Fettbestand der pankreasdiabetischen Hunde und dessen Veränderung bei Insulin- und Zuckerbehandlung.

Von

Seinosuke Hotta.

(堀田 誠之助)

*(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. Yamakawa,
an der Tohoku Universität zu Sendai.)*

Bei Vergiftung mit Phosphor, Chloroform und dgl., oder bei einigen akuten und chronischen Krankheiten, z. B. Tuberkulose, Karzinom und Sepsis, findet man häufig Fettleber, auch bei Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes mellitus und Fettsucht, kann, solche Organveränderung nachgewiesen werden. Über die Entstehung der Fettleber bei diesen Krankheitszuständen herrscht gegenwärtig unter anderen folgende Ansicht. Der Kohlehydratstoffwechsel wird bei schwerer Diabetes oder bei Schädigung der Leberzelle durch andere toxische Krankheitsprozesse so gestört, dass der Traubenzucker, der den ersten Betriebsstoff des Lebens darstellt, dem Organismus nicht mehr zur Verfügung steht, wodurch das Reservefett als zweites Depotmaterial in grösseren Mengen zur Leber hinwandert und dort das Parenchym erfüllt (Geelmuyden,¹⁾ v. Bergmann²⁾). Bei dieser Auffassung, die zunächst sehr einleuchtet, erschien es mir aber immer fraglich, ob es möglich sei, dass das so beförderte Fett bei einer Katastrophe, bei der der Reservestoff zur Erhaltung des Körperhaushalts eiligst herangerufen wird, nicht augenblicklich zerlegt wird, sondern dort lange als solcher aufgespeichert bleibt. Die Erklärung für diese Erscheinung ist aber überhaupt sehr mangelhaft, statt ihrer hat Geelmuyden selbst bei Diabetes verlangsamten Fettabbau in der Leber angenommen. Zum Zustandekommen der Stauung eingewanderten Fetts sei aber, theoretisch, schon eine der zwei folgenden Bedingungen genügend, d. h. entweder vermehrte Zufuhr ohne entsprechend gesteigerten Abbau, oder verzögerter Abbau ohne entsprechend verminderte Zufuhr. Welche Bedingung nun hier als Ursache der Fettspeicherung vorherrscht, ist die zunächst aufzuklärende Frage.

Unter den verschiedenen Krankheitszuständen, die sich durch Fettleber auszeichnen, nimmt Diabetes als typische Stoffwechselstörung unter den übrigen eine Sonderstellung ein. In vorliegender Mitteilung will ich deswegen die Untersuchung über den Fetthaushalt der pankreasdiabetischen Tiere vorerst getrennt abhandeln. Hinsichtlich der Versuchsmethode verweise ich auf eine frühere Mitteilung.³⁾ In diesem Versuch wurde ausserdem noch die Polybromidzahl des Fetts bestimmt, wobei das Petroleumätherextrakt in reinem Äther gelöst und mit einer geeigneten Menge ätherischer Bromlösung beschickt wurde.

Versuchsergebnisse.

1. Fettbestand der pankreasdiabetischen Hunde.

Zwei mittelgrossen Hunden wurde unter Morphinäthernarkose das Pankreas total extirpiert. Die ganz nach Belieben gefütterten Tiere zeigten nachher immer profuse Zuckerruhr und wurden am 4. Tage nach der Operation durch Karotischnitt getötet. Die Analyse der Depot- und Zellfette ergab Folgendes.

Um den Fehler aus individueller Schwankung auszuschalten, will ich hier ebenso wie beim früheren Teil dieser Arbeit nur die Durchschnittswerte in Betracht ziehen. Der Fettgehalt der Leber und der Muskeln war bei den Diabeteshunden sehr merklich vermehrt und der Depotfettgewebe fast unverändert. Bei Leber betrug er etwa das 5-fache und bei Muskeln das 2-fache der Kontrollwerte normaler Hunde. Im Gegensatz zu dieser riesigen Fettanhäufung war die Jodzahl sowohl der gesamten wie auch der ungesättigten Fettsäuren der Organe beträchtlich vermindert. Die Jodzahl der gesamten Fettsäuren betrug bei Leber 69,12 und bei Muskeln 71,26, die allenfalls nur 56 bzw. 78% der durchschnittlichen Normalwerte ausmacht. Am Zustandekommen dieser Jodzahlverminderung der gesamten Fettsäuren beteiligt sich natürlich die der ungesättigten Fettsäuren, da diese bei Leber 116,64 und bei Muskeln 107,22, d. h. 71 resp. 84% der Normalwerte zeigte. Die Diabetischen haben also eine kleinere Menge höher ungesättigter Fettsäuren in Zellfetten als beim physiologischen Stoffwechselzustande und damit steht auch die nachgewiesene Verminderung der Polybromidzahl im Einklang, die sich bekanntlich nur auf Fettsäuren von über 3 Doppelbindungen bezieht. Wie aus obigen Zahlen erhellt, ist die Jodzahlverminderung der gesamten Fettsäuren jedoch noch viel stärker, als sie allein in solcher qualitativer Veränderung der ungesättigten Fettsäuren erscheint, und man muss deshalb dafür noch ein anderes Moment in Betracht ziehen. Die Analysenwerte ergaben anderseits noch eine quantitative Veränderung der ungesättigten Fettsäuren, d. h. die Menge der ungesättigten Fettsäuren der Leber und der Muskeln

Tabelle 1. Normaler Hund.

