Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 40 (1949-1950)

Artikel: Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel bei normalen, alloxandiabetischen, nebennierenlosen und alloxandiabetisch - nebennierenlosen Ratten

Autor: Weber, Hermann

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308283

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel bei normalen, alloxandiabetischen, nebennierenlosen und alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten

von Hermann Weber

EINLEITUNG

Noch bevor die Ursache des Diabetes bekannt war, hatte Claude Bernard (1, 2) die Leber als wichtigstes Organ für die Konstanterhaltung des Blutzuckers erkannt. Er stellte fest, daß je nach Fütterung, bezw. Blutzuckergehalt der Tiere entweder Zucker in der Leber zurückgehalten und als Glykogen deponiert oder aber zur Konstanterhaltung des Blutzuckers Glykogen in Zucker umgewandelt wird. Die bei der diabetischen Stoffwechselstörung im Mittelpunkt stehende Hyperglykämie führte er auf einen gesteigerten physiologischen Vorgang in der Leber zurück, wobei vermehrt Glykogen in Zucker umgewandelt wird. Auf die Ursache dieses Vorganges geht er aber nicht ein. Der Diabetes wäre also auf eine erhöhte Zuckerproduktion zurückzuführen. Claude Bernard gab bereits Anweisungen zu einer Glykogenbestimmung in den Organen. Einige Jahre später hat Kühne (3) an Leichen von Diabetikern Untersuchungen auf den Glykogengehalt der Leber und anderer Organe durchgeführt. Tatsächlich fand er weder in der Leber noch in den übrigen Organen (Milz, Niere, Lungen, Muskeln) Glykogen. 10 Jahre später bestimmte Külz (4) den Glykogengehalt der Leber an der Leiche eines schweren Diabetikers und fand 10 bis 15 g in der gesamten Leber. Mering (5) untersuchte bei vier Diabetikern nach dem Tode den Leberglykogengehalt. Zwei dieser Fälle, bei denen die Glykosurie vor dem Tode verschwunden war, zeigten kein Glykogen, dagegen enthielt die Leber bei den zwei andern noch viel Glykogen. In den Organen von fünf Diabetikerleichen konnte Abeles (6) in zwei Fällen kein Glykogen nachweisen, in den andern Fällen beträchtliche Mengen. Frerichs (7)

hat sogar bei lebenden Diabetikern mit Hilfe eines Trokars Leberstücke entnommen und mikroskopisch auf Glykogen untersucht. In einem Fall hat er kein Glykogen gefunden, in einem andern jedoch große Mengen. Neuere Untersuchungen von MIRSKY, KORENBERG, N. NELSON und W. E. NELSON (8) haben bei menschlichem Diabetes einen normalen Glykogengehalt der Leber ergeben.

Nachdem MERING und MINKOWSKI (9, 10) den experimentellen Diabetes bei Hunden entdeckt hatten, untersuchten sie bald darauf den Glykogengehalt der Organe und stellten fest, daß innert kurzer Zeit nach der Pankreasexstirpation — schon nach 24 Std. — die Glykogenreserven in der Leber völlig erschöpft sind und daß der Glykogengehalt im Muskel sehr stark abgenommen hat. Im Herzmuskel, in den Leukozyten und Lungen war er dagegen erhöht. Nach Teilexstirpation des Pankreas verbleiben in der Leber noch ziemlich große Mengen Glykogen. Die Nachuntersuchungen (11, 12, 13, 14) haben diese Befunde von MERING und MINKOWSKI bestätigt. So sahen später BRENTANO (15) sowie auch BREITBURG, SIBERT und MENTOVA (16) das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung darin, daß der Organismus nicht mehr imstande ist, aus Zucker Glykogen zu bilden. Es sei aber darauf hingewiesen, daß einerseits nach Pankreasexstirpation mit der Abnahme des Glykogens eine Zunahme des Fettgehaltes der Leber verbunden ist (17, 18, 19) und daß anderseits bei Verfettung der Leber die Fähigkeit der Glykogenbildung herabgesetzt ist (20). Es bleibt demnach die Frage offen, ob die Hemmung der Glykogenbildung in der Leber primär auf eine Störung der Insulinbildung zurückzuführen ist, oder ob die Glykogenbildung sekundär durch die infolge Totalausfalls der Pankreasfunktion auftretende Leberverfettung gehemmt wird.

