Über die blutzuckersenkenden Stoffe.

Von

Zinzi Akiyama.

(秋山仁爾)

(Aus der Medizinischen Klinik der Kaiserlichen
Tohoku-Universität zu Sendai,

Leiter: Prof. Dr. T. Kumagai und Prof. Dr. T. Ebina.)

Einleitung.

Bei der Darstellung des wirksamen Pankreasextraktes haben Kumagai und Sato¹⁾ 1923 auch aus Magen, Dünn- und Dickdarm, Milz, Niere, Blut, Schilddrüse, Leber usw. einen blutzuckersenkenden Stoff extrahiert und festgestellt, dass seine blutzuckersenkende Wirkung, unabhängig vom Pankreas, auf die Organe selbst zurückzuführen ist. Best und Scott²⁾ haben einen Extrakt aus Thymus, Schilddrüse, Leber, Milz, Submaxillardrüse und Muskel bereitet und teilten darüber mit, dass normale Kaninchen, wenn man ihnen den Extrakt wiederholt injizierte, eine erhebliche Herabsetzung des Blutzuckergehaltes zeigten und unter den typischen Krämpfen zugrunde gingen, wenn man ihnen eine grosse Menge davon einspritzte. Die Autoren dachten, dass diese Wirkung vom Pankreas herkommt. Ashby³⁾ berichtete, dass er aus Niere, Milz und Muskel des Hundes und Rindes einen Extrakt gewonnen hat, der lange auf den Blutzucker senkend wirkt. Collip⁴⁾ isolierte eine blutzuckersenkende Substanz aus *Mya arenaria*. Brugsh und Horsters⁵⁾ haben eine solche Substanz aus Epithelkörperchen, Milz und Placenta; Best, Smith und Scott⁶⁾ aus Blut, Leber, Muskel, Milz, Schilddrüse, Submaxillardrüse, Thymus, Gehirn, Magen usw. und Kozuka⁷⁾ aus Harn gesunder Menschen extrahiert. Sikinami^{8) 9)} bereitete einen sehr wirksamen Extrakt aus Eigelb, der den Blutzucker normaler Kaninchen erheblich herabsetzt und anhaltend wirkt. Dieser Extrakt war ebenso per oral wie auch subkutan wirksam. Er isolierte ferner aus Austern eine blutzuckersenkende Substanz und erwies, dass ihre Wirkung in der Laichzeit der Austern, im Sommer, stark ist und besonders der Extrakt aus Eizellen am stärksten wirkt. Maebara¹⁰⁾ hat eine solche Substanz aus Submaxillardrüse, Leber, Milz und

Lunge des Hundes und Kaninchens und aus Schleimhaut des Verdauungskanals verschiedener Tiere, Tominaga¹¹⁾ aus Tonsilla des Menschen und Tanno¹²⁾ aus 10 Arten tierischer Substanzen, Eigelb, Milch, Seeigel, Seidenspinnerpuppen usw. extrahiert.