Hund	Nr. 1, ♀, 15,25 kg				Nr. 2, ♂, 8,71 kg				Nr. 3, ♀, 7,35 kg				Durchschnitt			
	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe
Gesamtfettsäuren (%)	3,81	1,80	44,64	14,57	2,41	2,48	33,99	47,06	3,41	2,01	35,12	30,15	3,21	2,10	37,92	30,59
Jodzahl d. Gesamtfettsäuren	118,73	86,11	76,60	122,74	94,40	79,45	60,91	130,10	93,61	69,15	72,78	123,86	91,38	75,07	66,40	66,40
Jodzahl d. ungesätt. Fetts.	155,60	132,39	105,00	161,28	130,00	100,01	101,04	175,00	120,13	103,23	104,24	163,96	127,51	102,75	100,09	100,09
100 g Gesamtfetts. enthalten:																
Gesättigte Fettsäuren (g)	29,48	34,96	27,05	31,06	23,84	27,39	28,00	39,72	26,00	28,07	31,08	30,18	26,44	30,14	28,71	33,65
Ungesättigte Fettsäuren (g)	70,52	65,04	72,95	68,94	76,16	72,61	72,00	60,28	74,00	71,93	68,92	69,82	73,56	69,86	71,29	66,35
Polybromidzahl	38,24	8,79	8,44	6,57	30,35	10,42	2,37	1,34	50,26	10,35	4,17	4,61	39,62	9,85	4,99	4,17

Tabelle 2. Pankreasdiabetische Hunde.

Hund	Nr. 4, ♂, anfangs 16,55 kg, am Ende 16,00 kg Pankreas herausgeschnitten: 35,3 g				Nr. 5, ♂, anfangs 7,70 kg, am Ende 7,10 kg Pankreas herausgeschnitten: 16,5 g				Durchschnitt			
	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe
Gesamtfettsäuren (%)	17,00	2,73	47,95	24,44	20,01	5,71	50,33	42,34	18,51	4,22	49,14	33,39
Jodzahl d. Gesamtfettsäuren	68,12	70,16	70,38	66,46	70,12	72,35	69,70	65,37	69,12	71,26	70,04	65,92
Jodzahl d. ungesätt. Fetts.	113,27	103,41	95,50	100,00	120,00	111,02	101,50	102,00	116,64	107,22	98,40	101,00
100 g Gesamtfetts. enthalten:												
Gesättigte Fettsäuren (g)	39,86	32,16	25,85	33,54	41,57	34,86	31,78	35,96	40,72	33,51	29,81	34,75
Ungesättigte Fettsäuren (g)	60,14	67,84	74,15	66,46	58,43	65,14	68,22	64,04	59,28	66,49	71,19	65,25
Polybromidzahl	15,44	8,35	1,99	2,41	17,12	7,12	2,01	2,00	16,28	7,74	2,00	2,21

Vor Operat.	Blut- zucker (%)	Harn- menge (ccm)	Harn- zucker (%)	Blut- zucker (%)	Harn- menge (ccm)	Harn- zucker (%)
	(%)	(ccm)	(%)	(%)	(ccm)	(%)
I. Tag n. Operat.	0,13	—	—	0,12	—	—
II. " " "	—	500	11,35	—	240	13,49
III. " " "	—	670	9,31	—	630	11,78
IV. " " "	0,38	800	12,13	—	550	12,73
	0,41	200	12,20	0,40	1150	16,20

betrug bei Diabetischen 59,29 resp. 66,49% der gesamten Fettsäuren, im Vergleich zu den Normaltieren 73,56 resp. 69,86%. Diese beiden Momente zusammen können wahrscheinlich die Jodzahlverminderung der diabetischen Zellfette befriedigend erklären.

Der Mehrbetrag an Fett, soweit er bei Organverfettung chemisch nachgewiesen wurde, muss nach der Infiltrationstheorie durch von den Depots oder anderen Körperregionen in die betreffenden Organe befördertes Fett verursacht worden sein. Wenn man annehmen könnte, dass die hoch ungesättigten Fettkomponenten, wie Terroine⁴⁾ und seine Schüler behaupten, als *élément constant* in den Geweben festgehalten werden, so müssten sich bei Fettinfiltration nur die gesättigten und weniger ungesättigten Anteile an der Emigration beteiligen. Vorausgesetzt, dass diese Anschauung zu Recht bestünde, und zugleich den Befund in Betracht ziehend, dass der Fettgehalt der diabetischen Leber und Muskeln ums 5,5 resp. 2 fache grösser als die Normalwerte ist, so müsste die Polybromidzahl der Zellfette bei Diabetischen, bei denen das präformierte Organfett mit infiltriertem, keine hoch ungesättigten Komponenten enthaltendem Fett gemischt ist, natürlich sinken, und zwar bei Leber bis auf $39,62/5,5 = 7,2$ und bei Muskeln auf $9,85/2 = 4,9$. In Wirklichkeit wurden aber noch weit höhere Werte als die Polybromidzahl diabetischer Organfette gefunden. Diese übermässig hohe Polybromidzahl muss, wenn man etwaige Neubildung hoch ungesättigter Fettsäuren in den diabetischen Organen selbst auf Grund des in einer früheren Mitteilung angegebenen Versuchsergebnisses für unwahrscheinlich halten darf, jedenfalls von eingewandertem Fett herühren, und dafür kann zunächst zirkulierendes, von dem Darm resorbiertes Nahrungsfett gelten. Allerdings kann man leicht vermuten, dass die Fettresorption aus dem Darm bei pankreaslosen Tieren wegen des Mangels an lipolytischem Pankreasferment überhaupt sehr beeinträchtigt ist. Somit muss man schliesslich annehmen, dass doch eine Menge hoch ungesättigter Fettsäuren auch von den Depots mobilisiert wird und in die Organe gelangt, die wegen schwerer Zersetzlichkeit, durch die sie sich von den übrigen Fettsubstanzen unterscheiden, dort lange verweilen.

