

(Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag. [Vorstand:  
Prof. Dr. A. Biedl].)

## **Zur Frage der Glykogenfixation durch Insulin. (Blutzuckerstudien an nichtdiabetischen Menschen.)**

Von

**Dr. W. Raab,**

Assistent.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juni 1924.)

Die Fragestellung nach dem Wirkungsmechanismus des Insulins konzentriert sich analog dem Diabetesproblem im Wesentlichen auf die Hauptpunkte: a) Gesteigerter Zuckerverbrauch in den Geweben? — b) Vermindertes Zuckerangebot seitens der Glykogendepots und zuckerbildenden Materialien? — Die erstere der beiden Fragen kann als generell endgültig bejaht angesehen werden, wenn auch die Ansichten über den Verbrauchsweg (Verbrennung oder anoxybiotischer Abbau) noch weit auseinandergehen, doch reichen die positiven Ergebnisse in dieser Richtung nicht hin, um nicht gleichzeitig auch neben einer solchen gewissermaßen peripheren Funktionskomponente des Insulins eine zentrale (Blockierung der Zuckerneubildung bzw. erhöhte Glykogenfixation) im Bereiche der Wahrscheinlichkeit bestehen zu lassen. Eine ganze Reihe experimenteller Resultate muß in diesem Sinne gedeutet werden und es wäre nicht einzusehen, warum der Mechanismus eines den Kohlehydratstoffwechsel so souverän beherrschenden Hormons, wie es das Insulin ist, nur an der einen *oder* anderen Grenze angreifen und nicht gleichzeitig alle wesentlichen Faktoren der K.H.-Stoffwechselvorgänge beeinflussen sollte. Freilich wird die Berücksichtigung derartiger Interferenzmöglichkeiten die Erforschung des komplizierten Problemkomplexes erschweren, muß aber doch wohl letzten Endes zu einer Kompromißformel führen, welche sämtlichen Teilfunktionen des Pankreashormons Gerechtigkeit widerfahren läßt.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten den Zweck, Anhaltspunkte für die Lösung der noch offenen Frage nach einem etwaigen Angreifen des Insulins in der Leber und der Art seiner dort entfalteten Wirkung zu gewinnen.

Um ein Bild des Verhaltens der Leberkohlehydratdepots unter Insulinwirkung am lebenden Individuum zu erhalten, wurde die im folgenden angegebene *Versuchsanordnung* gewählt:

An einer Reihe nichtdiabetischer Patienten wurde zunächst eine Anzahl einfacher B.Z.-Kurven nach teils subcutaner, teils intravenöser Injektion mittelgroßer Insulindosen bestimmt. Die kritische Verwertbarkeit dieser Kurven allein im Interesse einer Beleuchtung des Insulinmechanismus ist natürlich eine minimale und so mußte gewissermaßen ein Testobjekt in die Versuche einbezogen werden, eine bekannte Größe, deren Beeinflussung durch die Insulinwirkung Rückschlüsse auf diese selbst gestattet, nämlich der Adrenalineffekt am Blutzuckerspiegel. Wodurch dieser bedingt ist, wissen wir: *Falta* und *Pristley* haben nachgewiesen, daß nach Unterbindung sämtlicher Lebergefäße der B.Z. trotz Adrenalinzufuhr bis auf 0,04 absinkt, *Frank* und *Isaac* fanden bei phosphorvergifteten, also in erster Linie an der Leber geschädigten Tieren ein Ausbleiben der Adrenalinhyperglykämie, *Michaud* vermißte bei gut funktionierenden Eckschen Fisteln jede Wirkung von Adrenalin auf den B.Z., *Pollak* zeigte nach größeren Adrenalin Dosen einen völligen Schwund des Leberglykogens, kurz, es unterliegt keinem Zweifel, daß die auf Adrenalininjektion folgende Blutzuckersteigerung ausschließlich auf eine Saccharifizierung und Mobilisierung des Leberglykogens zurückzuführen ist. Angriffspunkt und Wirkungsweise des Adrenalins sind uns also bekannt und es war unsere Absicht, zu prüfen, ob irgendeine prinzipielle Änderung des Adrenalineffektes durch Insulin zustande kommt, was nur dann möglich sein kann, wenn letzteres, dessen Wirkungsweise als unbekannt vorausgesetzt wurde, an demselben Punkt angreift wie jenes, d. h. in der Leber an deren Glykogendepots. Es wurde deshalb bei den einzelnen Individuen die mit großer Regelmäßigkeit und innerhalb kurzer Zeit gut überblickbar ablaufende Adrenalin-B.Z.-Standardkurve und sodann deren Modifikation durch Insulin in der Weise festgestellt, daß Adrenalin in verschiedenen Phasen der Insulinwirkung vom ersten Beginn bis zum Abklingen in Einzelversuchen injiziert und die darauf folgende B.Z.-Bewegung in kurzfristigen Entnahmen beobachtet wurde.

Sämtliche Versuche beziehen sich auf *Nichtdiabetiker*. Mit einer Ausnahme wurde englisches Insulin Welcome (W.) oder Brand (B.) benützt, sowie Adrenalin der Firma Heisler (Chrast). Die B.Z.-Zahlen, nach *Bang* (neuere Methode) eruiert, sind Mittelwerte aus je drei Parallelbestimmungen. Daß gegenüber den meisten Literaturangaben zum Teil ungewöhnlich hohe Ausgangswerte gefunden wurden, dürfte seinen Grund vielleicht in der außerordentlich kohlehydratreichen Landeskost haben. In der Mehrzahl der Fälle ging den Versuchen (wo nicht ausdrücklich anders angegeben) eine Nüchternzeit von 14–16 Stunden voraus. Alle Versuche wurden morgens zwischen 8 und  $1\frac{1}{2}$  10 Uhr begonnen.

#### a) Einfache Insulinkurven.

Es wurde zunächst eine Anzahl einfacher Insulin-B.Z.-Kurven nach subcutaner Injektion festgestellt, welche einige interessante Details ergaben, aber erst später ausführlicher besprochen werden sollen, da sie sich ihrer weitgehenden Variabilität wegen, welche der Hauptsache nach von den Resorptionsverhältnissen abhängt, für unsere Fragestellung als zu wenig aufschlußreich erwiesen.

Die B.Z.-Kurven nach intravenöser Insulininjektion dagegen zeichnen sich gegenüber jenen durch einen streng typischen Ablauf aus:

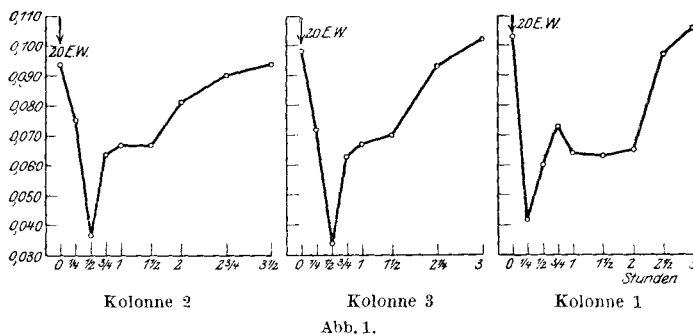
Sehr rascher Abfall innerhalb der ersten halben Stunde bis zum Tiefpunkt mit folgender verhältnismäßig rascher Rückkehr zur Norm (nach ca. 3 Stunden), welcher ein kürzeres oder längeres Plateau vorangeht.

Tabelle I (Insulin intravenös).

Fall Nr.	II	VIII	IX	VII	X
Kolonne Nr.	1	2	3	4	5
Stunden post inject.	20 E. W.	20 E. W.	20 E. W.	20 E. Nor-gine	20 E. W.
Grundwert	0,103	0,094	0,098	0,107	0,127
$\frac{1}{4}$	<b>0,042</b>	0,075	0,072	<b>0,073</b>	0,079
$\frac{1}{2}$	0,060	<b>0,037</b>	<b>0,034</b>	0,075	0,079
$\frac{3}{4}$	0,073	0,064	0,063	0,096	0,085
1	0,064	0,067	0,067	0,089	0,065
$1\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—
$1\frac{1}{2}$	0,063	0,067	0,070	0,107	<b>0,057</b>
$1\frac{3}{4}$	—	—	—	—	—
2	0,065	0,081	—	0,107	—
$2\frac{1}{4}$	—	—	0,093	—	0,057
$2\frac{1}{2}$	0,097	—	—	—	—
$2\frac{3}{4}$	—	0,090	—	—	—
3	0,106	—	0,102	—	—
$3\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—
$3\frac{1}{2}$	—	0,094	—	—	—
Abfall um:	0,061	0,057	0,064	0,034	0,070

(Die Tiefpunktwerte sind fett gedruckt.)

