Studien über die den Kohlehydratstoffwechsel regulierende Tätigkeit der Leber.

II. Mitteilung: Beeinflussung der Wirkung des Insulins auf Blutzucker und Blutmilchsäure durch Leberpassage.

Von

Akira Iizuka

(飯塚 章)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Tohoku Universität zu Sendai.)

(Received for publication, March 6, 1944)

In der 1. Mitteilung¹ wurde bestätigt, dass die Fähigkeit des Blutes, den Blutzucker- und Milchsäurespiegel zu beeinflussen, durch Leberpassage Veränderungen erfährt. Soma² entnahm Kaninchen zu einer Zeit, in der bei ihnen durch intravenöse Zufuhr eines Quecksilbermittels Diurse herbeigeführt war, Lebervenen- und Ohrvenenblut sowie Galle und infundierte sie anderen Kaninchen in die Ohrvene, um ihre diuretische Wirkung zu untersuchen. Dabei stellte er fest, dass Lebervenenblut allein manifest diuretisch wirkt, was aber nicht der Fall ist, wenn die Leber geschädigt ist oder das Retikuloendothelialsystem (R.E.S.) blockiert ist. Das deutete er so, dass sich das Quecksilbermittel in der Leber in irgendeine diuresefördernde Substanz umwandelt oder die Leber eine solche Substanz produzieren lässt, dies dann wohl in das Lebervenenblut übertritt, und kam zu dem Schluss, dass diese Erscheinung besonders mit dem R.E.S. in innigem Zusammenhang stehen müsse.

Hier stoßen wir auf die Frage, welche Veränderung die Wirkung des Insulins, das ja einen sehr starken Einfluss auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel ausübt, durch Leberpassage erleidet. Wenn es auch bereits feststeht, dass Insulin den Blutzuckerspiegel zu senken vermag, gehen doch die Meinungen über seinen Einfluss auf die Blutmilchsäure noch sehr auseinander.

Mendel, Engel u. Goldscheider,³ Best u. Ridaut,⁴ Cori,⁵ Servantie,⁶ Bornstein u. Schmutzler⁷ u.a. sind der Ansicht, dass Blutmilchsäure durch Insulin keine bestimmten Veränderungen erfährt. Aber Briggs⁸ u. seine Mitarbeiter, Baur u. Kuhn,⁹ Isaac u. Adler,¹⁰ Katayama u. Kili-an,¹¹ Kume,¹² Matsuoka,¹³ Yamada,¹⁴ Collazo u. Almela¹⁵ u.a. konnten Zunahme der Blutmilchsäure bei Verabreichung von Insulin beobachten. Dage-

gen wurde von Staub, Günther u. Fröhlich,¹⁶ Hepburn, Latchford, McCormick u. Macleod,¹⁷ Collazo u. Supniewski,¹⁸ Terada,¹⁹ Oda,²⁰ Yamada,²¹ Kikuchi,²² Hunatu²³ u.a. Abnahme der Milchsäure festgestellt; Collazo u. Lewicki,²⁴ Kawamura,²⁵ Hirayoshi²⁶ teilten mit, dass Insulin in grossen Dosen zunahme, in kleinen dagegen Abnahme der Blutmilchsäure hervorruft. In letzter Zeit stellten Kikuta,²⁷ Miura²⁸ und Hayashi²⁹ in der hiesigen Klinik fest, dass Insulin in grossen Dosen den Milchsäure des Blutes vermindert.

Wenn auch die Beobachtungen über den Einfluss des Insulins auf die Blutmilchsäure, wie oben erwähnt, verschieden sind und noch nicht übereinstimmen, so liegt die Annahme sehr nahe, dass sich der Milchsäurespiegel durch Zufuhr von grossen Dosen Insulin erniedrigt. Nun, von hohem Interesse ist zu untersuchen, welche Veränderungen diese Hypoglykämie und Hypolactacidämie erzeugende Wirkung des Insulins erfährt, wenn es intravenös zugeführt, die Leber passiert, und man auf diese Weise den Zusammenhang zwischen Insulin und Leber, mithin die Bedeutung der Leber für den Kohlehydratstoffwechsel von diesem Standpunkt aus untersucht.