Nachdem DUNN und Mitarbeiter (21, 22) entdeckt hatten, daß Alloxan eine isolierte Schädigung der β-Zellen in den Inseln des Pankreas bewirkt und dadurch Diabetes verursacht, stellte sich die Aufgabe, den Glykogengehalt, bezw. die Glykogenbildungsfähigkeit der Organe an alloxandiabetischen Tieren zu untersuchen, da bei ihnen die restlichen Pankreasfunktionen erhalten sind. Als wir uns im Jahre 1946 mit dieser Frage zu beschäftigen begannen, lagen bereits diesbezügliche Mitteilungen vor. LACKEY, BUNDE, GILL und HARRIS (23) erhielten die gleichen Resultate bei alloxandiabetischen Ratten wie MERING und MINKOWSKI bei pankreaslosen Hunden ; hier-

bei verursachte aber Alloxan Leberverfettung. GOMORI und GOLDNER (24) stellten histologisch ebenfalls eine Verminderung des Leberglykogengehaltes fest. Dagegen fanden HARD und CARR (25) bei gefütterten alloxandiabetischen Kaninchen normale Glykogenwerte in der Leber. Bei unseren Versuchen verwendeten wir gereinigtes Alloxan, welches keine Leberverfettung erzeugte. Da uns die dabei erhaltenen Resultate wichtig erschienen, haben wir einen Teil der Ergebnisse in Form einer kurzen vorläufigen Mitteilung damals veröffentlicht (26). Fast zur selben Zeit erschien eine Mitteilung von E. TUERKISCHER und E. WERTHEIMER, die im Wesentlichen die gleichen Befunde erhielten (27). Seither sind zahlreiche weitere Arbeiten erschienen, die mehr oder weniger die nämliche Frage behandeln. HOUSSAY und MAZOCCO (28), JANES, DAWSON und MYERS (29) sowie YOSHIKAZU MORITA und JAMES M. ORTEN (30) fanden, daß nach Hungern alloxandiabetische Tiere in der Leber mehr Glykogen aufwiesen als Normaltiere. Untersuchungen von HOUSSAY und MAZOCCO zeigen dagegen, daß nach Glukosefütterung der Glykogengehalt bei Normaltieren stärker ansteigt als bei alloxandiabetischen.

Unsere Untersuchungen führten wir an vier Rattengruppen durch. Wir verwendeten einerseits normale und alloxandiabetische Tiere, anderseits, um Anhaltspunkte über den Einfluß der Nebennieren zu gewinnen, nebennierenlose und alloxandiabetisch-nebennierenlose Tiere. Alle diese prüften wir unter verschiedenen Fütterungsbedingungen auf den Glykogengehalt in Leber und Skelettmuskel. Die Leber prüften wir weiterhin auf Zucker, anorganisches Phosphat und säurelösliches Gesamtphosphat, bezw. organisches Phosphat. Bei einem Teil der Versuche wurden vom organischen Phosphat noch zwei Fraktionen speziell untersucht : Pyrophosphat und Hexosephosphat.

Methodik

Für unsere Versuche verwendeten wir ausgewachsene männliche und weibliche Ratten von 110-270 g Körpergewicht. Die Tiere wurden in der in unserem Institut üblichen Weise mit 15 mg Alloxan pro 100 g Körpergewicht, subkutan verabreicht, diabetisch gemacht (31) und mit unserer Standarddiät gefüttert. Die alloxandiabetisch-nebennierenlosen Tiere, deren Nebennieren 10 Tage nach der Alloxan-

injektion entfernt wurden, kamen für die Versuche erst 2-3 Wochen nach der Operation zur Verwendung, d. h. erst dann, als der Blutzucker normal, bezw. die Glykosurie vollständig verschwunden war. Die Versuche mit Eiweißdiät sind bei Tieren durchgeführt worden, die nach einer 24stündigen Hungerperiode während 24 Std. mit Kasein-Hefegemisch gefüttert waren. Bei zwei Tieren wurde jedoch ohne vorangehende Hungerpause während 48 Std. Kasein-Hefe verfüttert. Alle Hungertiere hatten vor dem Versuch 24 Std. gehungert.

Zur Organentnahme wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und durch eine eröffnete Carotis sofort ausgeblutet. Zur Bestimmung des Muskelglykogens wurde ein Stück Gastrocnemius ausgeschnitten, sofort auf der Torsionswage gewogen, dann in ein im kochenden Wasserbad bereitstehendes Zentrifugenglas gegeben, das 2 ccm 30 %iger KOH enthielt. Zur Leberglykogenbestimmung wurde ein kleines Leberstück entnommen und damit gleich vorgegangen wie mit dem Muskelstück. Die Restleber wurde sofort gefroren und darauf zerrieben. Zur Bestimmung des Zuckergehaltes wurde in zwei Gläschen je eine kleine Menge dieses Breies gegeben ; beide wurden einzeln mit der Torsionswage gewogen und in Reagensgläsern mit $ZnSO_4$ — NaOH-Gemisch, die im kochenden Wasserbad bereitstanden, zur Enteiweißung gebracht. Für die Phosphatbestimmung haben wir ca. 1,5 - 2 g Leberbrei in ein 50 ccm-Meßkölbchen mit 10 ccm 20 %iger Trichloressigsäure gegeben und nach guter Durchmischung gesamthaft abgewogen. Hernach wurde das mit H_2O auf 50 ccm aufgefüllte Kölbchen im Eisschrank stehen gelassen.