Die Kolonnen 1, 2, 3 (Tabelle I und Abb. 1) der Fälle II (Rudolf G. ♂ 28 J., Encephalitis postgripposa), VIII (Peter St. ♂ 33 J., mul-



tiple Sklerose) und IX (Anna P. ♀ 42 J., Asthma bronchiale) stimmen untereinander in hohem Grade überein, auch Nr. 4 (Fall VII Josef H. ♂ 21 J., Schädeltrauma) zeigt einen im Wesentlichen typischen Ablauf, wenn auch bezüglich Tiefe und Dauer etwas reduziert, was mit

Tabelle II. Adrenalinstandardwerte

Fall Nr.	III			II				VIII		
Kolonne Nr.	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Stunden post inj.	Adrenalin-Standard	15 W. s. c.	15 W. s. c.	Adrenalin-Standard	20 W. s. c.	25 W. s. c.	20 W. i. v.	Adrenalin-Standard	30 W. s. c.	20 W. i. v.
Grundw.	0,086*	0,120*	0,108	0,104*	0,138*	0,112	0,140*	0,121*	0,128	0,146*
1/4	—	—	—	0,159	0,208	—	0,129	0,182	—	0,161
1/2	0,194	0,222	0,098	0,186	0,214	0,069	0,079	0,199	0,106	0,146
3/4	—	—	—	0,182	0,184	—	0,066	0,171	—	0,118
1	0,171	0,186	0,073	0,162	—	0,061	—	0,154	0,101	—
1 1/4	—	—	—	—	0,072	—	0,083	—	—	0,093
1 1/2	0,128	0,140	0,078	0,104	—	0,058	—	0,126	0,087	—
1 3/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	0,103	0,096	0,074	—	0,085*	0,050*	0,090*	0,120	0,090*	0,107*
2 1/4	—	—	—	—	0,123	0,109	0,138	—	0,125	0,139
2 1/2	0,062	0,097	0,083*	—	0,123	0,097	0,142	0,110	0,129	0,177
2 3/4	—	—	—	—	0,111	0,084	0,122	—	0,114	0,173
3	0,052	0,096	0,153	—	—	0,070	—	0,117	0,076	—
3 1/4	—	—	—	—	0,079	—	—	—	—	0,159
3 1/2	0,082	0,089	0,130	—	—	0,072	0,115	—	0,088	—
3 3/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	0,096	0,099	—	—	0,062	—	—	0,077	0,155
4 1/4	—	—	—	—	0,079	—	—	—	—	—
4 1/2	—	0,077	0,080	—	—	—	0,108	—	0,070	—
4 3/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,107
5	—	0,075	0,068	—	—	—	—	—	—	—
5 1/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 1/2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,092
6 1/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 3/4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(Die mit \* bezeichneten Werte sind die Ausgangswerte für die jeweiligen höchsten B.Z.-Steigerung nach vorangegangener Adrenalininjektion.)

der Anwendung des uns sonst nicht geläufigen Präparates „Norgine“ in diesem einzigen Fall zusammenhängen mag. Wesentlich anders verhielt sich die Kurve des Falles X (Kolonne 5) (Franziska R. ♀ 22 J., Morbus Basedowii höheren Grades): Anfangs rascher Abfall, dann verzögert und Stehenbleiben auf dem erst nach 1 1/2 Stunden erreichten Tiefpunkt. Der Versuch mußte wegen hochgradigen „hypoglykämischen“ Schwächezustandes nach 2 1/4 stündiger Dauer abgebrochen werden. Was den atypischen Verlauf in diesem einen Fall betrifft, so kann an einen Zusammenhang mit der Hyperthyreose der Patientin gedacht werden, um so mehr, als Bodansky bei intravenöser Kombination von Insulin und Thyroxin ebenfalls eine Verlängerung der Hypoglykämie gefunden hat und daraus auf eine antagonistische Wirkung der beiden Hormone schließt.

und Insulin-Adrenalin-Kombinationen.

VII			IX						
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Adrenalin-Standard	12 B. s. c.	17 W. i. v.	Adrenalin-Standard	20 W. i. v.	20 W. i. v.	20 W. i. v.	20 W. i. v.	20 W. i. v.	20 W. i. v.
0,085*	0,128	0,098*	0,127*	0,096*	0,110	0,090	0,100	0,095	0,089
—	—	0,123	0,150	0,114	0,096*	—	—	—	—
0,139	0,128	0,127	0,182	0,098	0,041	0,046*	—	—	—
—	—	0,098	0,203	0,086	0,045	0,071	—	—	—
0,144	0,112	—	0,183	0,085	0,065	0,068	0,056*	—	—
—	—	0,070	—	—	0,072	0,068	0,078	—	—
0,115	0,112	—	—	—	—	0,082	0,085	—	—
—	—	—	—	—	—	—	0,076	0,074*	—
0,092	0,100	0,087*	—	—	—	—	0,068	0,086	—
—	—	0,121	—	—	—	—	—	0,142	—
0,089	—	0,172	—	—	—	—	—	0,127	0,070*
—	0,103	0,177	—	—	—	—	—	0,117	0,109
0,108	—	—	—	—	—	—	—	0,107	0,166
—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,169
0,102	0,104	—	—	—	—	—	—	—	0,173
—	—	0,120	—	—	—	—	—	—	0,124
0,105	0,110*	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,151	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	0,101	—	—	—	—	—	—	—
—	0,144	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,143	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,113	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,107	—	—	—	—	—	—	—	—
—	0,109	—	—	—	—	—	—	—	—

Adrenalininjektionen. Die fettgedruckten Werte entsprechen der jeweiligen

## b) Insulin plus Adrenalin.

Tabelle II zeigt nach Fällen gruppiert in Kolonnen die Werte, welche den einzelnen Standard-Adrenalincurven entsprechen und daneben die B.Z.-Bewegung bei Kombination von Adrenalin mit subcutaner und intravenöser Insulinwirkung.

Nach Feststellung der Adrenalin-Standardkurve jedes einzelnen Falles (je 0,001 g subcutan) wurde Adrenalin teils gleichzeitig mit der Insulinzufuhr, teils im weiteren Verlaufe der Insulinwirkung verabreicht.

Zu Beginn der Wirkung *subcutan* injizierten Insulins erscheint der Adrenalineffekt fast gar nicht beeinträchtigt, Dauer und Höhe des B.Z.-Anstieges gleichen der Standardkurve nahezu völlig (Tabelle III und Abb. 2, Kol. 10). Wird Adrenalin dagegen in Zeitdistanzen nach den

subcutanen Insulininjektionen verabreicht, in welchen (an den einfachen Insulinkurven geprüft) diese in voller Wirksamkeit zu stehen pflegen, so erweist sich der Adrenalin-B.Z.-Anstieg ausnahmslos als bedeutend abgeschwächt (Tabelle IV und Abb. 2), während des Abklingens der Insulinwirkung (nach 4 Stunden) in geringerem Grade (Tabelle IV).

Tabelle III. Adrenalin plus Insulin subcutan gleichzeitig.

Fall Nr.	Adrenalin-Standard		Adr. gleichzeitig mit subc. Insulin			Vgl. Tab. II Kolonnen Nr.
	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Insulin-Dosis	
III	$\frac{1}{2}$	0,108	$\frac{1}{2}$	0,102	15 E.W.	6, 7
II	$\frac{1}{2}$	0,082	$\frac{1}{2}$	0,076	20 E.W.	9, 10

Tabelle IV. Adrenalin während der subcutanen Insulinwirkung.

Fall Nr.	Adrenalin-Standard		Adr. während der subc. Insulinwirkung				Vgl. Tab. II Kolonnen Nr.
	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Stunden nach d. Ins.-Inj.	Insulin-Dosis	
VIII	$\frac{1}{2}$	0,078	$\frac{1}{2}$	0,039	2	30 E.W.	13, 14
II	$\frac{1}{2}$	0,082	$\frac{1}{4}$	0,059	2	25 E.W.	9, 11
II	$\frac{1}{2}$	0,082	$\frac{1}{4}$	0,038	2	20 E.W.	9, 10
III	$\frac{1}{2}$	0,108	$\frac{1}{2}$	0,070	$2\frac{1}{2}$	15 E.W.	6, 8
VII	1	0,059	$\frac{1}{2}$	0,041	4	12 E.W.	16, 17

Über eine etwaige Beeinflussung des weiteren Ablaufes der Subcutan-Insulinkurve durch das Adrenalin etwas auszusagen geht nicht

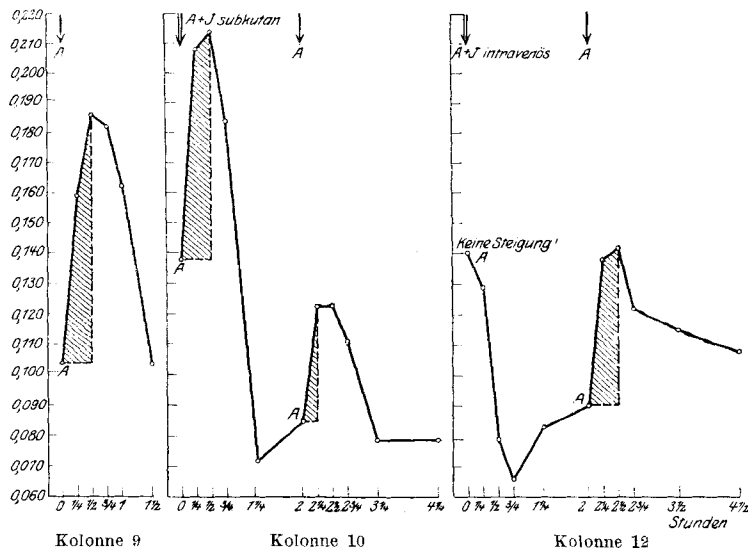


Abb. 2.

an, da sie zu variabel ist, um prinzipielle Schlüsse in dieser Beziehung zu gestatten.