In den vorliegenden Versuchen wurden Kaninchen grosse Dosen Insulin in die Blutbahn gegeben und ihnen entnommenes, in die Leber ein und aus ihr ausströmendes Blut anderen Kaninchen infundiert, um danach die Veränderungen des Blutzucker- und des Blutmilchsäurespiegels zu ermitteln und so festzustellen, welchen Einfluss beide Blutarten auf den Kohlehydratumsatz anderer Individuen ausüben.

Versuchsmethode.

Gesunden Kaninchen und solchen mit Leberschädigungen oder blockiertem R.E.S. wurde Insulin in grossen Dosen zugeführt und die Wirkung ihres Carotis- und Lebervenenblutes auf den Blutzucker und die Blutmilchsäure anderer Empfängerkaninchen verglichen. Die Kaninchen (sowohl Spender wie Empfänger) haben vorher 12 Stunden lang gefastet. Da die Versuchsanordnung und Bestimmungsmethode die gleichen wie in der 1. Mitteilung sind, wird ihre Beschreibung hier unterlassen. Dem Spender wurden 5 EH Insulin ("Inselin" Tomoda) pro kg Körpergewicht in eine Ohrvenen eingespritzt, und nach Ablauf von 5 Minuten Carotis- und Lebervenenblut entnommen, um 2 anderen Empfängern je 5 ccm jeder Blutart pro kg Körpergewicht intravenös zu injizieren. Die Blutproben wurden aus der A. carotis vor, sowie 30, 60 und 90 Minuten nach der Blutinfusion entnommen. Nebenbei sei hier bemerkt, dass die Daten der 1. Mitteilung als Kontrollwerte zum Vergleich herangezogen wurden, da Versuchsmethode, infundierte Blutmenge und Blutproben die gleichen wie in der vorangehenden Mitteilung waren.

I. Versuche mit insulinisierten, normalen Kaninchen entnommenem Carotis- und Lebervenenblut.

Carotis- und Lebervenenblut von 5 mit Insulin vorbehandelten, normalen Kaninchen wurden je 5 anderen Kaninchen injiziert und der

Fig. 1. Prozentige Veränderungen des Blutzucker- u. Blutmilchsäurespiegels nach intravenöser Infusion von Carotis- u. Lebervenenblut des mit Insulin vorbehandelten normalen Kaninchens. (Durchschnittswerte)

Einfluss auf den Blutzucker- und Blutmilchsäurespiegel dieser Empfänger untersucht. Die Durchschnitte der prozentualen Ab- und Zunahme der betreffenden Werte sind in Fig. 1 wiedergegeben.

Blutzucker: Nach Infusion von Carotisblut sinkt der Zuckerspiegel ausnahmslos mässig und erreicht, abgesehen von Versuch 3, bei dem er erst nach 60 Minuten seinen tiefsten Stand zeigt, in den übrigen Versuchen nach 30 Minuten sein Minimum. Wenn er sich auch danach in allen Versuchen zur Renormalisierung bestrebt, ist er doch

nach 90 Minuten gegenüber dem Vorwert immer noch deutlich niedriger.

Nach Infusion von Lebervenenblut sinkt der Zuckerspiegel ausnahmslos leicht und zeigt in 3 Versuchen nach 30 Minuten, in den übrigen aber nach 60 Minuten seinen tiefsten Stand, allein sein Absinken ist so geringfügig, dass es sich mit dem bei Carotisblutinfusion gar nicht vergleichen lässt. Danach erhöht sich der Zuckerspiegel allmählich, und wenn er auch allein in Versuch 3 nach 90 Minuten höher als der Vorwert liegt, nähert er sich in den übrigen Versuchen dem Vorwert, ohne ihn jedoch zu erreichen. Der Prozentsatz seines Sinkens ist im Vergleich mit dem bei Carotisblutinfusion in den entsprechenden Zeitabläufen meist niedriger.