Die Mobilisation des Depofetts als solchen reicht aber zur Erklärung der diabetischen Organverfettung nicht ganz aus. Vergleicht man das Verhältnis der gesättigten und der ungesättigten Fettsäuren der diabetischen Zellfette mit dem der normalen Depotfette, so bemerkt man, dass der Prozentgehalt des diabetischen Leberfetts an ungesättigten Fettsäuren noch kleiner als der der normalen Depotfette ist. Das könnte niemals der Fall sein, wenn das mobilisierte Depotfett, wie viel es auch sein mag, diesem Organ zugeführt und als solches da gestaut würde. Durch Emigration eines besonderen Fettgemischs, das

an gesättigten Fettsäuren reicher als Depotfett ist, könnte solch Verhältnis wohl zustande kommen. Die Annahme der Emigration eines so ausgewählt zusammengesetzten Fettgemischs ist aber kaum haltbar, denn die Depots der Diabetestiere zeigten nach dem Versuchsergebnis keinen stärkeren Verlust an gesättigten Fettsäuren. Diesen Umstand könnte die in einer früheren Mitteilung⁵⁾ erwähnte Auffassung vielleicht besser erklären. Danach werden ungesättigte Fettsäuren in erster Linie verbrannt, und das könnte, solange der Verlust nicht durch Neubildung ersetzt würde, relative Vermehrung der gesättigten Fettsäuren verursachen. Dieses anzunehmen, haben wir besonderen Grund, da die Umwandlung der gesättigten Fettsäuren in ungesättigte bei Diabetischen wegen der Oxydationsstörung nur langsam vor sich gehen könnte, worauf ich noch später ausführlich zurückkomme. Es fragt sich nun weiter, warum sich die Fettsubstanzen in den diabetischen Organen so bedeutend anhäufen. Drei Möglichkeiten kommen dabei in Betracht, zumal unter Voraussetzung der Fettinfiltration. Einmal kann man an eine übermässig gesteigerte Fettzufuhr in die Organe denken, die das normale Abbauvermögen weit übertrifft; dann könnte das Abbauvermögen so abgeschwächt oder gänzlich aufgehoben sein, dass wie gewöhnlich zugeführtes Fett sich dort anhäuft; oder endlich könnten beide Faktoren zusammen wirken. Diese Frage soll im Folgenden noch näher behandelt werden.

2. Fettbestand bei pankreasresezierten, aber nicht diabetischen Hunden.

Im vorigen Versuche wurde festgestellt, dass der pankreasdiabetische Fettbestand charakteristische Züge aufweist. Nun erhebt sich die Frage, ob solche Veränderung eigentlich auf diabetischer Stoffwechselstörung beruht, oder ob der schwere operative Eingriff oder die lang dauernde Narkosewirkung dabei eine Rolle spielt, oder ob endlich irgendwelche toxische Momente als Folge des Ausfalls der äusseren Pankreassekrete im Darm daran schuld sein könnten. Auf die letztgenannte Möglichkeit scheint Macleod⁶⁾ für die Entwicklung der diabetischen Leberverfettung besonders Gewicht legen zu wollen. Unter Hinweis auf die Arbeiten von Fletcher,⁷⁾ Lombroso⁸⁾ und McClure, Vincent und Pratt⁹⁾ meint der Autor, dass der vollständige Mangel des Pankreassafts im Darme möglicherweise zum Zerfall unverdauter Eiweisskörper und auch zu fehlerhafter Resorption des Fetts führt, dessen Folge toxische Leberverfettung sein könnte. Dass bei Vergiftung durch Phosphor, Chloroform und dergleichen auch solche Leberverfettung entsteht, ist schon von manchen Seiten berichtet worden. Um dieses Verhältnis klarzustellen, habe ich im vorliegenden Versuch

Hunden unter den gleichen Kautelen wie im vorigen Versuch das Pankreas fast vollständig bis auf einen kleinfingerspitzgrossen Rest in der Pylorusgegend reseziert. Der resezierte und auch der belassene Organteil, welcher letzter nach dem Tode der Tiere durch Sektion herausgenommen wurde, ward gewogen. Die Tiere wurden am 5. Tage nach der Operation durch Entblutung getötet; die Fettanalyse ergab folgende Zahlen.