Im weiteren wurden *intravenöse* Insulininjektionen mit Adrenalin kombiniert.

Bei 3 Patienten wurden je 2 Adrenalininjektionen verabreicht, die erste gleichzeitig mit Insulin Welcome intravenös, die zweite 2 Stunden nach Beginn des Versuches, also zu einer Zeit, da die Insulinkurve sich bereits wieder dem Ausgangswert zu nähern pflegt. In allen 3 Fällen ergab sich bei dem derart angestellten *Versuchsbeginn* eine hochgradige Abschwächung des durch Adrenalin bedingten B.Z.-Anstieges, sowohl hinsichtlich Höhe als Dauer, einmal sogar gänzliche Verhinderung (Tabelle V und Abb. 2).

Tabelle V. Adrenalin plus Insulin intravenös, gleichzeitig.

Fall Nr.	Adrenalin-Standard		Adr. gleichzeitig mit intrav. Insulin			Vgl. Tab. II Kolonnen Nr.
	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Insulin-Dosis	
II	1/2	0,082	0	0	20 E.W.	9, 12
VIII	1/2	0,078	1/4	0,015	20 E.W.	13, 15
VII	1	0,059	1/2	0,029	17 E.W.	16, 18

Anderseits wird der Insulinabfall durch das gleichzeitig injizierte Adrenalin verzögert, ohne aber dabei wesentlich an Tiefe einzubüßen (Tabelle VI).

Tabelle VI. Einfluß von Adrenalin auf die intravenöse Insulinwirkung.

Fall Nr.	Insulin-Standard (intravenös)		Ins. intrav. gleichzeitig mit Adrenalin		Insulin-Dosis	Vgl. Tab. II Kolonnen Nr.
	Dauer Std.	Tiefe des Abfalles	Dauer Std.	Tiefe des Abfalles		
II	1/4	0,061	3/4	0,074	je 20 E.W.	9, 12
VIII	1/2	0,057	1 1/4	0,053	je 20 E.W.	13, 15
VII	1/4	0,034 <sup>1)</sup>	1 1/4	0,028 <sup>2)</sup>	1) 20 E. Norgine 2) 17 E.W.	16, 18

Die zweite Adrenalinzufuhr erfolgte in der Phase des Wiederanstieges der Insulinkurve, allerdings bei Werten, welche durch die Verschleppung infolge der vorhergehenden Adrenalinisierung noch niedriger waren, als sie es zu dieser Zeit (Ende der zweiten Stunde) wohl sonst gewesen wären. Die Adrenalinwirkung erwies sich in diesem Stadium als nicht mehr sehr stark herabgesetzt (Abb. 2, Kol. 12), bei Fall VII sogar überschießend (Tabelle VII).

Der sowohl bei intravenöser als bei subcutaner Insulininjektion stets unmittelbar auf den Adrenalinanstieg folgende neuerliche Abfall vollzog sich in einem gegenüber der reinen Adrenalincurve fast niemals beschleunigten, zuweilen sogar beträchtlich langsameren Tempo.

Tabelle VII. Adrenalin während der intravenösen Insulinwirkung.

Fall Nr.	Adrenalin-Standard		Adr. während der intrav. Insulinwirkung				Vgl. Tab. II Kolonnen Nr.
	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Dauer Std.	Höhe des Anstieges	Stunden nach d. Ins.-Inj.	Insulin-Dosis	
II	1/2	0,082	1/2	0,052	2	20 E.W.	9, 12
VIII	1/2	0,078	1/2	0,070	2	20 E.W.	13, 15
VII	I	0,059	3/4	0,090	2	17 E.W.	16, 18

Um die Beeinflussung des Adrenalineffektes durch den Ablauf der ganzen Insulinwirkungszeit hindurch annähernd verfolgen zu können, wurde noch folgende Versuchsreihe angeschlossen: Beim Fall Nr. IX (Anna P. ♀ 42 J., Asthma bronchiale), wurde zuerst der Ablauf der intravenösen Insulinwirkung (Tabelle I Kolonne 3) festgestellt, der sich als vollkommen typisch erwies. Sodann wurde wie bei den anderen Versuchen eine reine Adrenalinkurve ( $\frac{1}{4}$  stündliche Entnahmen eine Stunde hindurch) bestimmt (Tabelle II Kolonne 19) dann am folgenden Tag dieselbe Menge Adrenalin (0,001 g) gleichzeitig mit intravenöser Injektion von 20 Einheiten W. verabreicht, ferner an je einem weiteren Tag je eine Adrenalininjektion in wachsenden Zeiträumen von je einer intravenösen Injektion von 20 E.W. entfernt, also in verschiedenen Phasen der Wirkung der gleichen Insulindosen. Die zeitlichen Abstände von der Insulinzufuhr wurden so gewählt, daß sie ungefähr jenen entsprachen, in welchen sich in der reinen Insulinkurve für die Kurvenform markante Werte ergeben hatten, demnach anfangs kleinere, später größere Distanzen (Tabelle II Kolonnen 20—25 und Tabelle VIII).

Tabelle VIII. Adrenalin in verschiedenen Phasen der intravenösen Insulinwirkung

Datum	Grundwert	Insulin-Dosis	Adren.-Dosis g	Zeit-Abstand Std.	Maximale B.Z.-Verschiebung	Von — bis	Innerhalb Stunden	Kolonnen-Nr.
14. V.	0,127	—	0,001	—	+ 0,076	0,127—0,203	3/4	19
15. V.	0,096	20 E.W.	0,001	0	+ 0,018	0,096—0,114	1/4	20
18. V.	0,110	20 E.W.	0,001	1/4	— 0,055	0,096—0,041	1/4	21
19. V.	0,090	20 E.W.	0,001	1/2	+ 0,025	0,046—0,071	1/4	22
22. V.	0,100	20 E.W.	0,001	1	+ 0,029	0,056—0,085	1/2	23
23. V.	0,095	20 E.W.	0,001	1 3/4	+ 0,068	0,074—0,142	1/2	24
24. V.	0,089	20 E.W.	0,001	2 1/2	+ 0,103	0,070—0,173	1	25

Die Kurven lassen deutlich erkennen (Abb. 3), wie mit der rasch zunehmenden Insulinwirkung die durch Adrenalin bedingte B.Z.-Steigerung rapid abnimmt, ja bereits nach  $\frac{1}{4}$  Stunde erfolgt auf die Adrenalininjektion hin überhaupt kein Anstieg mehr, sondern im Gegenteil ein steiler Abfall. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde tritt im Anschluß an die Adrenalinzufuhr wieder eine B.Z.-Steigerung auf, die allerdings



gewiß nicht allein auf Rechnung des injizierten Adrenalins zu stellen ist, da ja zu dieser Zeit ohnehin der Anstieg nach dem Insulintiefpunkt einsetzt; immerhin deutet die folgende leichte Senkung an, daß es sich bereits um eine etwas überstürzte Steigerung gehandelt hat. Für die folgende, 1 Stunde nach der Insulininjektion gesetzte Kurve gilt

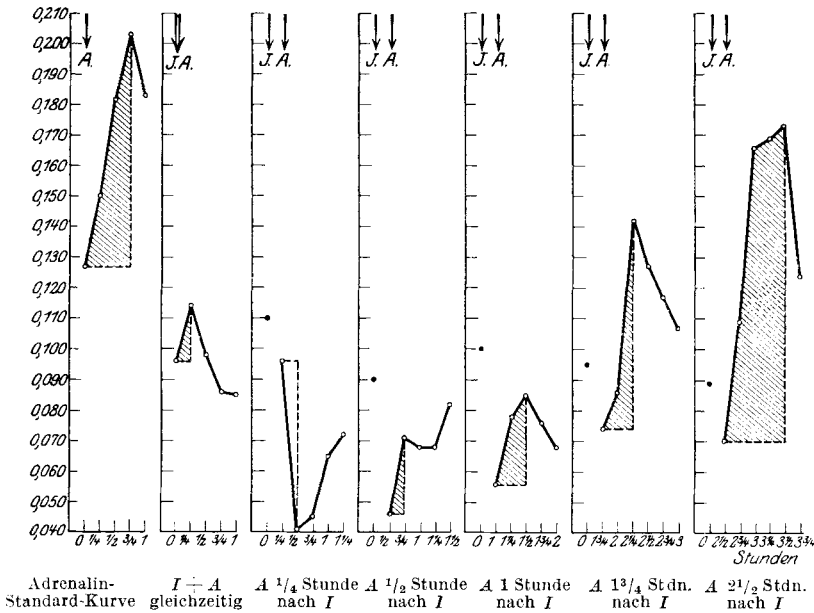


Abb. 3. Adrenalin-Insulin-Interferenzen nach Insulin intravenös.  
(Die Flächen bis zum max. Anstieg nach Adrenalin sind schraffiert. — Die isolierten Punkte geben die Grundwerte vor der Insulinzufuhr an.)

das Gleiche und erst später, wenn der B.Z. sich wieder der Norm genähert hat, kann die der Adrenalininjektion folgende Zacke im Wesentlichen als durch diese allein bedingt betrachtet werden (Kolonnen 24, 25, 1 3/4 und 2 1/2 Stunden nach Insulin). Gegen Ende der Insulinwirkung tritt der Adrenalineffekt nicht nur wieder voll in Erscheinung, sondern übertrifft sogar die Standardkurve an Höhe und Dauer.