Aus dem Gesagten geht also hervor, dass Carotis- und Lebervenenblut von insulinisierten Kaninchen wohl eine Blutzucker vermindernde Wirkung haben, diese Wirkung aber bei Lebervenenblut erheblich abgeschwächt ist.

Blutmilchsäure: Die Milchsäure nimmt ebenfalls nach Blutinfusion ab und zeigt nach Ablauf von 30–60 Minuten ihre stärkste Verminderung. Aber bei Lebervenenblut ist der Grad der Hypolactacidämie nach der Infusion schwächer als bei Carotisblut. Wenn sich auch eine solche Hypo-

lactacidämie nachher allmählich renormalisiert, liegt der Milchsäurespiegel bei Carotisblut nach Ablauf von 90 Minuten noch in sämtlichen Versuchen niedriger als sein Anfangswert, während er bei Lebervenenblut in 3 Versuchen über den Anfangswert steigt, in den 2 übrigen Versuchen dagegen den letzteren nicht erreicht, sich jedoch im Vergleich mit dem bei Carotisblutinfusion vielmehr dem Anfangswert nähert.

Aus dem Gesagten geht nämlich hervor, dass Carotis- und Lebervenenblut von insulinisierten Kaninchen wohl eine Milchsäurevermindernde Wirkung haben, aber der Grad der Wirkung bei Lebervenenblut deutlich schwächer ist und dass auch die Renormalisierung der hervorgerufenen Hypolactacidämie bei Lebervenenblut schneller erfolgt.

Es ist allerdings eine selbstverständliche Tatsache, dass das Blut von mit grossen Dosen Insulin behandelten Kaninchen, wie oben erwähnt, die eigentliche Wirkung des Insulins, d.h. Blutzucker- und Blutmilchsäureverminderung, die im Eingang berührt wurde, zeigt; allein man kann einen interessanten Unterschied zwischen Carotis- und Lebervenenblut wahrnehmen, wenn man beide Blutarten in ihrer Wirkung vergleicht. Die Wirkung des Lebervenenblutes ist nämlich im Vergleich mit der des Carotisblutes immer deutlich schwächer. Wie in der 1. Mitteilung geschildert wurde, kann Carotisblut normaler Kaninchen Hyperglykämie und leichte Hypolactacidämie, Lebervenenblut dagegen Hypoglykämie und Hypolactacidämie hervorrufen. Darum sollte Lebervenenblut von insulinisierten Kaninchen eigentlich eine Verstärkung seiner Wirkung erfahren, allein es zeigt in Wirklichkeit eine gegenüber Carotisblut stark abgeschwächte Insulinwirkung. Das muss als eine sehr interessante Tatsache bezeichnet werden.

Maehara,³⁰ D'Amato u. Lombardi³¹ beobachteten, dass bei Injektion einer Mischung von Insulin und Leberextrakt eine viel stärkere Insulinwirkung auftrat, als wenn man Insulin allein verabreichte, und stellten fest, dass die Wirkung des Insulins durch Leberextrakt verstärkt wurde. Chilla³² teilte mit, dass bei Diabetikern, bei denen Insulin unwirksam blieb, durch Verabreichung von Insulin mit Leberextrakt befriedigende Erfolge erzielt werden konnten. Dagegen haben Oda,³³ Leszler u. Pauliczky³⁴ und Steinitz³⁵ nachgewiesen, dass Leberextrakt, wenn man ihn auch zugleich mit Insulin darreicht, die Wirkung des letzteren keineswegs verstärkt. Soga³⁶ aber beobachtete, dass im Gegenteil die Insulinwirkung durch gleichzeitige Verabreichung von Leberextrakt gehemmt wird. Da er auch bei Darreichung von Insulin mit Muskelextrakt ähnliche Ergebnisse gewann, so sagte er, dass diese hemmende Wirkung keine spezifische des Leberextraktes sei. Nach Miyazaki u. Yamamoto,³⁷ Hungerland³⁸ soll Insulinhypoglykämie durch längere Verabreichung von Leberextrakt abgeschwächt werden. Hazama³⁹ stellte aus Beimischungen von Insulin zu Leber-, Gehirn- oder Muskelbrei Extrakte her und untersuchte damit die Insulinwirkung; da er