Zur Bestimmung des Glykogens wurden die Organstücke in einem Zentrifugenglas mit 2 ccm 30 %iger KOH 1 Std. lang mit aufgesetztem Rückflußkühler im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Nach Erkalten wurde das Glykogen mit 8 ccm Eisessig gefällt und nach 30 Min. langem Stehenlassen 10 Min. zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde vorsichtig abgegossen und der Niederschlag zweimal mit 70 %igem Alkohol, unter jeweiligem Aufwirbeln und Zentrifugieren, gewaschen. Der so gereinigte Rückstand wurde mit je 1 ccm H_2O und 10 n H_2SO_4 versetzt und 30 Min. unter Rückflußkühler im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde mit entsprechender Menge 5 n NaOH, unter Beifügung eines Tropfens Phenolrot als Indikator, neutralisiert und das Ganze unter dreimaligem Nachspülen mit H_2O in ein 20 ccm-Meßkölbchen übergeführt, worauf bis

zur Marke mit H_2O aufgefüllt wurde. Dann machten wir in aliquoten Teilen zwei Parallelbestimmungen von Zucker nach HAGEDORN-JENSEN, rechneten den erhaltenen Wert auf Glykogen um, bildeten den Durchschnitt und bezogen ihn auf 100 g Frischorgangewicht.

Der Zuckergehalt der Leber wurde, nach Enteiweißen der abgewogenen Lebermengen in $ZnSO_4$ — NaOH-Gemisch, nach HAGEDORN-JENSEN bestimmt. Aus zwei Parallelbestimmungen wurde der Mittelwert gebildet und das Resultat in mg % ausgedrückt.

Das anorganische und das gesamtsäurelösliche Phosphat wurde in einem aliquoten Teil des Trichloressigsäurefiltrates nach LOHMANN und JENDRASSIK stufenphotometrisch bestimmt und auf mg % umgerechnet. Das organische Phosphat ergibt sich als Differenz des gesamten und des anorganischen Phosphates. In einigen Versuchen haben wir zusätzlich zwei Fraktionen des organischen Phosphates bestimmt, die eine nach 7 Min. und die andere nach 30 Min. Salzsäurehydrolyse. Zu diesem Zwecke werden in ein Reagensglas 2 ccm 2 n HCl und 2 ccm des Trichloressigsäurefiltrates gegeben. Das zugeschmolzene Reagensglas wird 7, bezw. 30 Min. in ein kochendes Wasserbad gegeben. Nach sofortiger Abkühlung wird es geöffnet und sein Inhalt in ein 20 ccm-Meßkölbchen übergeführt. Der Phosphatgehalt wird wie oben bestimmt. Von den in mg % ausgedrückten Resultaten wird der Wert des anorganischen Phosphates abgezogen. Dadurch ergeben sich die Werte für Pyro-, bezw. Hexosephosphat.

Versuche

1. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden normalen und alloxandiabetischen Ratten

In einer ersten Versuchsreihe untersuchten wir den Glykogengehalt der Leber und der Skelettmuskeln bei normalen und alloxandiabetischen Ratten nach 24 Std. Hungern. Die diabetischen Tiere wurden erst 10 Tage nach der Alloxaninjektion zu den Versuchen verwendet. Die diesbezüglichen Resultate sind in Tab. 1 zusammengestellt. Wie daraus ersichtlich ist, schwankt der Leberglykogengehalt nach Hungern bei Normaltieren zwischen 0,048 % bis 0,261 % ;

Mittel 0,132 %. Für den Muskel liegen die Werte zwischen 0,288 % und 0,466 %, mit dem Mittel von 0,357 %. Bei alloxandiabetischen Ratten ist dagegen nach Hungern der Leberglykogengehalt wesentlich höher als bei hungernden Normaltieren: 0,358 % bis 1,750 %; Mittel 1,032 %. Die Schwankungen sind zwar groß, in der Leber größer als im Muskel, doch liegt der tiefste Glykogenwert der Leber alloxandiabetischer Ratten höher als der höchste Wert bei Normaltieren. Im Skelettmuskel alloxandiabetischer Hungertiere hingegen ist der Glykogengehalt wesentlich geringer als bei normalen Hungertieren. Die Werte gehen von 0,163 % bis 0,342 %; Mittelwert 0,266 %, liegen also wesentlich tiefer als bei Normaltieren (0,357 %).