Der Fettbestand der unvollkommen pankreasexstirpierten Tiere, die keine Zuckerruhr zeigten, war beinahe normal. Man beobachtet hierbei weder Fettanhäufung in den Organen noch abnormes Mengenverhältnis der gesättigten und ungesättigten Fettkomponenten. Die Jod- und Polybromidzahl der Zellfette zeigte auch einen normalen Wert. Die im vorigen Versuche bei Pankreastieren nachgewiesene Veränderung der Zellfettbestandteile steht also mit dem operativen Eingriff oder den Narkosemitteln in keiner Beziehung, ebenso wenig ist das Ausbleiben des Pankreassafts im Darm dafür verantwortlich. Gegen diese letzte Behauptung könnte man jedoch den Einwand erheben, dass in diesem Falle die von dem zurückgelassenen Pankreasstückchen erzeugten En-

Tabelle 3. Pankreasresezierte, aber nicht diabetische Hunde.

Hund	Nr. 6, ♂, anfangs 11,15 kg, am Ende 11,06 kg Pankreas herausgeschnitten: 31,7 g; zurückgelassen: 6,3 g					Nr. 7, ♂, anfangs 8,30 kg, am Ende 8,20 kg Pankreas herausgeschnitten: 24,3 g; zurückgelassen: 5,7 g					Durchschnitt		
	Organ u. Gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe
Gesamtfettsäuren (%)	2,08	1,43	32,62	69,60	2,58	2,08	15,10	41,11	2,33	1,76	23,86	54,36	
Jodzahl d. Gesamtfettsäuren	115,53	90,97	61,09	66,69	122,51	95,12	72,30	80,52	119,02	93,05	66,70	73,61	
Jodzahl d. ungesät. Fetts.	161,62	125,72	93,06	93,37	160,10	128,13	101,12	110,13	160,86	126,93	97,09	101,75	
100 g Gesamtfetts. enthalten:													
Gesättigte Fettsäuren (g)	28,52	27,64	34,39	28,57	23,95	25,77	28,50	26,89	26,23	26,71	31,45	27,73	
Ungesättigte Fettsäuren (g)	71,48	72,36	65,61	71,43	76,05	74,23	71,50	73,11	73,77	73,29	68,55	72,27	
Polybromidzahl	42,69	13,24	2,27	3,11	39,10	11,25	3,25	2,10	40,90	12,25	2,76	2,61	

zyme durch die Blutbahn in den Darm abgesondert würden, die zunächst die Darmverdauung noch aufrecht erhalten können. Nach dem Mengenverhältnis, von dem die Fermentwirkung vielleicht nicht unabhängig ist, halte ich aber eine nennenswerte Leistung dieser solchen Umweg einschlagenden Enzyme, wenn das überhaupt der Fall ist, für sehr unwahrscheinlich und bin immer geneigt, die in Rede stehende diabetische Organverfettung auf innersekretorische Stoffwechselstörung zurückzuführen.

3. Wirkung des Insulins auf den Fettbestand der Pankreastiere.

Um die Auffassung noch weiter zu stützen, dass die oben angegebenen charakteristischen Eigenschaften des Fettbestands bei Diabetischen durch innersekretorische Stoffwechselstörung verursacht sind, habe ich im vorliegenden Versuch die Wirkung des Insulins auf solchen Zustand untersucht. Macleod¹⁰⁾ konnte schon zeigen, dass Insulin, zusammen mit Zucker den Diabetestieren dargereicht, auf deren Leber- und Blutfettgehalt vermindernd wirkt. Bei zwei mit übergrossen Insulindosen behandelten Tieren, die innerhalb 12 bis 18 Stunden durch Hypoglykämie zu grunde gingen, fand er aber umgekehrt reichliche Fettanhäufung in der Leber, trotzdem der Blutfettspiegel deutlich gesunken war.

Zwei Hunde wurden nach vollständiger Pankreasexstirpation 2 oder 4 Tage lang diabetisch gelassen und dann energisch mit Insulin behandelt. Dadurch verminderte sich die Zuckerausscheidung sofort, auch sank der Blutzuckerspiegel dementsprechend. Am 2. resp. 3. Insulintage erhielten die Tiere noch eine grosse Menge Insulin subkutan, wodurch sie einige Stunden später den Hypoglykämietod starben.

Das Gesamtbild des Fettbestands der mit Insulin behandelten Diabetestiere blieb weit hinter der typischen diabetischen Veränderung zurück und erreichte beinahe den normalen Zustand. Der Prozentgehalt der Leber und der Muskeln an Fett, der bei Diabetischen 18,50 resp. 4,22 betrug, sank bei Insulintieren auf 5,03 resp. 3,19, Werte, die die der Normalen nur wenig überschritten. Daraus erkennt man schon gut, dass Insulin gestautes Fett aus den diabetischen Organen sehr schnell vertilgen kann. Dementsprechend überstieg die Jodzahl der gesamten Fettsäuren der Leber bei weitem den diabetischen Wert von 69,12 und erreichte 110,72, eine Zahl, die dem Normalwert von 123,86 sehr nahe liegt; ebenso verhielt sich auch die Jodzahl der ungesättigten Fettsäuren. Das Mengenverhältnis der gesättigten und der ungesättigten Fettsäuren, das sich bei Diabetischen zu Gunsten der ersten stark verschob, erreichte auch den normalen Zustand, d. h. die un-

Tabelle 4. Pankreasdiabetische Hunde mit Insulin behandelt.