dabei wohl bei Gehirn- und Muskelextrakt, aber nie bei Leberextrakt eine Blutzucker vermindernde Wirkung wahrnahm, so gab er an, die Leber zerstöre das Insulin. Wenn auch über den Zusammenhang zwischen Insulinwirkung und Leberextrakt, wie oben erwähnt, Meinungsverschiedenheiten vorliegen, sind die Versuche der obengenannten Autoren doch von ganz anderer Art als die meinen, denn ihre Versuche wurden mit Leberextrakt durchgeführt. Aus meinen Versuchsergebnissen geht jedenfalls hervor, dass die Insulinwirkung durch Leberpassage deutlich abgeschwächt wird.

Nachdem Bürger u. Kohl⁴⁰ nachgewiesen hatten, dass das Blut von Menschen und Tieren eine Insulin zerstörende Kraft besitzt, stellte Kohl⁴¹ durch weitere Untersuchungen fest, dass diese Kraft des Blutes bei Diabetikern sehr gesteigert ist, bei Carcinom, Hypertonie, Lungentuberkulose, Schilddrüsen- und Nierenerkrankungen dagegen keine Abweichung von der gesunden Menschen zeigt. Da er ferner nachwies, dass sie bei Leberzirrhose deutlich herabgesetzt ist, schloss er, sie hänge wahrscheinlich wesentlich mit der Leberfunktion zusammen. Diese Ansicht scheint gewissermassen mit vorliegenden Versuchsergebnissen übereinzustimmen. Darum ist es eine interessante Frage, wie sich diese Insulin abschwächende Kraft nach Passage durch die geschädigte Leber verhält.

II. Versuche mit zuerst experimentell lebergeschädigten, dann mit Insulin vorbehandelten Kaninchen entnommenem Carotis- und Lebervenenblut.

Den nach gleicher Methode wie in Mitteilung I. lebergeschädigten Kaninchen wurden nach Verabreichung von Insulin Carotis- und Lebervenenblut entnommen und 2 anderen gesunden Empfängerkaninchen in die Ohrvene infundiert. An den vor und nach der Infusion aus der A. carotis der Empfänger entnommenen Blutproben wurden vergleichende Bestimmungen ausgeführt.

1. Versuche bei Choledochusunterbindung.

Wenn nach Ablauf von ungefähr 72 Stunden nach der Choledochusunterbindung die Symptome des Ikterus deutlich auftraten, wurde dem Spenderkaninchen Insulin verabreicht und dann Carotis- bzw. Lebervenenblut entnommen und den Empfängerkaninchen injiziert. Je 5 Versuche wurden ausgeführt (Fig. 2).

Blutzucker: Nach Ablauf von 30 Minuten nach der Blutinfusion nimmt der Blutzucker ausnahmslos stark ab, und zwar zeigt er bei Carotisblut in 4 Versuchen und bei Lebervenenblut in 2 Versuchen seine stärkste Abnahme. In den übrigen Versuchen nimmt er noch weiter ab und erreicht erst nach 60 Minuten sein Minimum, um danach zum Normalwert

zurückzukehren. Wenn er auch nur in 2 Versuchen nach 90 Minuten etwas über den ursprünglichen Wert erhöht ist, erreicht er doch in den übrigen Versuchen nach Ablauf derselben Zeitspanne noch nicht den Vorwert. Der Grad der hervorgerufenen Hypoglykämie ist bei beiden Blutarten fast gleich, wenn auch bei Leber-venenblut nur um ein Geringes schwächer.

Man könnte also sagen, dass Kaninchen mit Chole-
dochusunterbindung nach
Verabreichung von Insulin
entnommenes Carotis- und
Leber-venenblut eine fast
gleichstarke Blutzucker ver-
mindernde Wirkung haben.