Eine pflanzliche blutzuckersenkende Substanz wurde zuerst 1923 von Collip¹³⁾ extrahiert. Er gewann nämlich aus Hefe und anderen pflanzlichen Stoffen die Extrakte, die ebenfalls eine blutzuckersenkende Wirkung besaßen, und nannte sie „Glukokinine“. Er sagte, diese Extrakte seien darin von Insulin verschieden, dass ihre Wirkung langsam auftritt und doch lange anhält. Funk und Corbit¹⁴⁾ haben eine blutzuckersenkende Substanz aus Hefe und Eisler und Portheim¹⁵⁾ aus Bohnen isoliert. Neukirch und Wankell¹⁶⁾ teilten mit, dass der Blutzuckergehalt erheblich herabgesetzt wird, wenn man den Extrakt aus Haferkleie normalen Kaninchen und Menschen mit einem normalen Blutzuckerwert intravenös gibt. Eppinger, Mark und Wagner¹⁷⁾ sprachen davon, dass man, wenn man den Extrakt aus Heidelbeerblättern Hunden mit herausgeschnittenem Pankreas gibt, den Blutzucker absenken kann. Sikinami¹⁸⁾ gelang es, einen blutzuckersenkenden Stoff aus Hefe und verschiedenartigen Bakterien zu extrahieren. Nach Nagai¹⁹⁾ kann der Extrakt aus Backhefe sowohl peroral als auch aperoral den Blutzucker bei normalen Kaninchen herabsetzen. Maebara²⁰⁾ hat ebenfalls beobachtet, dass der Extrakt aus Backhefepulver den Blutzucker normaler Kaninchen absenkt und die Adrenalinhyperglykämie hemmt. Tanno²¹⁾ konnte eine blutzuckersenkende Substanz aus 19 Arten pflanzlichen Stoffen, Sesam, Bohnen usw. und Kawada²²⁾ aus Lactobazillen extrahieren. Ich habe auch eine blutzuckersenkende Substanz aus verschiedenen Weichtieren zu isolieren versucht, zugleich wurde der von Sikinami in unserer Klinik mitgeteilte Eigelbextrakt bereitet, um die Wirkung des Extraktes mit der von den neuen Extrakten zu vergleichen.

Versuchsmaterial und Methode.

(1) Versuchsmaterial.

Das frische Material wurde von „Onagawa Suisan Zikkenzyo“ (Versuchsstation für Wasserprodukte Onagawa) der Kaiserlichen Tohoku-Universität geliefert. Das frische Eigelb wurde gesammelt und zum Versuche benutzt.

(2) Darstellungsmethode.

Die Extrakte wurden nach der modifizierten Methode von Dudley²³⁾ dargestellt. Das frische Material wird nämlich im Mörser fein zerkleinert. Ein Zehntel Gewicht Pulver der Pikrinsäure wird damit vermischt und dann zur gelblichen Paste zermahlen, darnach werden zweifache Volumen von 80% Azeton zugesetzt und umgerührt. Nach 5–6 Stunden langem Stehenlassen wird diese halbflüssige Sub-

stanz filtriert und das Filtrat bei niedriger Temperatur (30–35,0° C) im Vakuum eingeeengt, bis kein Azeton mehr vorhanden ist. Darauf kommt das Material in eine breite Steingutschüssel, um noch etwa vorhandenes Azeton mit kalter Luft wegzublasen und die Flüssigkeit einigermassen zu konzentrieren. Daraus gewinnt man durch Filtration einen Niederschlag. Dieser Niederschlag wird im Scheidetrichter mit Äther aufgerührt; Lipoid und andere wirksame Substanzen lösen sich im Äther. Nach 24 Stunden langem Stehenlassen wird Äther aus dem Scheidetrichter weggegossen, und der Niederschlag kommt in die Steingutschüssel, um Äther und Wasser mit einem elektrischen Ventilator zu entfernen. Im Verhältnis von 100 g Material zu 10 ccm Salzsäure-Alkohol wird dieses Präzipitat 1–2 Stunden lang mit dem Salzsäure-Alkohol (mit Salzsäure bis 2,5% angesäuertem 70% Alkohol) gelöst und filtriert. Werden zum Filtrat 5–10fache Volumen von absolutem Azeton zugefügt, so entsteht eine flockige Fällung. Nach 24 Stunden langem Stehenlassen wird Azeton abgegossen. Das gesammelte Präzipitat wird mit Äther spülend zentrifugiert. Wenn der Niederschlag und Äther schliesslich ihren Farbenton verloren haben, wird der erstere im Vakuum getrocknet. Diese Trockensubstanz wird in geringer Menge Wasser gelöst, diese Lösung ist stark sauer. Wenn sie darauf mit verdünntem Ammoniakwasser bis zur Reaktion von pH ungefähr 5,8 versetzt wird, so entsteht plötzlich ein Niederschlag. Dieser Niederschlag wird im Vakuum getrocknet. Die Trockensubstanz bleibt als eine gelatinöse Substanz auf dem Boden des Bechers. Zerkleinert man sie im Mörser fein, so gewinnt man Pulver. Dieser Extrakt löst sich leicht in schwach angesäuertem destilliertem Wasser, aber nicht in neutralem destilliertem Wasser. Darum wird er in schwach angesäuertem destilliertem Wasser gelöst zum Versuche angewendet.