Hund	Organ u. Gewebe	Nr. 8, ♂, anfangs 15,32 kg, am Ende 15,19 kg Pankreas herausge- schnitten: 40 g.					Nr. 9, ♀, anfangs 6,80 kg, am Ende 6,60 kg Pankreas herausge- schnitten: 25 g.					Nr. 10, ♂, anfangs 5,36 kg, am Ende 5,28 kg Pankreas herausge- schnitten: 20 g.					Durchschnitt			
		Leber	Skelett- muskeln	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskeln	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskeln	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskeln	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe			
Gesamtfettsäuren (%) Jodzahl d. Gesamtfettsäuren Jodzahl d. ungesät. Fetts. 100 g Gesamtfetts. enthalten: Gesättigte Fettsäuren (g) Ungesättigte Fettsäuren (g) Polybromidzahl		5,40	3,24	30,20	41,50	2,45	3,79	14,50	30,00	7,25	2,54	33,00	65,00	5,03	3,19	25,90	45,50			
		115,92	90,39	76,32	76,72	115,00	73,79	63,06	61,59	101,25	85,15	65,12	60,00	110,72	83,11	68,17	66,10			
		156,04	125,80	101,00	102,64	150,00	100,21	90,00	90,04	135,19	110,11	105,80	95,12	147,08	112,04	98,93	95,93			
		25,71	23,15	24,43	25,26	23,33	26,38	29,30	31,60	25,19	26,67	38,45	36,93	24,74	27,07	30,73	31,26			
		74,29	71,85	75,57	74,74	76,67	73,62	70,70	68,40	74,81	73,33	61,55	63,07	75,26	72,93	69,27	68,74			
	—	—	—	—	18,39	10,97	1,98	1,08	20,15	10,00	2,15	2,30	19,27	10,49	2,07	1,69				
Vor Operat. I. Tag n. Operat. II. " " III. " " IV. " " V. " "	Blutzucker	(%)	Harnmenge (ccm)	Harnzucker (%)	Insulin inj. (E. H.)	Blutzucker (%)	Harnmenge (ccm)	Harnzucker (%)	Insulin inj. (E. H.)	Blutzucker (%)	Harnmenge (ccm)	Harnzucker (%)	Insulin inj. (E. H.)							
	0,127	—	—	0	0,120	—	—	—	0	0,113	—	—	0							
	0,312	500	10,00	0	0,251	80	2,47	0	0	—	400	17,00	0							
	—	100	1,00	60	0,343	430	5,95	0	0,310	500	11,59	10	0,310							
	0,050	200	0	80	0,350	300	1,50	24	0,176	280	14,00	30	0,176							
	—	—	—	—	0,106	200	—	86	0,115	100	1,00	40	0,115							
	—	—	—	—	0,004	300	—	96	0,001	100	0	115	0,001							

gesättigten vermehrt sich durch Insulinwirkung auf Kosten der gesättigten. Dabei bezog sich die Vermehrung der ungesättigten nicht auf die hoch ungesättigten, sondern immer nur auf weniger ungesättigte. Man kann sogar aus der niedrigen Polybromidzahl erkennen, dass die Menge der hoch ungesättigten Fettsäuren bei Diabetes-Insulintieren verhältnismässig vermindert war. Im Vergleich zu Diabetestieren wurde der Fettgehalt der Leber bei Insulintieren auf ein Viertel verkleinert, wobei die Polybromidzahl nur ein wenig die der Diabetestiere überstieg. Wenn die hoch ungesättigten Fettsäuren wirklich als konstantes Element der Gewebe dem Abbau widerstehen, wie von Terroine und anderen angenommen wird, so müsste die Polybromidzahl gegebenenfalls als Folge der Verkleinerung der gesamten Fettmenge ums 4fache grösser werden. Den gleichen Befund einer verhältnismässig kleinen Polybromidzahl ergab auch das Leberfett der mit Zucker behandelten Diabetestiere, wie man grade aus der folgenden Untersuchung ersieht. Woher solche Erscheinung kommt, darüber kann ich vorläufig noch nichts Bestimmtes sagen. Jedenfalls vermuten wir aus der Beobachtung, dass die höher ungesättigten bei Insulinbehandlung sich vermindern, während die weniger ungesättigten zunehmen, dass die beiden Substanzen eigentlich verschiedene Bedeutung für den Fettstoffwechsel besitzen müssen.