Blutmilchsäure:

Der Milchsäurespiegel sinkt
ebenfalls nach der Blutinfu-
sion ohne Ausnahme mässig

und erreicht nach Ablauf von 30–70 Minuten seine maximale Senkung, und zwar ist die prozentuale Abnahme, wie man aus Vergleich mit Tab. 2 ersieht, meist gleich stark, wenn sie auch in ihren Durchschnittswerten bei Leber-venenblut nur etwas geringer ist. Eine solche Hypolactacidämie neigt während des zeitlichen Ablauf zur Renormalisierung, und nach 90 Minuten nähert sich der Milchsäurespiegel ausnahmslos den Vorwerten, ohne sie jedoch zu erreichen. Der Grad des Wiederanstiegs ist bei beiden Infusionen nicht merklich verschieden.

Man könnte also sagen, dass Carotis- und Leber-venenblut von mit Insulin behandelten Kaninchen bei Chole-
dochusunterbindung eine fast
gleich starke Blutmilchsäure ver-
mindernde Wirkung haben.

2. Versuche bei Phosphorvergiftung.

0,2 ccm einer 0,5 %igen Phosphorolivenöllösung pro kg Körpergewicht wurden den Kaninchen 2 mal in einem Intervall von 24 Stunden injiziert, wenn nach Ablauf von 60–72 Stunden nach der 1. Injektion die Symptome des Ikterus deutlich auftraten, wurden die Versuche ausgeführt. Die Resultate der 5 Versuche sind in Fig. 3 wiedergegeben.

Blutzucker: Nach der Blutinfusion sinkt der Blutzuckergehalt ohne

Fig. 2. Prozentige Veränderungen des Blutzucker- u. Blutmilchsäurespiagels nach intravenöser Infusion von Carotis- u. Leber-venenblut des mit Insulin vorbe-
handelten Chole-
dochusunterbundenen
Kaninchens. (Durchschnittswerte)

Ausnahme mässig und ist bei Carotisblut in Versuch 3 und bei Lebervenenblut in Versuch 4 erst nach 60 Minuten maximal erniedrigt, während er in den übrigen Versuchen bereits nach 30 Minuten das Minimum erreicht.

Fig. 3. Prozentige Veränderungen des Blutzucker- u. Blutmilchsäurespiegels nach intravenöser Infusion von Carotis- u. Lebervenenblut des mit Insulin vereinigten Phosphorkaninchens. (Durchschnittswerte)

Wenn man dabei den Prozentsatz der Abnahme bei beiden Infusionen vergleicht, ist dieser bei Lebervenenblut nur etwas, so doch jedenfalls niedriger. Nachdem der Blutzucker sein Minimum erreicht hat, nimmt er mit dem zeitlichen Ablauf ausnahmslos zu und erreicht nach 90 Minuten bei Carotisblut in 2 Versuchen und bei Lebervenenblut ebenfalls in 2 Versuchen annähernd den Vorwert, in den übrigen Versuchen dagegen bleibt er gegenüber dem Vorwert niedriger. Das Wiederansteigen zum Normalwert

scheint bei Lebervenenblutinfusion etwas schneller zu erfolgen.

Das Carotis- und Lebervenenblut von mit Insulin behandelten, phosphorvergifteten Kaninchen haben nämlich starke Blutzuckervermindernde Wirkung, nur dass der Grad der Verminderung bei Lebervenenblut ein wenig schwächer ist.

Blutmilchsäure: Die Blutmilchsäure nimmt ebenfalls nach der Blutinfusion bald stark, bald weniger ab und zeigt nach Ablauf von 30–60 Minuten ihre maximale Verminderung, und zwar ist die prozentuale Abnahme bei Carotisblut meist etwas grösser. Eine solche Hypolactacidämie geht ausnahmslos dem zeitlichen Ablauf entsprechend wieder zurück, und nach 90 Minuten nähert sich der Milchsäurespiegel zwar dem Vorwert, bleibt aber noch etwas unter diesem, abgesehen von einem Lebervenenblutversuch, bei dem er nach 90 Minuten etwas höher als der Vorwert liegt. Das Wiederansteigen zum Normalwert scheint bei Lebervenenblutinfusion etwas schneller zustande zu kommen.