(3) *Versuchsmethode.*

Mit Tohukara gefütterte Kaninchen mit ungefähr 1,5 kg Körpergewicht wurden als Versuchstiere benutzt. Man liess sie 24 Stunden vor dem Versuche und während desselben hungern. Die Extraktlösung wurde subkutan am Seitenbauch des Versuchstiers injiziert. Vor der Injektion, 1 Stunde nach derselben und danach alle 2 Stunden wurde das Blut aus den Ohrrendvenen entnommen und sein Blutzuckergehalt nach der Hagedorn-Jensenschen Methode bestimmt.

V Versuchsergebnisse.

(1) *Eigelbextrakt.*

Aus 340 g frischem Eigelb (aus 20 Hühnereiern) erhielt man 0,0211 g weisses Pulver. Gab man es, in 5,0 ccm schwach angesäuertem destilliertem Wasser gelöst, einem männlichen Kaninchen mit 1860 g Körpergewicht am Seitenbauch unter die Haut, so stieg der Blutzucker 1 Stunde nach der Injektion ein wenig an, begann nach 3 Stunden allmählich abzusinken und erreichte nach 24 Stunden den tiefsten Wert von 0,043 g/dl. 30 Stunden nach der Injektion begann die Blutzuckerkurve anzusteigen und zeigte nach 48 Stunden 0,066 g/dl. Das Versuchsergebnis stimmt mit dem von Sikinami ganz überein.

(2) *Extrakt aus dem Eingeweide des Seepolyten.*

Aus 960 g Eingeweide des Seepolyten (Magen, Lungen, Leber, Gallenblase usw.) gewann man 0,057 g grünlich braunes Pulver. Wenn man dieses einem männlichen Kaninchen mit 1550 g Körpergewicht injizierte, stieg der Blutzuckergehalt bis 3 Stunden nach der Injektion an, begann nach 5 Stunden rasch abzusinken und setzte sich nach 24 Stunden auf 0,048 g/dl, nämlich ungefähr auf die Hälfte des Wertes vor der Injektion herab. Nach 48 Stunden stieg er bis 0,055 g/dl an.

(3) *Seescheideextrakt.*

Aus 550 g Seescheide bekam man 0,032 g weisses Pulver. Injizierte man dies einem weiblichen Kaninchen mit 1750 g Körpergewicht, so stieg der Blutzucker bis 3 Stunden nach der Injektion an, fing nach 5 Stunden an allmählich zu fallen und erreichte nach 24 Stunden 0,070 g/dl. 30 Stunden nach der Injektion begann er wieder anzusteigen.

(4) *Extrakt aus rohem Cystophyllum.*

1000 g rohes Cystophyllum lieferte 0,0063 g grünes Pulver. Spritzte man dies einem männlichen Kaninchen mit 1410 g Körpergewicht ein, so stieg der Blutzuckergehalt 1 Stunde nach der Injektion etwas an, begann nach 3 Stunden abzusinken und fiel nach 24 Stunden auf 0,049 g/dl. Nach 30 Stunden begann er wieder zu steigen. Die oben beschriebenen Versuchsergebnisse sind in Tabelle I und Fig. I angegeben.