### c) Ergebnisse und Schlußfolgerungen.

Eine kritische Durchsicht der im Obigen angeführten Daten führt zu folgenden Ergebnissen und Schlüssen.

1. Die B.Z.-Kurve nach intravenöser Insulininjektion läuft in typischer Form sehr rasch ab, ein Umstand, auf den besonders *Bodansky* und *Simpson* aufmerksam gemacht haben. Die Stereotypie der intravenösen Insulinwirkung (vgl. insbesondere Kolonnen 1, 2, 3 verschiedener Individuen!) gestattet eher eine Kritik ihres Verlaufes als

die subcutane, da vor allem der störende Resorptionsfaktor wegfällt. Der Kurvenablauf läßt schon von vornherein an irgendeine in der Leber gelegene Ursache der Hypoglykämie denken, weil es bei dem sonst so empfindlich reagierenden B.Z.-Regulationsmechanismus gerade des Menschen kaum denkbar wäre, daß allein ein Mehrverbrauch in der Peripherie zu so raschem und tiefem Abfall führen sollte, pflegt doch nach *Pollak* ein gesteigerter Zuckerkonsum in der Muskulatur den B.Z.-Spiegel durch überstürzte Nachlieferung normalerweise eher zu heben als zu senken. Um dieser Frage näherzutreten, wurden die oben geschilderten Adrenalin-Insulin-Versuche angestellt.

2. Gleichzeitige Injektion von Adrenalin und von Insulin subcutan brachte keinerlei merkliche Veränderungen des Adrenalin-B.Z.-Anstieges mit sich; wird dagegen Adrenalin gleichzeitig mit intravenöser Insulinzufuhr verabreicht, so zeigt es sich, daß der Adrenalineffekt nicht nur sehr stark herabgesetzt, sondern eventuell auch gänzlich aufgehoben wird. Der Widerspruch gegenüber den Befunden bei subcutaner Insulinwirkung ist ohne weiteres durch die langsamere Resorption des subcutan injizierten Insulins verständlich, es hinkt dem Adrenalin nach.

Tatsächlich erscheint im Stadium der voll ausgebildeten subcutanen Insulinwirkung die Adrenalinhyperglykämie bedeutend reduziert, ein Umstand, der sich ebenso im Verlauf des intravenösen Insulineffektes nachweisen ließ und entschieden darauf hinweist, daß das Insulin an der Wirkungsstätte des Adrenalins, d. h. in den K.H.-Depots der Leber eine diesem entgegengerichtete Tätigkeit entfalten muß. Adrenalin saccharifiziert Glykogen und befördert den daraus gebildeten Zucker in den Kreislauf; dies kann bloß durch eine Fixation des Glykogens „in einem schwer hydrolisierbaren Zustande“ (*Geelmuyden*) verhindert werden, eben infolge des Eingreifens von Insulin.

Immerhin könnte — theoretisch wenigstens — ein Einwand gegen diese Schlußfolgerung erhoben werden: Ist die Adrenalinzacke während der Insulinwirkung wirklich deshalb erniedrigt und verkleinert, weil weniger Zucker aus der Leber ins Blut gelangt, oder bleibt nicht vielmehr die tatsächliche Adrenalinwirkung unbeeinflusst und wird ausschließlich durch die gesteigerte Intensität des Verbrauches verdeckt? — Das wichtigste Moment, welches in den obigen Versuchen objektiv gegen letztere Vorstellung spricht, ist die Tatsache, daß die Rückkehr des durch Adrenalin gesteigerten B.Z. zum Ausgangswert resp. darunter unter der Insulinwirkung kaum jemals steiler, also relativ rascher erfolgte als ohne Insulin, in einzelnen Fällen sogar beträchtlich langsamer, d. h. das durch Adrenalin zu Beginn oder während der effektiven Insulinwirkung ins Blut geworfene Zuckerquantum wird diesem von den Geweben nicht rascher entzogen, als wenn kein Insulin gegeben

wurde. — Damit soll natürlich nicht die vielfach experimentell erhärtete Wahrscheinlichkeit eines gesteigerter Verbrauches in der Peripherie überhaupt geleugnet, sondern nur als wesentliche Ursache der verminderten Adrenalin-Manifestation in der B.Z.-Kurve abgelehnt werden.

3. Das wieder stärkere Hervortreten der Adrenalinhyperglykämie zu Ende der Insulinwirkung ließ es als zweckmäßig erscheinen, die Modifikationen des Adrenalineffektes und damit indirekt den Zustand des Leberglykogens in Einzelversuchen an ein und demselben Individuum durch eine ganze Reihe aufeinanderfolgender Phasen der intravenösen Insulinwirkung zu beobachten. Das Ergebnis war folgendes: Der Adrenalineffekt am B.Z. nimmt ungefähr parallel mit dem B.Z.-Spiegel (= mit dem Zunehmen der Insulinwirkungsintensität) ab, wird sogar sehr bald gegenüber dem Insulineffekt so schwach, daß an Stelle des gewöhnlichen Anstieges ein B.Z.-Abfall tritt und nimmt sodann etwas langsamer, ungefähr parallel mit dem B.Z.-Spiegel (= mit dem Abnehmen der Insulinwirkungsintensität) wieder zu, um endlich, ebenso wie das B.Z.-Niveau den Ausgangswert übersteigt, die Standard-Adrenalincurve zu übertreffen.

4. Die eben beschriebene Versuchsreihe sowie die Kolonnen 12, 15, 18 zeigen, daß das Abklingen der Insulinwirkung mit der rasch wieder zunehmenden Möglichkeit einhergeht, durch Adrenalin ebenso große, ja noch größere Zuckermengen aus der Leber ins Blut zu befördern, als dies vor der Insulinwirkung der Fall war: Die Leber-K.H.-Depots sind also anscheinend in demselben Maß, wenn nicht stärker gefüllt, als vor der Insulinwirkung. — Diese Tatsache läßt sich mit der speziell von *Laufberger* vertretenen Annahme einer durch Insulin bedingten Kohlehydratneubuildungsblockade mit Aufzehrung des Großteiles der vorhandenen K.H.-Vorräte während der Insulinwirkung nicht leicht in Einklang bringen, man müßte denn annehmen, daß sich die ihres Glykogenvorrates zur Zeit des Insulinmaximaleffektes ganz oder größtenteils entblößte Leber während des Abklingens der Insulinwirkung (innerhalb ca.  $2\frac{1}{2}$  Stunden) wieder bis zu normalen, ja übernormalen Mengen mit neugebildetem Glykogen anfüllt, was ebensowenig wahrscheinlich ist wie der Verbrauch der Depots innerhalb einer  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde. Uns scheint die Beobachtung eher mit unserer Annahme einer in der Leber Glykogen fixierenden und -sparenden Wirksamkeit des Insulins vereinbar, welche nach einer gewissen Zeit wieder nachläßt. Bezüglich der von *Laufberger* bei insulinisierten Ratten gefundenen niedrigen Leberglykogenwerte s. unten.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß, daß durch Insulin die Glykogendepots der Leber fixiert und den durch das Adrenalin repräsentierten Mobilisierungskräften vorübergehend entzogen werden.

#### d) Diskussion.

Den einseitig auf Steigerung der Verbrennungsprozesse gerichteten Erklärungsversuchen hat schon vor einem Jahr *Biedl* die Annahme entgegengestellt, daß das Insulin auch einen hemmenden Einfluß in Bezug auf Glykogenverzuckerung und Neubildung von Zucker aus anderen Materialien ausüben dürfte. Der Verbrauch des vorhandenen Zuckers bei fehlender oder verminderter Nachlieferung würde demnach zu den bekannten Erscheinungen des sogenannten „hypoglykämischen Insultes“ führen.