In diesem Versuch ist besonders bemerkenswert, dass die bei Diabetes nachgewiesene ungeheure Stauung des Fetts, besonders der gesättigten Komponenten, durch Insulin fast vollkommen vertilgt wurde. Daraus kann man annehmen, dass bei verlangsamtem Fettabbau, der bei Diabetes wahrscheinlich besteht, auf dem Blutweg zugeführtes Depotfett nach und nach ins Organ gelangt und dass sich ein Teil davon wegen der Minderwertigkeit der Organfunktion dort staut, ohne in seiner Zusammensetzung bedeutend verändert zu werden, was den Substanzen den Stempel der intermediären Stoffwechselprodukte aufdrückt. Nach der Vermehrung der gesättigten Fettsäuren in ihrem Prozentverhältnis scheint die Umwandlung der gesättigten in ungesättigte dabei besonders beeinträchtigt zu werden. Sie ist aber eine Teilerscheinung des verzögerten Fettabbauprozesses, dessen Gesamtbild durch Insulin wieder ausgeglichen werden kann. Jedenfalls weist das Ergebnis dieses Versuchs darauf hin, dass die bei Pankreasdiabetes nachgewiesene Veränderung des Fettbestandes zur hormonalen Ausfallserscheinung gehört, und dass der Organismus durch Insulinwirkung wieder in Ordnung gebracht werden kann.

4. Einfluss des infundierten Zuckers auf den Fettbestand diabetischer Tiere.

Die Beobachtung des vorigen Versuchs, dass der abnorme Fettbestand diabetischer Tiere durch Insulinbehandlung wieder zur Norm zurückgebracht werden kann, führt uns unbedingt zur Annahme, dass das Wirksame in den Pankreashormonen liegt. Die Frage ist nun, ob man die fettvertilgende Insulinwirkung einfach auf das bekannte kohlehydratregulierende Hormon zurückführen kann, oder sonst noch ein anderes Hormon anzunehmen ist, das den Fettstoffwechsel direkt beherrscht. Gewiss hat Lombroso¹¹⁾ schon darauf aufmerksam gemacht, dass es ein Hormon dieser letzten Art gibt, eine Anschauung, die jedoch noch weiterer Bestätigung bedarf. Im ersten Falle fragt es sich nun weiter, ob dabei die Geelmuydensche Anschauung¹⁾ gilt, dass beim diabetischen Zustande die erzwungene Zuckerbildung über-grosse Wanderung des Depotfetts in die Organe hervorruft, wobei eigentlich Fett als Zuckerbildner zur Verfügung stehen muss.

Über den Wirkungsmechanismus des Insulins auf den Fettstoffwechsel etwas Genaueres zu erfahren, habe ich im vorliegenden Versuch pankreasdiabetischen Hunden Glukose eingeflösst. Dass Glukose wie Insulin auch stark antiketogen wirkt, ist schon von manchen Forschern festgestellt worden. Die durch Pankreasexstirpation schon 3 Tage diabetisch gewesenen Hunde wurden weiter 3 Tage lang mit einer reichlichen Menge Zucker belastet. Die Injektion erfolgte subkutan und zwar 3 mal täglich am Morgen, Mittag und Abend, um den Zucker möglichst gleichmässig und ununterbrochen ins Körperinnern zu bringen. Die Azetonausscheidung in den Harn wurde, wie die Tabelle zeigt, mit der Zuckerinfusion sofort vermindert, was die antiketogene Wirkung des Zuckers gut erweist. Die Tiere wurden den Morgen nach der letzten Abendinjektion durch Entblutung getötet. Die Fettanalyse ergab Folgendes.

Der Fettbestand der diabetischen Tiere nach Zuckerinfusion ähnelt in manchen Zügen dem der Insulintiere. In beiden Fällen ergab die Jodzahl der gesamten und die ungesättigten Fettsäuren fast den gleichen Wert. Ebenso verhalten sich auch der Prozentgehalt der gesättigten und der ungesättigten Fettsäuren und die Polybromidzahl. Nur die Gesamtfettmenge der Organe war bei den Zuckertieren etwas höher als bei den Insulintieren, kam aber im Vergleich zu den nicht behandelten Diabetestieren dem Normalwert sehr nahe.

Dass die Verminderung der diabetischen Organverfettung auch durch Zuckerzufuhr erreicht wird, kann man mit der Ansicht von der Zuckerbildung aus Fett vielleicht dahin deuten, dass die eingeflösste Zuckermenge dabei sicherlich hinreichend gross war, um nun eine wei-

Fettbestand der pankreasdiabetischen Hunde

Tabelle 5. Pankreasdiabetische Hunde mit Traubenzucker behandelt.