Also, das Carotis- und Lebervenenblut von mit Insulin behandelten, phosphorvergifteten Kaninchen rufen Milchsäureverminderung hervor. Der Grad der Verminderung scheint aber bei Lebervenenblut ein wenig schwächer zu sein, auch die Wirkung bei Lebervenenblut etwas schneller zu verschwinden. Allein die Differenz ist gegenüber der Norm sehr gering.

Wie aus den obenerwähnten Ergebnissen klar ersichtlich ist, haben Carotis- und Lebervenenblut der Kaninchen, deren Leberparenchym durch Choledochusunterbindung, Phosphorvergiftung u. dgl. geschädigt ist, nach Insulininjektion eine Blutzucker und Blutmilchsäure vermindernde Wirkung. Berücksichtigt man die bei Leberschädigungen ohne Insulinzusatz gewonnenen Ergebnisse der 1. Mitteilung, so ist die obenerwähnte Wirkung ohne Zweifel eine Insulinwirkung, und zwar kann die Wirkung der beiden Blutarten im ganzen genommen als gleich stark angesehen werden. Die Wirkung des Insulins wird nämlich infolge Passage durch die geschädigte Leber nicht so stark wie bei Passage durch die normale Leber abgeschwächt.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass der Leber das Vermögen, die Wirkung des Insulins bei Passage desselben durch sie erheblich abzuschwächen, zukommt, das aber bei geschädigten Leberfunktion vermisst wird.

III. Versuche mit Carotis- und Lebervenenblut von Kaninchen, deren R.E.S. zuerst blockiert wurde und die dann mit Insulin vorbehandelt wurden.

Trotz zahlreicher Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Leber und Insulinwirkung wurde, wie oben erwähnt, bisher der Einfluss der Leber mit blockiertem Retikuloendothelialsystem (R.E.S.) auf die Insulinwirkung noch so gut wie nicht untersucht. Um festzustellen, ob die in der vorhergehenden Versuchsreihe bestätigte, Insulin abschwächende Wirkung der Leber mit dem R.E.S. in irgendeinem Zusammenhang stehe,

Fig. 4. Prozentige Veränderungen des Blutzucker- u. Blutmilchsäurespiegels nach intravenöser Infusion von Carotis- u. Lebervenenblut des mit Insulin vorbehandelten Kaninchens, bei welchen vorher die Blockierung des R.E.S. angestellt wurde. (Durchschnittswerte)

wurde die vorliegende Versuchsreihe vorgenommen, bei der man Kaninchen nach Blockierung des R. S.E. Insulin in die Blutbahn brachte und dann die Insulinwirkung seines Carotis- und Lebervenenblutes untersuchte, um den Einfluss des R.E.S. in der Leber auf Insulin zu prüfen.

10 ccm Tuschenemulsion pro kg Körpergewicht wurden den Versuchskaninchen täglich einmal 7 Tage lang injiziert, um das R.E.S. zu blockieren. Am 8. Tage wurden die Versuche angestellt. Nach Zufuhr von

Insulin wurden ihm Carotis- und Lebervenenblut entnommen und anderen Kaninchen intravenös verabreicht. 5 Versuche wurden angestellt

Blutzucker: Der Blutzuckergehalt nimmt nach der Blutinfusion mässig stark ab und zeigt nach Ablauf von 30–60 Minuten ausnahmslos die maximale Abnahme, und zwar ist der Prozentsatz der Abnahme bei beiden Blutarten fast gleich hoch und zeigt keine bemerkbaren Differenzen. Wenn er auch danach mit Abschwächung der Insulinwirkung zu Erhöhung neigt, erreicht er doch nach 90 Minuten noch nicht den Anfangswert.