*Laufberger* hat auf der Basis ähnlicher Vorstellungen eine Insulintheorie ohne Anerkennung des gesteigerten extrahepatalen Zuckerkonsums als reine Kohlehydratbildungsblockade aufgestellt, in erster Linie gestützt auf eine geistreiche Berechnung, welche folgendes besagt: Der Zeitpunkt des Auftretens der typischen „hypoglykämischen“ Erscheinungen (Konvulsionen usw.) nach Insulinapplikation (ob subcutan oder intravenös wird nicht erwähnt) stimmt ungefähr mit jenem überein, in welchem die gesamten K.H.-Vorräte des Organismus aufgezehrt sein müssen unter Voraussetzung eines normalen Verbrauchstempos und Fehlens der K.H.-Neubildung. Gegen diese Auffassung hat *Staub* den Einwand erhoben, daß sie sich (abgesehen von den zahlreichen für einen Zuckermehrverbrauch sprechenden Ergebnissen anderer Autoren) nicht mit der besonders von *Bodansky* und *Simpson* festgestellten Tatsache des rapiden B.Z.-Sturzes nach intravenöser Insulininjektion vereinbaren läßt, welcher, selbst in gesteigerter Intensität ablaufende Abbauprozesse angenommen, nicht durch einen Verbrauch der gesamten Leberglykogenvorräte bei ungehinderter Ausschüttung ins Blut erklärt werden kann. Unsere eigenen Beobachtungen nach intravenöser Insulinzufuhr ergaben ebenfalls einen rapiden B.Z.-Sturz, und auch die eigene Feststellung schon im ersten Beginn intravenöser Insulinwirkung höchstgradig herabgesetzter, gegen Ende aber wieder normaler oder eventuell erhöhter Adrenalinhyperglykämie sprechen kaum für eine Kohlehydratbildungshemmung als Hauptfaktor des Insulinmechanismus.

Obwohl also *Laufbergers* Bildungsblockadetheorie nicht als ausreichend anzusehen ist, muß doch den Vorgängen in der Leber, besonders im Sinne einer Änderung der Glykogensaccharifizierungs- und Zuckermobilisierungs-Prozesse durch Insulin Beachtung geschenkt werden.

*Cori, Goltz, Pucher* und *Bowen* kamen bei Kaninchenversuchen mit vergleichenden Analysen des Blutes aus Lebervene, Femoralarterie und Femoralvene zu dem Resultat nicht nur gesteigerten Zuckerverbrauchs in den Muskeln, sondern auch verringerter Zuckerabgabe aus der Leber unter Insulin. *Bickel* und *Collazo* fanden bei avitaminösen Tauben (welche ein stark herabgesetztes Glykogenspeichervermögen und Hyperglykämie zeigen) unter Insulinwirkung nach subcutaner Zufuhr eine hochgradige Glykogenspeicherung sowohl in der Leber als auch in der Muskulatur mit dem Maximum ungefähr in der 6. Stunde und schließen daraus auf eine glykogenstapelnde Wirkung des Insulins. *Bissinger, Lesser* und *Zipf* fanden Zunahme des Gesamtglykogengehaltes bei Mäusen unter Insulin. Auch nach *Collazo, Händel* und *Rubino* ist der Glykogengehalt in Leber und Muskulatur nach Insulin erhöht. Den Widerspruch gegenüber gegenteiligen Befunden von *Dudley* und *Marrian* und *Staub* suchen die Autoren daraus zu erklären, daß die Untersuchungen der letzteren erst nach dem Auftreten von hypoglykämischen Krämpfen angestellt wurden, welche nach ihrer Meinung eine Glykogenausschüttung herbeiführen. Dies gilt auch für *Laufbergers* Befunde von niedrigen

Leberglykogenwerten bei Ratten nach dem Eintreten des hypoglykämischen Anfalles.

*Bornstein* stellte bei künstlicher Durchblutung von Hundelebern unter Insulinzusatz keine verminderte Zuckerabgabe fest, dagegen wurde die zuckermobilisierende Adrenalinwirkung durch Insulin deutlich gehemmt. Letzteres Verhalten beobachteten am lebenden Tier auch *Burn*, *Banting*, *Best*, *Collip*, *Macleod* und *Noble*, welche eine gegenüber der Norm stark abgeschwächte Adrenalinhyperglykämie während der Einwirkung von Insulin feststellten. *Eadie* und *Macleod* geben zahlenmäßig an, daß sich bei einem Verhältnis verschiedener Insulindosen von 0,5:1:2, die Effekte untereinander gleicher Adrenalinmengen am B.Z. verhalten wie 209:53:19. Auch *Zuelzer* ist es seinerzeit gelungen, beim Kaninchen das Auftreten von Adrenalinglykosurie durch Injektion von Pankreasextrakt zu verhindern, was von *Biedl* und *Offer*, *Forschbach* u. a. bestätigt wurde.

Was den *Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin* betrifft, fehlt es nicht an Stimmen, welche sich in diesem Sinne aussprechen: *Geelmuyden* sieht die Funktion des Insulins zum Teil in der Fixation von Glykogen in einem schwer hydrolierbaren Zustand, direkt der Adrenalinwirkung entgegengesetzt, *Noorden* und *Isaac*, auch *Grafe* stehen auf einem ähnlichen Standpunkt. Wenn andererseits *Brugsch* erklärt: „Es ist nicht möglich, durch gleichzeitige Einspritzung von Insulin und Adrenalin beide gegeneinander zu neutralisieren, was allein schon dafür spricht, daß man es nicht mit neutralisierenden Antagonisten zu tun hat“, so wären dem die obengenannten amerikanischen und die eigenen Ergebnisse entgegenzuhalten. Vielleicht beruht die Ansicht von *Brugsch* auf dem auch von uns beobachteten Umstand, daß gleichzeitige subcutane Injektion von Insulin und Adrenalin die Wirkung des letzteren fast ganz unbeeinträchtigt läßt, da das Insulin langsamer resorbiert wird. Steigernden Einfluß von Nebennierenexstirpation auf die Intensität der Insulinwirkung fanden *Sundberg* und *Widmark* sowie *Lewis*, während *Stewart* und *Rogoff* keine wesentliche Änderung des Insulineffektes feststellen konnten.

Ein indirektes Argument für die Beteiligung der Leber im Insulinmechanismus brachten die eigentlich in anderer Richtung angelegten Untersuchungen von *Frank*, *Nothmann* und *Wagner*. Die Autoren wiesen durch vergleichende B.Z.-Untersuchungen im Blut der A. und V. femoralis nach intraarterieller Insulinzufuhr ein beträchtliches Zuckerdefizit im Venenblut und somit gesteigerten Zuckerverbrauch in der Peripherie nach (vgl. auch *Cori* und Mitarbeiter, *Wertheimer*). Hierbei zeigte sich aber, daß die B.Z.-Differenz, welche in der ersten Stunde ihr Maximum erreichte, alsbald wieder verschwand und gerade in der Zeit der tiefsten B.Z.-Lage längere Zeit hindurch nicht nachzuweisen war, um erst in der zweiten und dritten Stunde vorübergehend wieder aufzutreten, woraus hervorgeht, daß außer dem verhältnismäßig kurz anhaltenden Mehrverbrauch in den Geweben noch anderswo, also wohl in der Leber, ein wesentlicher Faktor der Insulinwirkung zu suchen sein muß.

Es ist nun noch nötig, sich mit jenen Ergebnissen anderer Autoren auseinanderzusetzen, welche zu den unseren entgegengesetzten Schlüssen geführt haben.

Die Leberdurchspülungen von *Bissinger*, *Lesser* und *Zipf* sowie *Noble* und *Macleod*, welche an Fröschen bzw. Schildkröten vorgenommen wurden und keine Verminderung der Zuckerabgabe aus der Leber bei Insulinzusatz, auch keine Behinderung der Adrenalinwirkung ergeben haben, können nicht allgemeine Gültigkeit beanspruchen, da das Verhalten von Kaltblütern gegenüber Insulin nach *Macleods* eigener Aussage ein prinzipiell anderes ist als das von Warm-

blütern. Angaben von *Babkin* über Glykogenschwund in der Leber nach Insulin, welcher übrigens nur bei einem Teil der untersuchten Tiere gefunden wurde, sind nach *Lesser* zu unpräzise, um irgendwelche Schlußfolgerungen zuzulassen.