(5) *Mytilus crassitesta.*

Was den Körperbau von *Mytilus crassitesta* anbelangt, so erblickt man, wenn man die Muscheln aufmacht, das dunkelbraune Hepatopankreas, das den Verdauungskanal in der Mitte umgibt. Links und rechts von dem Hepatopankreas sind dünne, hellbraune Kiemen, unter denen die Geschlechtsdrüsen vorhanden sind. Die Geschlechtsdrüse des Weibchens ist rötlich und die des Männchens hellgelb. Sie sind in der Zeichnung angezeigt.

a) Extrakt aus *Mytilus crassitesta* (beide Geschlechter gemischt)

Aus 1000 g *Mytilus crassitesta* (beide Geschlechter gemischt) gewann man 0,0084 g gelblichbraunes Pulver. Injizierte man dies einem männlichen Kaninchen mit 1350 g Körpergewicht, so begann der Blutzuckergehalt 3 Stunden nach der Injektion abzusinken und zeigte nach 24 Stunden 0,034 g/dl und nach 30 Stunden den tiefsten Wert von 0,025, wobei die Krämpfe auftraten und das Kaninchen zugrunde ging.

b) Extrakt aus *Mytilus crassitesta* (Weibchen)

Aus 500 g *Mytilus crassitesta* (Weibchen) bekam man 0,0052 g gelblichbraunes Pulver. Gab man dies einem männlichen Kaninchen mit 1660 g

Tabelle

Hypoglykämische Wirkung einiger Weichtierextrakte

Datum	Name d. Materials	Menge d. Materials (g)	Gewonnene Menge (g)	Injektionsmenge (g)	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht
22/XII 1940	Eingeweide d. Seepolyphen	960	0,057	0,057	1,550 ♂
5/II 1941	Seescheide	550	0,032	0,032	1,750 ♀
10/II "	Eigelb	340	0,0211	0,0211	1,860 ♂
12/V "	Cystophyllum	1000	0,0063	0,0063	1,410 ♂

Körpergewicht, so begann der Blutzucker 3 Stunden nach der Injektion abzusinken und fiel nach 24 Stunden auf 0,041 g/dl, nach 48 Stunden auf 0,027 g/dl und nach 53 Stunden auf 0,022 g/dl (den tiefsten Wert). Dabei wurde das Versuchstier von den Krämpfen befallen und ging daran ein.

Wenn man 0,0017 g gelblichbraunes Pulver, welches ebenfalls aus 200 g Weibchen extrahiert worden war, einem männlichen Kaninchen mit 1150 g Körpergewicht verabreichte, begann der Blutzuckergehalt unmittelbar nach der Injektion abzusinken und zeigte nach 24 Stunden 0,053 g/dl, nach 48 Stunden 0,038 g/dl. Wenn er nach 55 Stunden den tiefsten Wert (0,024 g/dl) erreichte, bekam das Versuchstier den Krampfanfall und ging zugrunde.

Fig. 1. Einfluss der Injektion blutzuckersenkenden Stoffe auf den Blutzuckerwert.

I. im Vergleich des Eigelbextraktes

Vor d. Injektion	Blutzucker (g/dl)								
	Nach der Injektion								
	1 St.	3 St.	5 St.	7 St.	9 St.	11 St.	24 St.	30 St.	48 St.
0,086	0,101	0,100	0,075	0,073	0,069	0,065	0,048		0,055
0,093	0,111	0,095	0,088	0,081	0,079	0,079	0,070	0,081	0,084
0,082	0,089	0,082	0,072	0,063	0,057	0,055	0,043	0,050	0,066
0,068	0,072	0,067	0,065	0,059	0,063	0,057	0,049	0,070	0,068

c) Extrakt aus *Mytilus crassitesta* (Männchen)

Aus 220 g *Mytilus crassitesta* (Männchen) gewann man 0,0225 g gelbes Pulver. Spritzte man dies einem Männlichen Kaninchen mit 1700 g Körpergewicht ein, fing der Blutzucker gleich nach der Injektion an sich herabzusetzen und fiel nach 24 Stunden auf 0,052 g/dl und nach 48 Stunden auf 0,057 g/dl und nach 72 Stunden auf 0,018 g/dl, wobei die Krämpfe entstanden und das Versuchstier zugrunde ging.

