigkeit der Fettdepots gesteigert, so kann man sich eine Fettauswanderung aus der Leber auch bei Absinken der Blutfettkonzentration leicht vorstellen. Beweisend für die gesteigerte fettbindende Fähigkeit der peripheren Fettdepots ist der Umstand, daß der Fettgehalt verfetteter Lebern diabetischer Tiere unter Insulinwirkung, bei gleichzeitigem Abfall der Blutfettkonzentration, absinkt (*Best und Mitarbeiter.*)

Glykogenaufbau und -abbau unter Insulinwirkung in längerdauernden Versuchen.

Der Aufbau des Leberglykogens erfolgt in den längerdauernden Versuchen auf die gleiche Weise wie in den kürzeren 2—4-Stundenversuchen, d. h. *nach Insulinzufuhr von 1,0 E. pro Kilogramm Gewicht kommt es, bei ausgesprochener Hyperglykämie, stündlich zu einer durchschnittlichen Glykogenbildung von 0,8% in der Leber*, wenn diese im Beginn des Versuches glykogenarm gewesen war. Das Tempo des Glykogenabbaues in der Leber ändert sich je nachdem, ob er in kürzer

oder längerdauernden Versuchen bestimmt wurde. *Im Sechsstundenversuch kommt es nach 1,0 E. Insulin pro Kilogramm Gewicht in der Stunde durchschnittlich zu einem Glykogenschwund in der Leber in der Höhe von 1%, während dieser Schwund im 1—2-Stundenversuch 2% betragen hat.* Diese Differenz ergibt sich daraus, daß aus einer glykogenreichen Leber in der Zeiteinheit mehr Glykogen verschwindet. Es ist ferner zu ersehen (siehe Tabelle 13, 14), daß man mit Insulin die Leber selbst dann nicht vollkommen glykogenfrei machen kann, wenn man vorher mehrere Tage lang hungernde Tiere 3—6 Stunden hindurch unter starker Insulinwirkung hält.

Die Menge des *Muskelglykogens* nimmt auf *Einwirkung von 1,0 E. Insulin pro Kilogramm Gewicht* — bei ausgesprochener Hyperglykämie — *pro Stunde im Durchschnitt um 0,1% zu*, während sie *ohne Zuckerzufuhr um 0,04% absinkt*.

Die Beschleunigung des Aufbaues von Leberglykogen unter Insulinwirkung bei gleichzeitiger Hyperglykämie ist demnach geringgradiger als jene des Abbaues bei gleichzeitiger Hypoglykämie. Für den Muskel gilt das Umgekehrte hier erfolgt der Aufbau bei Hyperglykämie rascher als der Abbau bei Hypoglykämie. Daraus wird die Tatsache verständlich, daß eine Zunahme des Muskelglykogens auch in jenen Fällen leicht nachgewiesen werden konnte, in welchen das Leberglykogen eine Herabsetzung zeigte (*Barbour, Chaikoff, Macleod und Orr, Cori und Cori*).

Schon in den kürzerdauernden Versuchen fiel der *Unterschied im Auf- bzw. Abbau des Glykogens im Beuge- und Streckmuskel auf*. Damals waren wir nicht in der Lage, dafür eine Erklärung zu geben. Aus den späteren längerdauernden Versuchen ergab es sich jedoch, daß dies mit dem *verschiedenen Grad des Tonus dieser Muskeln zusammenhängt*. In Versuchen, in welchen die hintere Extremität gebeugt war, hatte der Beugemuskel kaum Glykogen abgebaut, während der Abbau im Strecker sehr hochgradig war (Versuche 60, 62, 64). Bei Strecken ergab sich das umgekehrte Verhalten (Versuch 51, 61, 65).

Zusammenfassung.

Unter Insulinwirkung kommt es in der Leber zu einer Umwandlung des verschwundenen Zuckers zu Glykogen und über dieses zu Fett. Die Fettzunahme ist leicht nachzuweisen, wenn das Leberglykogen gleichzeitig absinkt. In solchen Fällen beträgt bei einem Abfall des Leberglykogens um 1% die Zunahme des Leberfettes im Durchschnitt 0,25%. Wenn unter Insulinwirkung die Menge des Leberglykogens zunimmt, kommt es proportional dazu zu einem Absinken des Fettgehaltes. Der Zuckerschwund ist noch größer als im vorherigen Fall; da aber die Leber nicht imstande ist, Kohlehydrate und Fett gleichzeitig zu speichern, wandert das aus den Kohlehydraten neugebildete

Fett, zusammen mit dem wegen der Glykogenablagerung in der Leber überflüssig gewordenen Fett in die Fettdepots ab.

In jenen Ausnahmefällen, in welchen die Menge des Leberfettes im Verhältnis zum Leberglykogen groß ist, ist die unter Insulinwirkung eintretende Verminderung des Leberglykogens nicht von einer Vermehrung, sondern gleichfalls von einer Verminderung der Menge des Leberfettes begleitet. Dies spricht dafür, daß das Insulin nicht nur den Antagonismus zwischen Leberglykogen und -fettgehalt unterhält, sondern auch in der Regulierung der Leberfettmenge eine einschneidende Rolle spielt.

Unter Insulinwirkung kommt es gewöhnlich zu einem deutlichen Abfall des Blutfettgehaltes, eine mäßige Steigerung tritt nur ausnahmsweise auf.

Literatur.

- Abderhalden*: Lehrbuch der physiologischen Chemie, S. 195, 245. Berlin 1931. — *Barbour, A. D., J. L. Chaikoff, J. J. R. Macleod and M. D. Orr*: Amer. J. Physiol. **80**, 243 (1927). — *Best, C. H., H. H. Dale, J. P. Hoet and H. P. Marks*: Proc. roy. Soc. Lond. **100**, 55 (1926). — *Best, C. H.* u. Mitarbeiter: Trans. roy. Soc. Canada **25**, 93 (1931). — *Bissinger, E.* u. *E. J. Lesser*: Biochem. Z. **168**, 398 (1926). *Bissinger, E.* u. *E. J. Lesser* u. *K. Zipf*: Klin. Wschr. **1923** II, 2233. — *Cori, C. F.* and *G. T. Cori*: J. of biol. Chem. **76**, 755 (1927). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25**, 66 (1927). — Biochem. Z. **206**, 39 (1930). — *Junkersdorf, P.*: Pflügers Arch. **187**, 269 (1921). — *Lesser, E. J.*: Arch. f. exper. Path. **128**, Verh.-Ber. 24 (1928). — *Lesser, E. J.* u. *R. Ammon*: Biochem. Z. **202**, 294 (1928). — *Mottram, V. H.*: J. of Physiol. **36**, 22 (1907). — *Rosenfeld, J.*: Erg. Physiol. **1/2**. — *Sopp* u. *Selbach*: Pflügers Arch. **231**, 543 (1933).
-