Vor allem handelt es sich darum, die eigenen Ergebnisse mit den berühmten und immer wieder von den Gegnern jeder Insulin-Leber-Theorie ins Feld geführten Untersuchungen von *Mann* und *Magath* soweit als möglich in Einklang zu bringen. Das nur sehr langsame Absinken des Blutzuckers bis zu tief hypoglykämischen Werten einerseits, der typische Ablauf der Insulinwirkung andererseits bei entlebten Tieren scheinen tatsächlich eine wesentliche Beteiligung der Leber am Insulinmechanismus auszuschließen und stehen demnach in unüberbrückbarem Gegensatz zu den aus den eigenen Versuchen gezogenen Schlüssen, wenn nicht eine durch eine Anzahl insulinexperimenteller Arbeiten gestützte Hilfshypothese herangezogen wird: Die Annahme einer allgemeinen Glykogenfixation im Organismus unter Insulin, also nicht nur in der Leber, sondern auch in den peripheren Geweben, insbesondere den Muskeln. — Die einfach entlebten Tiere verbrauchen allmählich ihr Muskelglykogen unter langsam steigender Beanspruchung des Blutzuckers, der dabei allmählich absinkt. Wird den entlebten Tieren aber Insulin zugeführt und dadurch das Muskelglykogen in höherem oder geringerem Grade dem Verbrauch entzogen, so sind die Gewebe gezwungen, ihren (überdies gesteigerten) Zuckerbedarf zum größten Teil aus dem Blut allein zu decken, wahrscheinlich auf dem gewöhnlichen Umweg über polymerisierte Zwischenstufen, von denen dann vielleicht ebenfalls ein Teil fixiert bleibt. Da aber das Blut keinen Nachschub aus der Leber erhält, muß ein rascher B.Z.-Abfall eintreten, welcher der typischen B.Z.-Kurve entspricht. Unter Voraussetzung der auch auf das Muskelglykogen erstreckten Fixationswirkung des Insulins sprechen die Untersuchungen von *Mann* und *Magath* eher für als gegen eine Beteiligung der Leber. Die Insulinwirkung am Normaltier unterscheidet sich von der am entlebten Tier prinzipiell überhaupt nicht, beim ersteren ist die Leber funktionell beim letzteren operativ ausgeschaltet, die Verhältnisse in der Peripherie liegen bei beiden gleich. — Auch *Rosenfeld* teilt diese Auffassung und sagt: „Der Unterschied in der B.Z.-Kurve beim leberlosen Tiere ohne und nach Insulin ist durch Hinzutreten oder Ausschaltung des zweiten großen Glykogenapparates, der Muskeln, erklärt.“

Als Argumente für eine periphere Glykogenfixation lassen sich auch die Versuche am Säugetierherzen von *Hepburn* und *Latchford* anführen. Die Autoren fanden bei Durchspülung mit Glucose-Ringer unter Insulinzusatz wohl ein Glucosedefizit in der ausströmenden Flüssigkeit, aber keine Änderung des Glykogengehaltes im Herzmuskel. *Bissinger*, *Lesser* und *Zipf* konstatierten bei ihren an Mäusen ausgeführten sinn-

reichen Versuchen unter Insulinwirkung ein rasches Verschwinden des Zuckers aus dem Gesamtorganismus, aber *kein* Absinken des Gesamtglykogengehaltes. *Bickel* und *Collazo* wiesen bei avitaminösen Tauben eine starke Glykogenspeicherung durch Insulin außer in der Leber auch in der Muskulatur nach. — Wenn demgegenüber *Dudley* und *Marrian* im Zustande der „hypoglykämischen“ Konvulsionen einen Glykogenschwund in der Muskulatur feststellten, so dürfte dies wohl auf einen hochgradig gesteigerten Glykogenverbrauch (trotz der Insulinwirkung) infolge der Krämpfe zurückzuführen sein, mögen diese auch nur kurze Zeit angedauert haben.

### e) Einfache Insulinkurven nach subcutaner Injektion.

Tabelle IX. Insulinwirkung nach subcutaner Injektion.

Fall Nr.	I			II		III	IV	V	VI	VII	
Kolonnen Nr.	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Stunden post inject.	12 E.B.	10 E.B.	20 E.B.	25 E.W.	25 E.W.	15 E.W.	20 E.B.	10 E.B.	15 E.B.	12 E.B.	12 E.B.
Grundwert	0,104	0,119	0,119	0,111	0,115	0,155	0,087	0,108	0,176	0,219	0,136
1/2	0,086	—	—	0,067	0,070	0,158	0,067	—	0,151	0,108	0,115
1	0,071	0,100	0,081	0,091	0,052	0,150	0,067	0,102	0,151	0,115	0,127
1 1/2	0,067	—	0,055	0,077	0,063	0,135	0,068	0,116	0,158	0,098	0,107
2	0,069	0,076	0,050	0,077	0,071	0,143	0,061	—	0,135	0,112	0,078
2 1/2	0,067	—	0,053	0,067	0,062	0,121	0,058	0,095	0,131	0,105	—
3	0,068	0,090	0,040	0,057	0,064	0,115	0,047	—	0,119	0,111	0,078
3 1/2	0,065	0,099	0,043	0,066	0,061	0,119	0,035	0,083	0,115	0,111	—
4	0,042	0,103	0,065	0,065	0,069	0,120	0,046	—	0,120	0,106	0,081
4 1/2	0,052	—	—	0,063	0,066	0,134	0,046	0,101	0,117	0,124	—
5	0,054	0,102	—	0,060	0,070	—	0,050	—	—	0,134	0,081
5 1/2	0,062 <sup>1)</sup>	—	0,117	—	—	—	—	0,100	—	0,131	—
6	0,092	0,104	—	—	—	—	—	—	—	0,196	0,080
6 1/2	—	—	—	—	—	—	—	0,110	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 1/2	—	—	—	—	—	—	—	0,128	—	—	—
Abfall um:	0,062	0,043	0,079	0,054	0,063	0,040	0,052	0,025	0,061	0,121	0,058

<sup>1)</sup> 4 Stück Würfelzucker.

Fall I. Božena K. ♀ 36 J., Multiple Sklerose.

ad Kolonne 26: Bei diesem wie bei einigen anderen Versuchen wurde das Insulin aus einer übrigens bald überwundenen Scheu vor etwaigen „hypoglykämischen“ Schädigungen nicht im nüchternen Zustand, sondern nach dem Frühstück (hier 1 1/2 Stunden nach 2 Semmeln und einer Schale schwachgezuckerten Kaffees) gegeben, zu einer Zeit, da die alimentäre B.Z.-Steigerung bereits abgeklungen zu sein pflegt.

ad Kolonne 27: Nüchtern seit 14 Stunden.

ad Kolonne 28: 1 Stunde nach einer Semmel und einer Schale Kaffee.

Fall II. Rudolf G. ♂ 28 J. Encephalitis postgripposa.

ad Kolonne 29: Tiefpunkt nach 3 Stunden, doch geht eine Senkungszacke voraus.

ad Kolonne 30: Außergewöhnlich rascher Abfall (siehe auch weiter unten).

*Fall III.* Miroslav B. ♂ 17 J. Glomerulonephritis jüngeren Datums, noch ohne Blutdruckerhöhung.

ad Kolonne 31: Der hohe Grundwert von 0,155 dürfte auf die besonders kohlehydratreiche Ernährung des Patienten (salzfreie Nephritikerdiät) zurückzuführen sein. Die Kurve zeigt ihrer Form nach nichts Ungewöhnliches, ist jedoch als ganze in ein höheres Niveau verlegt. (Reichliche Zuckerüberschüsse!?)

*Fall IV.* Anna K. ♀ 66 J. Hyperthyreose mittleren Grades.

ad Kolonne 32: 1 Stunde nach 1 Semmel und einer Schale Kaffee. Der Grundwert ist relativ niedrig. — Anscheinend etwas protrahierte Insulinwirkung.

*Fall V.* Márenka P. ♀ 24 J. Hypothyreose (sporadischer Kretinismus leichteren Grades).

ad Kolonne 33: 2½ Stunden nach 2 Semmeln und einer Schale Kaffee. Die Kurve zeigt keine Besonderheiten, abgesehen von einem mäßigen Anstieg über den Grundwert nach 1½ Stunden. Hyperglykämie nach abgelaufener Insulinwirkung wie in diesem Fall wird häufig beobachtet.

*Fall VI.* Václav N. ♂ 42 J. Nephritis chronica mit Hochdruck um 200 mm Hg.

ad Kolonne 34: Auch hier ein sehr hoher Nüchternwert (0,176) bei besonders kohlehydratreicher Diät, also wohl nur zum Teil auf die bei Hochdruck angenommene Hyperadrenalinämie (*Schur* und *Wiesel* u. a., in letzter Zeit *Hétenyi*) zurückzuführen. Ähnlichkeit mit der Kurve des anderen kohlehydratüberladenen Nephritikers (*Fall III*) (Aufwärtsverlagerung).

*Fall VII.* Josef H. ♂ 21 J. Schädeltrauma (Fraktur des linken Os parietale durch Metallboxer) vor ca. ½ Jahr. Großer operativer Knochendefekt. Hemiplegie. Pat. leidet an sehr häufigen und intensiven Kopfschmerzen; zeitweise rindenepileptische Anfälle.

Dieser Fall zeigte gewisse *Eigentümlichkeiten*, welche etwas näher besprochen werden sollen. Vor allem war sein B.Z.-Spiegel ein außerordentlich labiler, zwischen exzessiv hohen und ziemlich niedrigen Werten schwankender (0,221—0,079), ohne daß es dabei jemals zur Zuckerausscheidung durch den Harn gekommen wäre.