Wir haben ferner aus jedem Eingeweide von *Mytilus crassitesta* einen Extrakt isoliert und seine Wirkung auf den Blutzucker normaler Kaninchen untersucht, um festzustellen, in welchem Eingeweide die wirksame Substanz vorhanden ist.

Fig. 2. いがひ (*Mytilus crassitesta*)

d) Eizellenextrakt.

Aus 180 g Eizellen bekam man 0,0025 g gelblich-braunes Pulver. Injizierte man dies einem männlichen Kaninchen mit 1200 g Körpergewicht, so begann der Blutzucker unmittelbar nach der Injektion abzusinken und zeigte nach 24 Stunden 0,055 g/dl, nach 52 Stunden 0,024 g/dl und nach 56 Stunden 0,020 g/dl. Da wurde das Versuchstier von den Krämpfen befallen und ging ein.

Aus 100 g Eizellen gewann man 0,0016 g Extrakt. Wenn man ihn einem weiblichen Kaninchen mit 1350 g Körpergewicht einspritzte, begann der

Tabelle
Hypoglykämische Wirkung von Extrakten

Datum	Name d. Materials	Menge d. Materials (g)	Gewonnene Menge (g)	Injektionsmenge (g)	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Ver d. Injektion			
							1 St.	3 St.	5 St.
26/IV 1941	Ganzenkörper (♂ + ♀)	1000	0,0084	0,0084	1,350 ♂	0,081	0,081	0,076	0,074
21/V "	Ganzenkörper (♀)	500	0,0052	0,0052	1,660 ♂	0,083	0,086	0,081	0,074
3/VII "	"	200	0,0017	0,0017	1,150 ♂	0,083	0,080	0,080	0,076
27/V "	Ganzenkörper (♂)	220	0,0225	0,0225	1,700 ♂	0,085	0,073	0,070	0,070
25/VI "	Eizellen	180	0,0025	0,0025	1,200 ♂	0,090	0,085	0,086	0,082
4/VII "	"	100	0,0016	0,0016	1,350 ♀	0,098	0,095	0,085	0,083
29/VI "	Hepatopankreas	80	0,001	0,001	1,250 ♂	0,088	0,071	0,067	0,066
2/VII "	"	100	0,0014	0,0014	1,230 ♂	0,093	0,088	0,080	0,073
9/VII "	Geschlechtsdrüsen (♂)	110	0,004	0,004	1,880 ♂	0,092	0,095	0,099	0,097
9/VII "	Übrige Körperteile	100	0,0022	0,0022	1,820 ♂	0,086	0,093	0,095	0,092

(K.).....Krämpfe

Tabelle
Einfluss der Glykose auf durch Injektion des Extraktes aus

Datum	Name d. Materials	Menge d. Materials (g)	Gewonnene Menge (g)	Injektionsmenge (g)	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Vor d. Injektion		
							1 St.	3 St.
25/VI 1941	Eizellen	180	0,0025	0,0025	1,200 ♂	0,090	0,085	0,086
4/VII "	"	100	0,0016	0,0016	1,350 ♀	0,098	0,095	0,085
2/VII "	Hepatopankreas	100	0,0014	0,0014	1,230 ♂	0,093	0,088	0,080

(K.).....Kramf

† .....Tod

II.

aus *Mytilus crassitesta*

Blutzucker											
Nach der Injektion											
7 St.	9 St.	11 St.	24 St.	30 St.	33 St.	45 St.	48 St.	50 St.	53 St.	55 St.	72 St.
0,070	0,067	0,063	0,034	0,025 (K.)							
0,063	0,060	0,052	0,041	0,043			0,027		0,022 (K.)		
0,070	0,067	0,060	0,053	0,050			0,038		0,028	0,024 (K.)	
0,066	0,063	0,061	0,052		0,048		0,057			0,035	0,018 (K.)
0,075	0,060	0,059	0,055		0,046				0,024	0,020 (K.)	
0,080	0,074	0,070	0,058	0,050			0,032	0,030 (K.)			
0,052	0,050	0,048									
0,070	0,067	0,054	0,044	0,028 (K.)							
0,093	0,093	0,092	0,097		0,086	0,093					
0,088	0,088	0,086	0,090	0,091			0,087				

III.