Also, Carotis- sowie Lebervenenblut, welches man Kaninchen mit blockiertem R.E.S. nach Verabreichung von Insulin entnommen hat, hat eine zueinander fast gleichstarke Blutzucker vermindernde Wirkung.

Blutmilchsäure: Nach Ablauf von 30 Minuten nach der Blutinfusion sinkt der Milchsäurespiegel ausnahmslos, und zwar zeigt er in je einem Versuch schon zu diesem Zeitpunkt seine maximale Abnahme, während er in den übrigen Versuchen erst nach 60 Minuten sein Minimum erreicht. Vergleicht man die prozentuale Abnahme, so scheint sie bei Lebervenenblut etwas schwächer zu sein, aber die Differenz ist nur gering. Wenn er auch nach 90 Minuten ausnahmslos zur Renormalisierung neigt, erreicht er doch ausser in einem Lebervenenblutversuch, in dem er etwas über den Vorwert erhöht ist, den Vorwert nicht.

Wie aus dem Gesagten klar hervorgeht, wurden bei Blockierung des R.E.S. ebenfalls fast gleiche Ergebnisse wie bei Leberschädigungen erzielt. Da aber vorliegende Versuche allein mit in die Leber ein- und aus ihr abfliessendem Blut angestellt wurden, wenn auch das ganze R.E.S. des Kaninchens durch Verabreichung von Tuschenemulsion blockiert war, liegt der Unterschied zwischen in die Leber ein- und aus ihr ausströmendem Blut selbstverständlich nur darin, dass das ausströmende Blut mit dem blockierten R. E. S. in der Leber im Zusammenhang steht. Während bei normaler Leber in bezug auf die Insulinwirkung sehr auffallende Unterschiede zwischen beiden Blutarten beobachtet wurden, verschwanden diese doch fast, wenn das Leberparenchym geschädigt war. Da bei Blockierung des R.E.S. in der Leber ebenfalls gleiche Ergebnisse gewonnen wurden, könnte man mit Recht schliessen, dass die Fähigkeit der Leber, die Insulinwirkung verschwinden zu lassen, sowohl auf das Leberparenchym wie auch auf das R.E.S. in der Leber zurückzuführen ist. Die Tatsache, dass in den Versuchsdaten bei den Leberschädigungen und bei Blockierung des R.E.S. die Hypoglykämie und Hypolactacidämie ergende Insulinwirkung bei Lebervenenblut etwas schwächer als bei Carotisblut ist, wenn auch nur so, dass sich der Unterschied mit dem bei normaler Leber gar nicht vergleichen lässt, könnte man so deuten, dass Leberparenchymzellen oder R.E.S. teilweise intakt bleiben und daher teilweise noch normal funktionieren.

Zusammenfassung.

Normalen Kaninchen und solchen, bei denen das Parenchym der Leber geschädigt oder das E.R.S. blockiert war, wurden nach Darreichung grosser Dosen Insulin der Leber zu- und aus ihr abfliessendes Blut entnommen und 2 anderen Empfänger-Kaninchen getrennt intravenös injiziert, um den Einfluss beider Blutarten auf den Blutzucker- und Blutmilchsäurespiegel zu untersuchen. Aus den Versuchsergebnissen gehen folgende Schlüsse hervor:

1. Bei Passage durch die normale Leber wird die Hypoglykämie- und Hypolactacidämie-erzeugende Wirkung des Insulins sehr stark abgeschwächt.
2. Bei Schädigung der Leberparenchymzellen oder bei Blockierung des R.E.S. in der Leber wird die Insulinwirkung durch Leberpassage nicht abgeschwächt.

Was nun die Bedeutung oben erhobener Tatsachen anbelangt, so ist es selbstverständlich dem Organismus schädlich, wenn durch Insulinverabreichung unnötige Veränderungen des Blutkohlehydrates hervorgerufen wird; darum bestrebt sich die normale Leber, diese unnötige Insulinwirkung abzuschwächen und damit den Kohlehydratumsatz in Ordnung zu halten. Bei Schädigung der Leberparenchymzellen oder Blockierung des R.E.S. verliert die Leber diese Fähigkeit. Diese Tatsache muss auch bei klinischer Anwendung des Insulins berücksichtigt werden.