20. I. 0,219 (morgens, 2 Stunden nach 2 Semmeln und 1 Schale Kaffee).

22. I. 0,089 (morgens, 2 Stunden nach 2 Semmeln und 1 Schale Kaffee).

25. I. 0,221 (abends, 3 Stunden nach dem Abendessen).

28. I. 0,082 (2½ Stunden nach dem Frühstück wie oben).

3. II. 0,125 (mittags, 2½ Stunden nach 1 Semmel mit Wurst).

20. II. 0,079 (morgens, nüchtern).

23. II. 0,085 (4 Stunden nach dem Frühstück wie oben).

10. III. 0,148 (morgens, nüchtern).

15. III. 0,109 (morgens, nüchtern).

21. III. 0,128 (morgens, nüchtern).

6. V. 0,098 (morgens, nüchtern).

Daß die hohen Werte nicht alimentär bedingt waren, geht schon daraus hervor, daß an anderen Tagen unter den gleichen Umständen das B.Z.-Niveau bedeutend niedriger stand. Überdies wurde eine alimentäre Belastungskurve bestimmt: 100 g Dextrose auf nüchternen Magen ergaben in ½ Stunde einen Anstieg von 0,148 auf 0,183 und



nach im ganzen 2 Stunden Rückkehr auf 0,149, also nicht etwa eine Verschleppung der alimentären Hyperglykämie, wie sie u. a. *Rosenberg* beim Diabetes mellitus als charakteristisch beschrieben hat. Auch die individuelle Reaktion des Pat. auf Adrenalin wurde geprüft. Sie ergab keinen abnormen Ablauf der B.Z.-Bewegung, einen höchstens etwas verzögerten, mittelhohen Anstieg (von 0,085 auf 0,144 innerhalb 1 Stunde). Die B.Z.-Kurve nach Injektion von Pilocarpin (0,02 g subcutan), welches nach *Platz* blutzuckersteigernd wirken soll, zeigte nur eine leichte Niveauehebung (Tabelle X). Es lag demnach offenbar keine von vornherein gesteigerte Empfindlichkeit der den K.H.-Stoffwechsel regulierenden Faktoren gegen periphere nervöse Reize von seiten des sympathischen und parasymphatischen Systems vor.

Tabelle X. Pilocarpinwirkung (0,02 g).

Stunden post inject.	Fall Nr. VII.			
	B. Z.	Trockensub- stanz in %	B. Z. berechnet auf Trocken- substanz	Anmerkung
Grundwert	0,109	21,4	0,109	} Enorme Transspirat. u. Salivation
$\frac{1}{2}$	0,109	21,8	0,107	
1	0,124	22,2	0,120	
$1\frac{1}{2}$	0,115	21,7	0,114	
2	0,118	21,5	0,118	
$2\frac{1}{2}$	0,117	21,6	0,116	
3	0,121	21,5	0,121	
$3\frac{1}{2}$	0,116	21,5	0,116	

Mit Rücksicht auf das Schädeltrauma und die häufigen, in ihrer Intensität schwankenden cerebralen Reizerscheinungen ist es das Nächstliegende, die Abnormitäten des B.Z.-Niveaus in diesem Falle, besonders die höchsten Werte, als in die Gruppe jener vorübergehenden Hyperglykämien gehörig zu betrachten, die bei cerebralen Affektionen der verschiedensten Art oft beobachtet werden und vermutlich wie die *piqûre* auf dem Wege einer zentralen Sympathicusreizung und konsekutiven Hyperadrenalinämie zustande kommen, also auf Grund einer erhöhten Zuckerausschüttung aus der Leber.

Der Ablauf der Insulinwirkung wurde einmal von einem besonders hohen Grundwert (Kolonne 35), ein andermal von einem mittelhohen Grundwert (Kolonne 36) ausgehend beobachtet.

ad Kolonne 35: Trotz der relativ kleinen Dosis von 12 E.B. ein ganz außergewöhnlich steiler Abfall, wie wir ihn bei Subcutaninjektionen auch weit größerer Dosen sonst nie gesehen haben. Der Tiefpunkt war bereits nach der abnorm kurzen Zeit von  $\frac{1}{2}$  Stunde nahezu erreicht (0,108), es folgte nach einer weiteren Stunde bloß noch eine leichte Senkung bis 0,098 nach. Nach im ganzen  $5\frac{1}{2}$  Stunden kehrte

der B.Z.-Wert aus bis dahin verhältnismäßig konstant tiefer Lage plötzlich auf den hohen Wert von 0,196 zurück.

ad Kolonne 36: Der Grundwert lag diesmal bedeutend tiefer (0,136), der Tiefpunkt (0,078) wurde erst nach 2 Stunden erreicht, so dann blieb der B.Z. bis zur 6. Stunde fast horizontal in dieser Höhe stehen.

Der auffallende Kontrast zwischen der letzteren, nicht außerhalb der gewöhnlichen Variationsgrenzen ablaufenden Kurve und der ersten, welche *ceteris paribus* unter einer nach obiger Voraussetzung lebhaftesten Zuckerausschüttungstendenz der Leber festgestellt wurde, läßt sich unter Zugrundelegung unserer Insulin-Glykogenfixations-Auffassung etwa folgendermaßen erklären: Man kann nach den Untersuchungen von *Mac Cormick*, *Macleod*, *Noble* und *O'Brien*, welche bei durch Hungern oder Arbeit glykogenarm gemachten Tieren eine gesteigerte Insulinwirkung gefunden haben, annehmen, daß unter gleichen Insulindosen desto weniger Zucker die Leber verlassen kann, je geringer die vorhandenen Glykogenvorräte sind und umgekehrt. In unserem Fall dürfte am Tage der ersten Kurve (Grundwert 0,219) die Leber infolge der fortwährenden Zuckerausschüttung so glykogenarm gewesen sein, daß schon die innerhalb der ersten  $\frac{1}{2}$  Stunde resorbierte und zur Wirkung gelangte kleine Insulinmenge genügte, um die fast erschöpften Leberglykogenreste den unbeeinflußt andauernden cerebralen Ausschüttungsreizen zum Großteil zu entziehen und so einen zwar raschen Abfall des B.Z. zu veranlassen, der aber zu keinen tiefen hypoglykämischen Werten (Tiefpunkt 0,098!) deshalb gelangte, weil die ständig erhöhte Mobilisierungswirkung das Niveau von 0,098—0,134 trotz Insulin aufrecht zu erhalten imstande war. Am Ende der Insulinwirksamkeit konnte die abnorme Mobilisierungstendenz wieder deutlich in Erscheinung treten: Sprung auf 0,196. — (Es muß selbstverständlich zugegeben werden, daß der Fall an sich nicht als direkt verwertbares Argument für unsere Ansicht vom Insulinmechanismus betrachtet werden kann, da er sich auch in den Rahmen anderer Insulintheorien einfügen ließe, doch scheint uns unser Erklärungsversuch auf der Basis der oben entwickelten Vorstellungen als der nächstliegende!)

In der von dem niedrigeren Werte 0,136 ausgehenden Kurve, also zu einer Zeit vermutlich *annähernd normaler Glykogenfüllung* der Leber, war der *B.Z.-Abfall nicht beschleunigt* und auch der Tiefpunkt lag beträchtlich unter dem der ersten Kurve.

Das Bemerkenswerteste an dem Falle liegt u. E. in der hochgradigen Labilität des B.Z.-Spiegels im offenbaren Zusammenhang mit einem verhältnismäßig alten Schädeltrauma, welche es nicht ohne Interesse erscheinen läßt, die diesbezüglichen Verhältnisse auch an anderen Fällen ähnlicher Art zu verfolgen.

Im Sinne einer Beeinflussung der Insulinkurve durch Glykogenarmut nach *Mac Cormick* usw. scheint auch der Fall II zu sprechen, der eigens deshalb gewählt wurde, weil die andauernden sehr hochgradigen Tremores eine starke Reduktion seiner Glykogenvorräte vermuten ließen. Wie erwartet, zeigte sich denn auch in Kolonne 30 ein ungewöhnlich rascher Abfall. Die Kolonne 29 erreichte zwar ihren Tiefpunkt erst nach 3 Stunden, doch war schon nach einer  $\frac{1}{2}$  Stunde ein rascher Abfall von 0,111—0,67 eingetreten. Die Ursache für ein darauffolgendes vorübergehend leichtes Ansteigen entzieht sich der Beurteilung.

Schließlich sei nochmals auf die hochgelegenen nach 3 bzw.  $3\frac{1}{2}$  Stunden erreichten Tiefpunkte (je 0,115) der beiden K.H. überladenen Fälle III und VI (Kolonnen 31 und 34) als Beispiele des Typus mit hohen B.Z.-Werten infolge K.H.-Überfüllung der Leber hingewiesen.