Mytilus crassitesta hervorgerufene, hypoglykämische Krämpfe.

Blutzucker											
Nach der Injektion											
5 St.	7 St.	9 St.	11 St.	24 St.	30 St.	33 St.	48 St.	50 St.	53 St.	55 St.	
0,082	0,075	0,060	0,059	0,055		0,046			0,024	25% Glykose- injektion ↓ 0,020 (K.)†	
0,083	0,080	0,074	0,070	0,058	0,050		0,032	50% Glykose- injektion ↑ 0,030 (K.)†			
0,073	0,070	0,067	0,054	0,044	25% Glykose- injektion ↓ 0,028 (K.)†						

Fig. 3. Wirkung der Extrakte aus verschiedenen Körperteilen von *Mytilus crassitesta*.

Blutzucker gleich nach der Injektion sich herabzusetzen und fiel nach 24 Stunden auf 0,058 g/dl, nach 48 Stunden auf 0,032 g/dl und erreichte nach 50 Stunden den tiefsten Wert von 0,030 g/dl. Unter den dabei entstandenen Krämpfen ging das Versuchstier zugrunde.

* e) Extrakt aus Hepatopankreas.

100 g Hepatopankreas lieferten 0,0014 g dunkelbraunes Pulver. Gab man dies einem männlichen Kaninchen mit 1230 g Körpergewicht, so begann der Blutzuckergehalt unmittelbar nach der Injektion zu fallen und zeigte nach 24 Stunden 0,044 g/dl und nach 30 Stunden 0,028 g/dl, wobei die Krämpfe auftraten und das Versuchstier zugrunde ging.

f) Extrakt aus männlicher Geschlechtsdrüse.

Aus 110 g männlicher Geschlechtsdrüse bekam man 0,004 g gelbes Pulver. Injizierte man es einem männlichen Kaninchen mit 1880 g Körpergewicht, so sah man keine Herabsetzung des Blutzuckergehaltes. Selbst 45 Stunden nach der Injektion blieb der Wert des Blutzuckers gleich dem vor der Injektion.

g) Extrakt aus den übrigen Körperteilen.

Aus 100 g übriger Körperteile ausser Eizellen und Hepatopankreas gewann man 0,0022 g Extrakt. Wenn man ihn einem Kaninchen mit 1820 g Körpergewicht einspritzte, setzte sich der Blutzucker selbst 48 Stunden nach der Injektion nicht herab.

Die oben geschilderten Ergebnisse sind in Tabelle II und Figure 3 angegeben.

h) Einfluss der Glykose auf durch Injektion des Extraktes aus *Mytilus crassitesta* hervorgerufene, hypoglykämische Krämpfe.

Wenn man Extrakte aus Eizellen und Hepatopankreas von *Mytilus crassitesta* normalen Kaninchen einspritzte und diese 30–50 Stunden nach der Injektion die hypoglykämischen Krämpfe bekamen, injizierte man ihnen sofort intravenös 20–100 ccm 25–50 %iger konzentrierter Glykose, aber die Versuchstiere konnten dadurch nicht dem Tode entgehen. Beispielsweise sieht man näheres in Tabelle III.