Hund	Nr. 11, ♂, anfangs 10,19 kg, am Ende 9,88 kg Pankreas herausgeschnitten: 30,5 g				Nr. 12, ♀, anfangs 8,73 kg, am Ende 8,17 kg Pankreas herausgeschnitten: 27,7 g				Durchschnitt			
	Leber	Skelett- Muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe	Leber	Skelett- muskel	Netz u. Mesen- terium	Unter- hautfett- gewebe
Gesamtfettsäuren (%)	8,99	4,40	33,55	13,95	10,11	3,88	30,31	20,45	9,55	4,14	31,88	17,20
Jodzahl d. Gesamtfettsäuren	101,31	89,80	77,83	74,01	111,29	78,21	78,21	68,22	106,30	84,01	78,02	71,12
Jodzahl d. ungesät. Fetts.	143,15	120,22	107,54	95,91	149,34	113,81	103,20	90,24	146,25	117,02	105,37	93,58
100 g Gesamtfetts. enthalten:												
Gesättigte Fettsäuren (%)	29,23	25,31	27,63	22,83	27,31	26,11	24,98	28,52	28,27	25,71	26,31	25,68
Ungesättigte Fettsäuren (%)	70,77	74,69	72,37	77,17	72,69	73,89	75,02	71,48	71,73	74,29	73,69	74,32
Polybromidzahl	19,07	9,02	4,65	3,38	18,88	11,11	2,54	2,10	18,98	10,07	3,60	2,74
Vor Operat. I. Tag n. Operat. II. " " III. " " IV. " " V. " "	Harn- menge (ccm)	Harn- zucker (%)	Azeton (mg %)	10%ige Zucker- lös. inj. (ccm)	Harn- menge (ccm)	Harn- zucker (%)	Azeton (mg %)	10%ige Zucker- lös. inj. (ccm)				
	—	—	—	0	—	—	—	0				
	700	16,50	24,00	0	550	12,32	35,00	0				
	500	13,00	28,06	0	450	10,21	29,35	0				
	300	13,00	9,00	550	280	9,20	11,27	300				
									800	6,20	7,19	700
									1030	12,59		
									1020	8,99		

tere Fettansammlung in den Organen zur Erzielung von Zuckerproduktion überflüssig zu machen. Falls diese Annahme richtig ist, fragt es sich aber zunächst, warum denn so zwangsmässig herangezogenes Fett bei Diabetes nicht schnell in Zucker umgewandelt wird, sondern noch immer in Form von Fett lange in den Organen lagert. Geelmuyden erklärte die Erscheinung in der Weise, dass die Umwandlung des Fetts in Zucker bei pankreaslosen Tieren verhältnismässig langsam und träge vor sich geht. Beschleunigte Fettwanderung und verlangsamte Umwandlung sind aber meines Erachtens teleologisch zwei ganz unvereinbare Dinge. Die Geelmuydensche Ansicht, dass der Verfettungsvorgang bei Diabetes wirklich Zuckerbildung bezweckt, scheint schwer begreiflich zu sein, wenn man einmal daran denkt, dass bei fortgeschrittenem Hunger, bei dem dringender Bedarf an Energiequellen die Reservefette des Körpers wirklich erschöpft hat, doch niemals eine so grosszügige Fettansammlung in den Organen beobachtet wurde.

Besser und viel zwangloser kann man das Ergebnis durch Beziehung des Zuckers auf die Fettverbrennung erklären. Das eigentümliche Verhalten der Kohlehydrate im Organismus, bei ihrer Oxydation zugleich Fette zu verbrennen, hat zu dem bekannten Rosenfeldschen Satz geführt: „Die Fette verbrennen nur in dem Feuer der Kohlehydrate.“ Wenn der Vergleich auch in Wirklichkeit nichts Näheres über den dabei sich abspielenden Stoffwechselprozess aussagt, so kann man doch aus anderen Gründen nicht leugnen, dass eine innige Beziehung zwischen der Kohlehydratoxydation und der Fettverbrennung vorliegt. Über die antiketogene Wirkung des Zuckers sind wir schon durch zahlreiche klinische Erfahrungen bei diabetischem Koma sowie aus Rechnungen und Diätformeln, die von Shaffer¹²⁾ und Woodratt¹³⁾ aufgestellt wurden, näher unterrichtet. Der gestörte Fettstoffwechsel bei Diabetes ist also nicht selbständig, etwa durch Ausfall eines direkt den Fettstoffwechsel regelnden Hormons, verursacht, sondern steht mit ungenügender dem Diabetes eigentlich innewohnender Zuckerverbrennung in unmittelbarem Zusammenhang. Zur Entstehung der diabetischen Organverfettung braucht man somit nicht immer Beförderung überschüssigen Depotfettes anzunehmen, da verzögerte Fettverbrennung allein schon solchen Zustand verursachen kann. Diabetische Lipämie, die von Geelmuyden für ein Zeichen beschleunigter Fettwanderung gehalten wird, kann gleichfalls als Teilerscheinung der Fettstauung infolge verzögerten Abbaus betrachtet werden. Mit dieser Auffassung ist auch das schon bei diabetischen Hunden nachgewiesene Ergebnis vereinbar, dass das Depotfett trotz Anhäufung vorwiegend gesättigter Fettsäuren in den Organen fast unverändert seine frühere Zusammensetzung beibehält.