Im allgemeinen wird der B.Z.-Tiefpunkt nach subcutaner Injektion mittelgroßer Dosen der englischen Präparate nach 2—4 Stunden erreicht, die Rückkehr zur Norm erfolgt nach ca. 6 Stunden. Auch *Falta* gibt den Tiefpunkt für die 2.—3., den Wiederanstieg für die 6. Stunde an. Der Ablauf ist aber keineswegs so typisch wie nach intravenöser Injektion und zeigt ziemlich weitgehende Variationen, was Tiefe des Abfalles, Zeitdauer bis zur Erreichung des Tiefpunktes und Rückkehr zur Norm betrifft, wiewohl letztere in unseren Versuchen allerdings mit Rücksicht auf die mitunter sehr unangenehmen sogenannten „hypoglykämischen“ Sensationen der Patienten in mehreren Fällen nicht abgewartet werden konnte. Diese Variabilität bezieht sich nicht nur auf individuelle Reaktionsverschiedenheiten, sondern auch bei ein und demselben Individuum können nach gleichen Dosen gleicher Präparate recht verschiedene Kurven erscheinen (Kolonnen 29, 30). Die Ursache so bedeutender Differenzen ist gerade bei der subcutanen Applikationsweise des Insulins zweifellos zum großen Teil in den unkontrollierbaren Variationen der Resorptionsverhältnisse zu suchen. Außerdem spielt wohl auch der jeweilige Glykogen- bzw. Zuckergehalt der einzelnen Organe eine Rolle, ferner wechselnde nervöse Einflüsse (Fall VII Kolonnen 35 und 36), Körperbewegungen (Fall II, hochgradige dauernde Tremores, Kolonnen 29 und 30), ja selbst intestinale Vorgänge (*Oehme* und *Wimmers*). Diese Vielfalt maßgebender und aus dem B.Z.-Bild allein voneinander kaum isolierbarer Faktoren läßt die einfache Insulinkurve und besonders die nach subcutaner Injektion nur in sehr beschränktem Maße als geeignetes Objekt für eine kritische Verwertung ihrer reinen und experimentell modifizierten Form erscheinen und hat auch schon zu manchen in der Literatur niedergelegten irrigen Schlüssen Anlaß gegeben.

### Zusammenfassung.

1. Die B.Z.-Kurve nach subcutaner Insulininjektion hängt in ihrem Ablauf stark von der Resorption des Insulins ab. Die Insulinwirkung wird zwar dadurch auf längere Dauer erstreckt, büßt aber an Klarheit des Verlaufstypus ein und ist deshalb für experimentelle Zwecke im allgemeinen weniger geeignet als die nach intravenöser Injektion.

2. Die B.Z.-Kurve nach intravenöser Insulininjektion läuft bedeutend rascher und in typischer Form ab und gibt dadurch ein übersichtlicheres Bild.

3. Gleichzeitig mit subcutaner Insulinzufuhr injiziertes Adrenalin steigert den B.Z. kaum weniger als ohne Insulin (langsamere Resorption des letzteren).

4. Gleichzeitig mit intravenöser Insulinzufuhr injiziertes Adrenalin verursacht nur eine minimale, eventuell überhaupt keine B.Z.-Steigerung.

5. Im weiteren Verlauf der Insulinwirkung verabreichtes Adrenalin zeigt ebenfalls eine bedeutende Abschwächung seines B.Z.-steigernden Effektes, welche zur Zeit der vollausgebildeten Insulinwirkung am deutlichsten nachweisbar ist, um späterhin wieder zu verschwinden (Adrenalin dürfte deshalb in praxi für eine radikale Coupierung schwerer hypoglykämischer Zustände weniger geeignet sein als Glukosezufuhr).

6. Bei Prüfung der Adrenalinwirkungsintensität mit gleichen Adrenalinquanten in den verschiedenen Phasen der intravenösen Insulinwirkung in einer Reihe von Einzelversuchen ergibt sich, daß der *Adrenalinwirkungseffekt ungefähr parallel mit der Insulin-B.Z.-Kurve anfangs ab- und dann neuerlich zunimmt, um schließlich die Norm wieder zu erreichen resp. sogar zu überschreiten.*

7. Ein Leberglykogenschwund während der Insulinwirkung ist nicht wahrscheinlich, da gegen das Ende der Insulinwirkung durch Adrenalin ebenso große, eventuell sogar noch größere Zuckermengen aus der Leber ausgeworfen werden können als vor der Insulinzufuhr.

8. Der Wiederabfall der während der Insulinwirkung durch Adrenalinapplikation bedingten B.Z.-Steigerungen ist kein rascherer als ohne Insulin. *Die durch Insulin verursachte Verringerung des Adrenalin-B.Z.-Anstieges kann also nicht etwa allein als Folge gesteigerten Zuckerverbrauches in den Geweben gedeutet werden* (welcher übrigens keineswegs überhaupt in Abrede gestellt werden soll).

9. *Es besteht demnach ein direkter Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin im Sinne einer Glykogenfixation in der Leber durch das erstere.* (Untersuchungen über eine etwaige Fixation auch des Muskelglykogens sind im Gange.)

10. Ein Fall mit Schädeltrauma zeichnete sich durch eine ganz abnorme Labilität des B.Z.-Spiegels aus, welcher zwischen exzessiv

hohen und ungewöhnlich niedrigen Werten schwankte. Der Insulin-B.Z.-Ablauf zur Zeit höchster B.Z.-Lage zeigte eine stark atypische Konfiguration, welche zur Zeit annähernd normaler B.Z.-Lage nicht vorhanden war.

### Literaturverzeichnis.

1. *Banting, Best, Collip, Macleod und Noble*: Americ. journ. of physiol. **62**, Nov. 1922. — 2. *Babkin*: Brit. journ. of exp. pathol. **4**, H. 6. 1923. Ref. *Lesser*: Physiolog. Ber. **25**, H. 1/2, S. 61. 1924. — 3. *Bickel und Collazo*: Dtsch. med. Wochenschr. **45**, 1408. 1923. — 4. *Biedl*: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — 5. *Biedl und Offer*: Wien. klin. Wochenschr. 1907. — 6. *Bissinger, Lesser und Zipf*: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 49, S. 2233. — 7. *Bodansky*: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **20**, 538. 1923. Ref. *Staub*: l. c. — 8. *Bodansky und Simpson*: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 280. 1924. Ref. *Staub*: l. c. — 9. *Bornstein*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 16, S. 681. — 10. *Brugsch*: Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 16, S. 491. — 11. *Burn*: Journ. of physiol. **57**, S. XXXVIII. 1923. — 12. *Collazo, Händel und Rubino*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 8, S. 323. — 13. *Cori, Goltz, Pucher und Bowen*: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 121. 1923 und **21**, 122. 1923. Ref. *Staub*: l. c. — 14. *Dudley und Marrian*: Biochem. journ. **17**, 435. 1923. — 15. *Eadie und Macleod*: Americ. journ. of physiol. **64**, 2, 285. 1923. — 16. *Falta*: 36. Kongr. f. inn. Med., Kissingen 1924. Ref. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 21, S. 955. — 17. *Falta und Pristley*: Berl. klin. Wochenschr. **47**. 1911. — 18. *Forschbach*: Dtsch. med. Wochenschr. 1909. — 19. *Frank und Isaac*: Verhandl. 27. Kongr. f. inn. Med. 1910, S. 585. — 20. *Frank, Nothmann und Wagner*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 14, S. 581. — 21. *Geelmuyden*: Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 1677. — 22. *Grafe*: Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 16, S. 489. — 23. *Hepburn und Latchford*: Americ. journ. of physiol. **62**, 177. 1922. — 24. *Hetényi*: Med. Klinik 1923, Nr. 26. — 25. *Laufberger*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 7, S. 264. — 26. *Lewis, J. T.*: Compt. rend. **89**, 1118. Ref. Physiolog. Ber. **25**, H. 1/2, 88. 1924. — 27. *Mann und Magath*: Americ. journ. of physiol. **65**, 403. 1923. — 28. *Mac Cormick, Macleod, Noble, O'Brien*: Journ. of physiol. **57**, 234. 1923 und Americ. journ. of physiol. **63**, 389. 1923. — 29. *Michaud*: Verhandl. 28. Kongr. f. inn. Med. 1911, S. 561. — 30. *Noble und Macleod*: Journ. of physiol. **58**, 33. 1923. — 31. *Noorden und Isaac*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 43, S. 1970. — 32. *Oehme und Wimmers*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **38**, 3. — 33. *Platz*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, 42. — 34. *Pollak*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 149. 1909. — 35. Derselbe: Ergobn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **3**. 1923. — 36. *Rosenberg*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **93**, 208. 1922. — 37. *Rosenfeld*: Sitzg. d. med. Sekt. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur zu Breslau 18. II. 1924. Ref. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17, S. 760. — 38. *Schur und Wiesel*: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. — 39. *Staub*: Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17, S. 750. — 40. *Stewart und Rogoff*: Americ. journ. **65**. 1923. — 41. *Sundberg und Widmark*: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**, 807. 1923. — 42. *Wertheimer*: Med. Klinik. **19**, 1924. — 43. *Zuelzer*: Berlin. klin. Wochenschr. 1901.