Wie man aus den Versuchsergebnissen sieht, konnte man aus den Weichtieren Extrakte darstellen, die auf den Blutzucker des Kaninchens senkend wirken. Diese blutzuckersenkende Wirkung ähnelt der des Eigelbextraktes. Die Wirkung tritt sehr langsam auf und dauert über 2 Tage. Eingehend studiert wurde der Extrakt aus *Mytilus crassitesta*. Der Extrakt dieser Muscheln wirkt auf den Blutzucker stark senkend, so dass das injizierte Kaninchen unter den hypoglykämischen Krämpfen zugrunde ging. Der Unterschied der Geschlechter macht nicht viel aus. Die Extrakte aus Eizellen und Hepatopankreas wirkten am stärksten. Der Extrakt männlicher Geschlechtsdrüsen war gar nicht wirksam, ebenso unwirksam war der aus den übrigen Körperteilen ausser Eizellen und Hepatopankreas.

Aus dem Obigen erkennt man, dass diese Wirkung hauptsächlich in Hepatopankreas und Eizellen vorhanden ist, was mit der Erfahrung mit Austern von Siki-nami im Einklang steht.

Schluss.

Wir haben aus Eigelb, Seescheide, *Cystophyllum*, Eingeweide des Seepolypen und *Mytilus crassitesta* nach der modifizierten Methode von Dudley Extrakte dargestellt und ihre Wirkung auf den Blutzucker normaler Kaninchen untersucht und sind zum folgenden Schluss gelangt.

1) Wir konnten aus Eigelb, Seescheide, *Cystophyllum*, Eingeweide des Seepolypen und *Mytilus crassitesta* die blutzuckersenkenden Substanzen extrahieren.

2) Der Extrakt aus *Mytilus crassitesta* wirkt auf den Blutzucker beträchtlich herabsetzend und lange anhaltend und ruft bei Kaninchen die

hypoglykämischen Krämpfe hervor, unter denen sie zugrunde gehen.

3) Die Extrakte aus Eizellen und Hepatopankreas von *Mytilus crassitesta* wirken auf den Blutzucker besonders stark senkend. Wenn Kaninchen durch Injektion davon die hypoglykämischen Krämpfe bekommen, so kann sie nicht mehr durch eine Glykoseinjektion vor dem Tode retten.

Literatur.

- (1) Kumagai u. Sato, Nippon Naikwa Gakkai Z., 1923, **11**, 205.
  - (2) Best u. Scott, Journ. Amer. med. Assoc., 1923, **81**, 382.
  - (3) Ashby, Amer. Journ. Physiol., 1923, **67**, 77.
  - (4) Collip, Amer. Journ. Physiol., 1923, **63**, 391.
  - (5) Brugsh u. Horsters, Biochem. Z., 1924, **147**, 150.
  - (6) Best, Smith u. Scott, Amer. Journ. Physiol., 1924, **68**, 161.
  - (7) Kozuka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, **9**, 130.
  - (8) Sikinami, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, **10**, 1.
  - (9) Sikinami, Tohoku Journ. Exp. Med., 1929, **12**, 425.
  - (10) Maebara, Nihon Naibunpitsu. Z., 1934, **10**, 433.
  - (11) Tominaga, Nihon Seikag. Kh., 1935, **10**, 168.
  - (12) Tanno, Tohoku Journ. Exp. Med., 1936, **29**, 17.
  - (13) Collip, Journ. biol. Chem., 1923, **56**, 513.
  - (14) Funk u. Corbit, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1923, **20**, 422.
  - (15) Eisler u. Portheim, Biochem. Z., 1924, **148**, 566.
  - (16) Neukirch u. Wankell, Klin. Wschr., 1924, 1936.
  - (17) Eppinger, Mark u. Wagner, Klin. Wschr., 1925, 1870.
  - (18) Sikinami, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, **10**, 560.
  - (19) Nagai, Kansai Izi., 1933, **5**, 157.
  - (20) Maebara, Nihon Naibunpitsu. Z., 1934, **9**, 803.
  - (21) Tanno, Tohoku Journ. Exp. Med., 1936, **29**, 17.
  - (22) Kawada, Nihon Seikag. Kh. 1938, **13**, 5.
  - (23) Dudley, Biochem. Journ. 1924, **18**, 147.
-