Gegen diese Anschauung kann man aber den Zweifel hegen, warum bei schon bestehender Oxydationsstörung der Kohlehydrate im diabetischen Individuum der von aussen zugeführte Zucker so gut verbrannt werden kann. Gegenüber dieser Frage muss man sich aber zuerst darüber klar werden, ob diabetische Hyperglykämie bzw. Glykosurie wirklich auf gestörter Oxydation der Kohlehydrate beruht oder durch etwas anderes verursacht wird. Das ist aber eine alte Streitfrage, die seit Mering und Minkowski¹⁴⁾ bis zur gegenwärtigen Insulinära noch ungelöst besteht und auf die einzugehen, hier nicht der Ort ist. Ob dem so wäre oder nicht, tatsächlich liegt es so, dass sich dabei eine Menge Zucker der Verbrennung entzieht und in den Harn übergeht, also geht soviel Brennmaterial an Kohlehydraten dem Körper verloren. Es ist aber nicht erwiesen, dass der diabetische Organismus sein zuckerverbrennendes Vermögen ganz und gar einbüsst. Die bekannte antiketogene Wirkung des zugeführten Zuckers bei diabetischem Koma kann man auch ohne Zuckerverbrennung bzw. Glykogenbildung nicht erklären. Die Untersuchungen von Murlin¹⁵⁾ und Verzář¹⁶⁾ über die respiratorischen Quotienten ergaben, dass Hunde einige Tage nach Pankreasexstirpation ihr Vermögen, verabfolgten Zucker zu verbrennen, noch ziemlich beibehielten. In unserm Falle liegt es also wahrscheinlich so, dass der reichlich zugeführte Zucker, von dem ein Teil natürlich auch wie der präformierte Zucker unverbrannt den Körper verlassen mag, doch bis zu einem gewissen Teil den durch Ausscheidung in den Harn verursachten Mangel an verbrennendem Kohlehydratmaterial ersetzt und dadurch die Zuckerverbrennung im Organismus einstweilen wieder zurecht bringt, wodurch auch der Fettabbau auf physiologischem Weg gefördert wird.

Zusammenfassung.

1. Bei pankreasdiabetischen Hunden ist in den Organen eine grosse Menge Fett angehäuft, das besonders an gesättigten Fettsäuren reich ist. Dadurch wird der Gehalt des Organfetts an ungesättigten Komponenten, sowohl weniger wie auch höher ungesättigten, verhältnismässig vermindert.

2. Solche charakteristische Veränderung des Fettbestandes tritt aber bei unvollständiger Resektion des Pankreas nicht ein oder geht unter Einwirkung von Insulin rasch wieder zurück. Sie gehört deswegen zur hormonalen Ausfallserscheinung.

3. Gegen diabetische Verfettung erweist sich auch intravenös infundierter Traubenzucker ebenso wirksam wie Insulin. Dadurch erreicht das Organfett der Diabetischen quantitativ und qualitativ wieder seinen normalen Bestand.

4. Nach der Art und Weise der Schwankungen des Fettbestandes während dieser Beobachtungen scheint sich bei diabetischer Organverfettung in erster Linie der Fettabbau zu verzögern und die Störung des Umwandlungsprozesses der gesättigten Fettsäuren in ungesättigte Verschiebung des Mengenverhältnisses der Fettkomponenten zu Gunsten jener zu verursachen.

5. Verzögerter Fettabbau bei Diabetes, der Organverfettung bedingt, ist wieder als Folge mangelhafter Zuckerverbrennung anzusehen.

6. Der Wirkungsmechanismus von Insulin und von Zucker auf diabetische Organverfettung ist im ganzen gleich. Dadurch dass jenes den Kohlehydratstoffwechsel regelt und dieser neues Brennmaterial liefert, beleben sie die geschwächte Zuckerverbrennung wieder, wodurch auch der gestörte Fettabbau von neuem in Ordnung gebracht wird.

Literatur.

- (1) Geelmuyden, H. C., *Erg. d. Physiol.*, 1923, **21**, 274.
- (2) v. Bergmann, G., *Lehrbuch d. inneren Medizin*, Berlin 1931, **1**, 834.
- (3) Hotta, S., *Dieses Journ.*, 1932, **20**, 65.
- (4) Terroine, E. F., *Bull. Soc. Chem. Biol.*, 1927, **9**, 12.
- (5) Hotta, S., *Dieses Journ.*, 1932, **20**, 65.
- (6) Macleod, J. J. R., *Insulin*, Baltimore 1925, 62.
- (7) Fletcher, A., *Zit. n. Macleod*, *Ibid.*
- (8) Lombroso, U., *Erg. d. Physiol.*, 1910, **9**, 1.
- (9) McClure, C. W., Vincent, B. und Pratt, J. H., *Am. Journ. of Physiol.*, 1916, **42**, 596.
- (10) Macleod, J. J. R., *Carbohydrate metabolism and insulin*, New York 1926, 104.
- (11) Lombroso, U., *Erg. d. Physiol.*, 1910, **9**, 1.
- (12) Shaffer, P. A., *Journ. of Biol. Chem.*, 1921, **47**, 433; 1921 **49**, 143; 1922, **50**, 26; 1922, **54**, 399.
- (13) Woodyatt, R. T., *Arch. Int. Med.*, 1921, **28**, 125.
- (14) Mering, J. u. Minkowski, O., *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **26**, 371; Minkowski, O., 1892, **31**, 85.
- (15) Murlin, J. R., *Journ. of Biol. Chem.*, 1913, **15**, 365.
- (16) Verzár, F., *Biochem. Ztschr.*, 1913, **53**, 140.

Die Kosten dieser Untersuchung sind von der Saito Hōonkai Stiftung bestritten worden, wofür ich bei dieser Gelegenheit meinen besten Dank aussprechen möchte.

Prof. Dr. S. Yamakawa.