Literatur.

1. Iizuka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1947, **49**, 131.
2. Soma, Nippon Shokakibyogakkai Zassi, 1939, **38**, 1.
3. Mendel, Engel u. Goldscheider, Klin. Wschr., 1925, 804.
4. Best u. Ridaut, Amer. Journ. Physiol., 1925, **72**, 196.
5. Cori, Journ. Biol. Chem., 1925, **63**, 253.
6. Servantie, C. r. Soc. Biol., 1925, **92**, 700.
7. Bornstein u. Schmutzler, Pflüger's Arch., 1929, **221**, 395.
8. Briggs, Kaechig, Doisy u. Weber, Journ. Biol. Chem., 1924, **58**, 721.
9. Baur u. Kuhn, Hoppe-Seyler's Zeitschr., 1924, **141**, 68.
10. Isaac u. Adler, Klin. Wschr., 1924, 1208.
11. Katayama u. Kilian, Journ. Biol. Chem., 1926-27, **71**, 707.
12. Kume, Fukuoka Ikadaigaku Zassi, 1927, **20**, 1.
13. Matuoka, Nissin Igaku, 1927, -28, **17**, 720.
14. Yamada, Keio Igaku, 1932, **12**, 1081.
15. Collazo u. Almela, Ann. Med., 1935, **38**, 371.
16. Staub, Günther u. Fröhlich, Klin. Wschr., 1923, 1337.
17. Hepburn, Latchford, McCormik u. Macleod, Amer. Journ. Physiol., 1924, **69**, 555.
18. Collazo u. Supniewski, Biochem. Zeitschr., 1924, **154**, 423.

19. Terada, Nippon Naibunpitugakkai Zassi, 1926, **2**, 302.
 20. Oda, Chiba Igakkai Zassi, 1930, **8**, 1369.
 21. Yamada, Nippon Naibunpitugakkai Zassi, 1931-32, **7**, 20.
 22. Kikuchi, Tohoku Igaku Zassi, 1931-32, **14**, 223.
 23. Funatsu, Seikai Zassi, 1936, **55**, 1967.
 24. Collazo u. Lewicki, Biochem. Zeitschr., 1925, **158**, 136.
 25. Kawamura, Kyoto Furitsuikadaigaku Zassi, 1928, **2**, 161.
 26. Hirayoshi, *Ibid.*, 1938, **24**, 841.
 27. Kikuta, Tohoku Journ. Exp. Med., 1935, **25**, 148.
 28. Miura, *Ibid.*, 1941, **39**, 319.
 29. Hayashi, *Ibid.*, 1942, **44**, 63.
 30. Maehara, Nippon Naibunpitugakkai Zassi, 1934-35, **10**, 606.
 31. D'Amato u. Lombardi, Med. Klin., 1940, **1**, 125.
 32. Chilla, Folia Med., 1930, **16**, 229.
 33. Oda, Nippon Naibunpitugakkai Zassi, 1928-29, **4**, 1197.
 34. Leszler u. Pauliczky, Zschr. f. ges. exp. Med., 1932, **81**, 268.
 35. Stejnitz, Klin. Wschr., 1932, 192,
 36. Soga, Nippon Ikadaigaku Zassi, 1940, **11**, 27.
 37. Miyazaki u. Yamamoto, Okayama Igakaki Zassi, 1931, **43**, 550.
 38. Hungerland, Klin. Wschr., 1939, 647.
 39. Hazama, Nippon Yakubutugaku Zassi, 1928, **7**, 33.
 40. Barger u. Kohl, Arch. f. exp. Path., 1933, **173**, 431. u. **174**, 130.
 41. Kohl, Klin. Wschr., 1941, 71.
-