Um einen Anhaltspunkt über die Glykogenbildung, bezw. den Kohlehydratstoffwechsel in der Leber zu erhalten, haben wir außer dem Glykogengehalt in der Leber sämtlicher Tiere noch die Glukose und verschiedene Phosphatfraktionen bestimmt. Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, betrug der Glukosegehalt der Leber normaler Hungertiere 286 mg %, dagegen bei hungernden alloxandiabetischen Tieren bedeutend mehr, nämlich 534 mg %. Ähnlich wie der Glykogengehalt ist demnach auch der Glukosegehalt bei alloxandiabetischen Hungertieren höher als bei hungernden Normaltieren, jedoch nicht in derselben Proportion. Vergleichen wir aber die normalen und die alloxandiabetischen Hungertiere je unter sich, so zeigt sich unverkennbar eine gewisse Parallelität zwischen Glukose- und Glykogengehalt der Leber.

Weiterhin ist aus der Tabelle zu ersehen, daß das anorganische Phosphat bei normalen Hungertieren 31,0 mg % (28,7 - 32,6 mg %) beträgt, bei hungernden alloxandiabetischen Tieren 28,0 mg % (24,6 bis 30,3 mg %), also etwas weniger. Die entsprechenden Werte für das Gesamtphosphat sind 94,9 mg %, bezw. 96,6 mg %. Das organische Phosphat ergibt sich bei normalen Hungerratten zu 67,3 % und bei hungernden alloxandiabetischen Ratten zu 71,0 % des Gesamtphosphates, ist also bei letzteren höher. Nathan O. Kaplan, Maurice Franks, Charles E. Friedgood (32) haben gleiche Untersuchungen bei Ratten im diabetischen Koma gemacht. Sie haben für den Glykogengehalt und das gesamtsäurelösliche Phosphat der Leber normaler Tiere ähnliche Werte angegeben. Da sie aber einen niedrigeren Wert für das anorganische Phosphat finden (24,2 mg %), ergibt sich ein etwas höherer Wert für das organische Phosphat. Bei komatösen

Tab. 1. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden normalen (N) und alloxandiabetischen (D) Ratten

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber												Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat								Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.			
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
2	110 ♀	—	1,600	—	595	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	150 ♀	0,170	—	241	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	180 ♂	—	0,954	—	600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	200 ♂	0,261	—	435	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,336	—
14	185 ♂	—	0,652	—	395	—	28,7	—	87,8	—	59,1	—	67,3	—	0,163
15	210 ♂	0,048	—	236	—	30,5	—	97,5	—	67,0	—	68,7	—	0,288	—
23	135 ♀	—	1,131	—	575	—	30,0	—	93,2	—	63,2	—	67,8	—	0,338
24	165 ♂	—	0,358	—	377	—	24,6	—	97,6	—	73,0	—	74,8	—	0,236
25	135 ♀	0,144	—	312	—	32,6	—	93,1	—	60,5	—	65,0	—	0,382	—
27	150 ♂	—	0,778	—	557	—	30,3	—	101,5	—	71,2	—	70,1	—	0,250
32	200 ♂	0,058	—	227	—	32,1	—	93,5	—	61,4	—	65,7	—	0,311	—
38	165 ♂	—	1,750	—	638	—	26,2	—	103,0	—	76,8	—	74,6	—	0,342
44	165 ♀	0,112	—	264	—	28,7	—	95,6	—	66,9	—	70,0	—	0,466	—
Durchschnitt:		0,132	1,032	286	534	31,0	28,0	94,9	96,6	63,9	68,6	67,3	71,0	0,357	0,266

Ratten fanden sie einen tieferen Leberglykogengehalt als bei normalen Ratten, nur 0,064 %, ferner eine starke Zunahme des anorganischen Phosphates, dagegen eine Abnahme des Gesamtphosphates auf 73,4 mg % und damit verbunden eine Abnahme des organischen Phosphates [1]. Ihre Resultate stimmen prinzipiell mit den unsrigen überein. Wir finden, wie bereits erwähnt, bei alloxandiabetischen Hungertieren einen höheren Glykogengehalt als bei hungernden Normaltieren und dementsprechend auch einen höheren Gehalt an organischem Phosphat. Ob man aber daraus auf eine Beschleunigung der Zuckerverwertung, bezw. der Glykogenbildung schließen kann, ist schwierig zu sagen.

2. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden normalen und alloxandiabetischen Ratten 1 Stunde nach Verabreichung von 1 g Glukose

Um das Glykogenbildungsvermögen, bezw. die Glykogenbildungsgeschwindigkeit zu untersuchen, haben wir bei einer weiteren Serie von hungernden normalen und alloxandiabetischen Ratten 1 Std. vor der Organentnahme 1 g Glukose (3 ccm einer 33 %igen Glukoselösung) durch die Magensonde verabreicht. Wie Tab. 2 zeigt, nimmt der Leberglykogengehalt bei normalen Tieren im Mittel auf 0,550 % zu. Dagegen bleibt der Muskelglykogengehalt unverändert (0,343 % gegenüber 0,357 % im nüchternen Zustand). Bei hungernden alloxandiabetischen Ratten steigt 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose sowohl der Leberglykogengehalt als auch ganz besonders der Muskelglykogengehalt : der Leberglykogengehalt erreicht 1,585 %, der Muskelglykogengehalt 0,391 % (nüchtern 0,266 %). Wenn wir den Nüchternglykogenwert von dem nach Glukoseverabreichung erhaltenen Werte abziehen, so ergibt sich als neu gebildetes Glykogen 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose bei Normaltieren in der Leber 0,418 %, im Muskel — 0,014 %. Bei alloxandiabetischen Tieren dagegen beträgt die Glykogenzunahme in der Leber 0,553 % und im Muskel 0,125 %. Von dem schon im Hungerzustand erhöhten Gly-

[1] Eine starke Zunahme des anorganischen Phosphates, bzw. eine Abnahme des organischen Phosphates wies auch LASZT (33) im Serum von Ratten nach, die mit ungereinigtem Alloxan behandelt waren.

Tab. 2. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden normalen (N) und alloxandiabetischen (D) Ratten 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber												Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat								Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.			
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
5	120 ♀	—	1,006	—	900	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	180 ♀	0,837	—	510	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	170 ♂	—	1,640	—	860	—	12,7	—	88,3	—	75,6	—	85,6	—	0,447
12	200 ♂	0,638	—	506	—	28,4	—	80,5	—	52,1	—	64,7	—	0,439	—
19	205 ♂	—	1,870	—	901	—	21,2	—	102,5	—	81,3	—	79,3	—	0,300
20	200 ♂	0,371	—	524	—	18,1	—	84,5	—	66,4	—	78,6	—	0,447	—
28	250 ♂	—	2,340	—	800	—	26,4	—	97,1	—	70,7	—	72,8	—	0,435
29	170 ♂	—	1,067	—	760	—	25,8	—	103,2	—	77,4	—	75,0	—	0,380
30	175 ♂	0,309	—	380	—	20,0	—	85,8	—	65,8	—	76,7	—	0,298	—
31	200 ♂	0,345	—	510	—	22,3	—	93,3	—	71,0	—	76,1	—	0,258	—
39	200 ♂	0,800	—	587	—	22,2	—	87,1	—	64,9	—	74,5	—	0,274	—
Durchschnitt :		0,550	1,585	503	844	22,2	21,5	86,2	97,8	64,0	76,3	74,2	78,0	0,343	0,391

kogengehalt der Leber abgesehen, erkennen wir, daß, im Gegensatz zu den Befunden von Houssay und Mazocco, das Glykogen nach Glukosezufuhr bei alloxandiabetischen Tieren mehr zunimmt als bei Normaltieren.

1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose betrug der Zuckergehalt der Leber bei Normaltieren 503 mg %, entsprechend einer Zunahme von 217 mg % gegenüber nüchternen Normaltieren ; bei alloxandiabetischen Tieren stieg der Zuckergehalt der Leber nach Glukoseverabreichung auf 844 mg % und zeigte damit eine Zunahme von 310 mg %. Während wir bei hungernden Tieren eine auffallende Parallelität zwischen Glukose- und Glykogengehalt der Leber beobachteten, fehlt eine solche nach Glukosezufuhr.

Das anorganische Phosphat nimmt 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose an Hungertiere bei normalen Ratten auf 22,2 mg % ab und das Gesamtphosphat auf 86,2 mg %. Das organische Phosphat steigt hingegen auf 74,2 % des Gesamtphosphates. Bei alloxandiabetischen Ratten fällt das anorganische Phosphat auf 21,5 mg %, wogegen das Gesamtphosphat auf 97,8 mg % steigt. Das organische Phosphat vermehrt sich damit auf 78,0 % des Gesamtphosphates. Nach diesen Versuchen besteht in der Leber anscheinend ein Zusammenhang zwischen Zucker, organischem Phosphat und Glykogen, deren Werte bei alloxandiabetischen Tieren sowohl nüchtern, als auch 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose höher liegen als bei Normaltieren.

3. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei normalen und alloxandiabetischen Ratten nach Fütterung mit gemischtem Futter

Nachdem wir Versuche an nüchternen und mit Glukose gefütterten Ratten durchgeführt hatten, war es wichtig, unsere Versuche auch auf solche Tiere auszudehnen, die mit gemischtem Futter ernährt wurden. Es sei von vorneherein betont, daß die Werte für die alloxandiabetischen Tiere nicht ohne weiteres mit den übrigen Werten vergleichbar sind. Die alloxandiabetischen Tiere hatten nämlich ihre tägliche Futtermenge spätestens nach einer Stunde aufgezehrt, während die Normaltiere ihr Futter über den ganzen Tag verteilt aufnahmen. Daraus geht hervor, daß sich die alloxandiabetischen

Tab. 3. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei normalen (N) und alloxandiabetischen (D) Ratten nach Fütterung mit gemischtem Futter

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber																Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat												Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.		Pyro- mg %		Hexose- mg %			
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
45	200 ♂	—	4,570	—	585	—	28,8	—	128,3	—	99,5	—	77,6	—	—	—	—	—	—
46	170 ♂	3,490	—	557	—	22,4	—	97,0	—	74,6	—	76,9	—	—	—	—	—	0,543	—
47	150 ♀	—	3,080	—	719	—	35,1	—	127,5	—	92,4	—	72,5	—	14,3	—	7,9	—	0,461
48	190 ♀	3,180	—	490	—	32,9	—	125,6	—	92,7	—	73,8	—	12,8	—	7,1	—	0,361	—
57	170 ♀	4,375	—	364	—	24,0	—	108,1	—	84,1	—	77,8	—	13,3	—	9,5	—	0,468	—
58	150 ♀	—	1,476	—	731	—	32,6	—	118,8	—	86,2	—	72,6	—	10,9	—	7,9	—	0,435
59	170 ♀	3,870	—	451	—	22,4	—	118,0	—	95,6	—	81,0	—	15,8	—	7,9	—	0,398	—
60	230 ♂	—	3,490	—	843	—	23,1	—	110,3	—	87,2	—	79,1	—	11,5	—	9,0	—	0,289
61	210 ♂	1,762	—	752	—	25,0	—	113,6	—	88,6	—	78,0	—	10,3	—	9,0	—	0,337	—
62	190 ♂	5,150	—	676	—	18,7	—	103,4	—	84,7	—	81,9	—	18,7	—	7,2	—	0,516	—
63	190 ♂	—	1,760	—	784	—	20,0	—	117,0	—	97,0	—	82,9	—	17,3	—	7,9	—	0,337
Durchschnitt:		3,638	2,875	548	732	24,2	27,9	111,0	120,4	86,8	92,5	78,2	76,8	14,2	13,5	8,1	8,2	0,437	0,381

Tiere zur Zeit des Experimentes bereits teilweise im Hungerzustand befanden.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich ist, beträgt der Glykogengehalt der Leber nach gemischtem Futter bei Normaltieren 3,638 % (die Streuungen sind sehr groß : 1,762 % bis 5,150 %). Bei alloxandiabetischen Tieren ist der Leberglykogengehalt tiefer und beträgt im Mittel 2,875 % (mit Schwankungen zwischen 1,476 % und 4,570 %). Bei diesen großen Streuungen würde eine größere Versuchsreihe wohl zu andern Mittelwerten führen. Immerhin sind der tiefste und der höchste Wert bei den diabetischen Tieren kleiner als bei den Normaltieren.

Der Glukosegehalt der Leber ist dagegen nach gemischtem Futter bei alloxandiabetischen Tieren (732 mg %) höher als bei Normaltieren (548 mg %) ; darum liegt hier das Verhältnis zwischen Glukose und Glykogen anders als bei den vorangehenden Versuchen.

Wie in der Leber, ist auch im Muskel der Glykogengehalt nach gemischter Fütterung bei alloxandiabetischen Ratten (0,381 %) niedriger als bei Normaltieren (0,437 %).

Bei Normaltieren ist nach gemischter Fütterung das anorganische Phosphat 24,2 mg %, also tiefer, das Gesamtphosphat aber 111,0 mg %, also höher als bei normalen Hungertieren ; das organische Phosphat beträgt 78,2 % des Gesamtphosphates und übersteigt somit die Ergebnisse der vorangehenden Versuche entsprechend dem höheren Leberglykogengehalt. Bei gemischt gefütterten alloxandiabetischen Ratten fanden wir 27,9 mg % anorganisches Phosphat und 120,4 mg % Gesamtphosphat, wovon 76,8 % organisches Phosphat.

4. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei normalen und alloxandiabetischen Ratten nach Eiweißfütterung

Um einen weiteren Einblick in den diabetischen Stoffwechsel zu gewinnen, haben wir eine Serie normaler und alloxandiabetischer Tiere untersucht, die nicht mit Kohlehydraten, sondern einseitig mit Eiweiß gefüttert waren. Dabei gingen wir so vor, daß wir die Tiere nach Absetzen des gemischten Futters zuerst während 24 Std. hungern ließen und sie dann 24 Std. mit einem Kasein-Hefegemisch fütterten.

Tab. 4. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei normalen (N) und alloxandiabetischen (D) Ratten nach Eiweißfütterung

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber																Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat												Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.		Pyro- mg %		Hexose- mg %			
		N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
*49	180 ♂	—	1,343	—	813	—	40,3	—	127,8	—	87,5	—	68,5	—	11,0	—	5,6	—	0,397
*50	250 ♂	2,395	—	674	—	27,9	—	120,3	—	92,4	—	76,8	—	15,4	—	9,8	—	0,411	—
51	175 ♂	—	0,586	—	665	—	33,3	—	118,7	—	85,4	—	71,9	—	13,0	—	11,5	—	0,319
52	175 ♂	1,805	—	612	—	29,0	—	104,0	—	75,0	—	72,1	—	12,0	—	7,0	—	0,232	—
53	200 ♂	—	0,934	—	883	—	37,3	—	111,8	—	74,5	—	66,6	—	12,4	—	10,9	—	0,371
54	270 ♂	2,512	—	740	—	27,3	—	104,5	—	77,2	—	73,9	—	17,0	—	5,7	—	0,349	—
55	170 ♂	—	0,718	—	697	—	38,2	—	128,5	—	90,3	—	70,3	—	13,6	—	8,3	—	0,406
56	200 ♂	2,188	—	681	—	32,6	—	127,4	—	94,8	—	74,4	—	15,6	—	12,4	—	0,391	—
64	175 ♀	2,160	—	540	—	32,3	—	104,0	—	71,7	—	68,9	—	15,5	—	7,0	—	0,390	—
65	160 ♀	—	0,885	—	771	—	30,6	—	88,6	—	58,0	—	65,5	—	13,6	—	8,1	—	0,621
66	175 ♂	—	1,142	—	720	—	24,9	—	97,4	—	72,5	—	74,4	—	14,7	—	7,9	—	0,475
Durchschnitt:		2,212	0,935	649	758	29,8	34,1	112,0	112,1	82,2	78,0	73,4	69,6	15,1	13,1	8,4	8,7	0,355	0,432

* Die Tiere 49 und 50 wurden ohne vorangehende Hungerpause während 48 Std., die übrigen nach Absetzen des gemischten Futters und 1 Tag Hungerpause während 24 Std. mit Kasein-Hefe gefüttert (vgl. S. 144).

Wie aus Tab. 4 zu entnehmen ist, zeigt bei mit Eiweiß gefütterten Normaltieren der Glykogengehalt sowohl der Leber (2,212 %) als auch der Muskeln (0,355 %) geringere Werte als bei gemischtgefütterten Normaltieren. Bei alloxandiabetischen Tieren sind die Unterschiede noch größer: nach Eiweißfütterung betrug das Leberglykogen nur noch 0,935 %, d. h. annähernd gleich viel wie bei nüchternen alloxandiabetischen Ratten; im Muskel hingegen, was uns besonders wichtig erscheint, war das Glykogen im Gegensatz zur Leber erhöht und betrug 0,432 %.

Merkwürdiger Weise ist bei Normaltieren der Zuckergehalt der Leber nach Kaseinfütterung größer (649 mg %) als nach gemischtem Futter (548 mg %). Dagegen zeigt der Zuckergehalt der Leber bei alloxandiabetischen Ratten nach Eiweißfütterung (758 mg %) keinen nennenswerten Unterschied gegenüber solchen, die gemischtes Futter erhalten hatten.

Verglichen mit den Resultaten nach gemischtem Futter nimmt nach Kaseinfütterung das anorganische Phosphat sowohl bei normalen (29,8 mg %) als auch bei alloxandiabetischen Tieren (34,1 mg %) zu; das Gesamtphosphat, bei Normaltieren nahezu unverändert (112,0 mg %), nimmt bei alloxandiabetischen Tieren von 120,4 mg % auf 112,1 mg % ab. Das organische Phosphat beträgt bei Normaltieren nach Eiweißfütterung 73,4 % des Gesamtphosphates und bei alloxandiabetischen Ratten nur noch 69,6 % des Gesamtphosphates. Auch hier besteht die mehrfach erwähnte Beziehung zwischen dem Glykogen und dem organischen Phosphat.

5. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden nebennierenlosen und alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten

Nach Laszt (34) ist die diabetische Stoffwechselstörung auf eine Gleichgewichtsverschiebung zwischen dem Pankreashormon und dem Nebennierenrindenhormon (NNRH) zurückzuführen, wobei das NNRH das Übergewicht hat. Dieses bedingt eine Beschleunigung der durch die Nebennierenrinde (NNR) gesteuerten Phosphorylierungsvorgänge. Es war deshalb von Interesse zu untersuchen, einerseits, ob tatsächlich bei nebennierenlosen Tieren die oben gefundenen Resultate bezüglich Glykogen, Glukose und Phosphaten entgegengesetzt ausfallen,

anderseits, ob bei alloxandiabetischen Ratten der vermehrte Einfluß der NNR durch Nebennierenexstirpation aufgehoben werden könne.

Schon MAYER, 1906 (35), ZUELZER, 1908 (36), FROUIN, 1908 (37), HÉDON und GIRAUD, 1920 (38), haben gezeigt, daß nach gleichzeitiger Exstirpation des Pankreas und der Nebennieren (NN) bei Hunden keine Hyperglykämie, bezw. Glykosurie auftritt. Da diese Tiere keine lange Überlebensdauer hatten, wurden diese Befunde mehr auf eine Schockwirkung als auf eine spezifische Wirkung des Nebennierenausfalls zurückgeführt. Später sind eingehende Untersuchungen über den Einfluß der NN bei Pankreasdiabetes von LONG und LUCKENS (39) an pankreaslosen Katzen und hernach von LONG, KATZIN und FRY (40) auch bei pankreaslosen Ratten durchgeführt worden. Dabei fanden sie, daß die durch Pankreatektomie hervorgerufene Hyperglykämie, bezw. Glykosurie und die Erhöhung der Stickstoffausscheidung im Urin durch Nebennierenexstirpation mehr oder weniger aufgehoben wird. Etwa zur gleichen Zeit wie wir haben auch JANES, DAWSON und MYERS (29) bei alloxandiabetischen Ratten den Einfluß der Nebennierenexstirpation untersucht. Sie fanden bei hungernden alloxandiabetischen Ratten einen erhöhten Leberglykogengehalt und stellten fest, daß nach Nebennierenexstirpation das Glykogen von 0,8756 % auf 0,1318 % abfiel. Auch die Glykosurie nahm ab. Sie führten diese Tatsache aber nicht auf den spezifischen Ausfall der NN zurück, sondern auf eine verminderte Nahrungsaufnahme der Tiere. Solche Untersuchungen sind neuerdings auch von YOSHIKAZU MORITA und JAMES M. ORTEN (30) gemacht worden. Sie fanden bei alloxandiabetischen Ratten, daß nach Nebennierenexstirpation das Leberglykogen von 2,15 % auf 0,15 % absinkt, entsprechend einer Verminderung des Blutzuckers von 153 mg % auf 41 mg %, und daß nach Verabreichung von NNRH (Eschatin) sowohl der Blutzucker als auch das Leberglykogen wieder ansteigen.

Bei unserer Standarddiät überleben nebennierenlose Ratten beliebig lang. Wie LASZT bereits gezeigt hat, verschwindet bei alloxandiabetischen Ratten 2 bis 3 Wochen nach der Nebennierenexstirpation sowohl die Glykosurie als auch die Hyperglykämie, sodaß es uns möglich war, in diesem Zustand der Tiere den Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt zu untersuchen.

Die nebennierenlosen Tiere wurden am vierten Tage nach der Nebennierenexstirpation zu den Versuchen verwendet.

Tab. 5. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel hungernder nebennierenloser (NNl) und alloxandiabetisch-nebennierenloser (Adn) Ratten

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber												Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat								Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.			
		NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn
1	130 ♀	—	0,130	—	220	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	180 ♂	—	0,031	—	222	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,276
13	190 ♂	—	0,015	—	171	—	51,3	—	99,3	—	48,0	—	48,3	—	0,228
17	180 ♀	0,050	—	210	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,280	—
26	180 ♂	—	0,059	—	193	—	42,0	—	102,0	—	60,0	—	58,8	—	0,294
34	175 ♀	0,004	—	172	—	35,4	—	91,3	—	55,9	—	61,2	—	0,282	—
35	185 ♀	0,004	—	160	—	34,6	—	90,5	—	55,9	—	61,8	—	0,235	—
40	220 ♂	0,020	—	203	—	40,8	—	100,0	—	59,2	—	59,2	—	0,171	—
Durchschnitt :		0,019	0,059	186	201	36,9	46,6	93,9	100,6	57,0	54,0	60,7	53,7	0,242	0,266

Wie Tab. 5 zeigt, finden wir in der Leber hungernder nebennierenloser Tiere, wie schon früher von BRITTON und COREY (41) gefunden wurde, nur noch Spuren von Glykogen (0,019 %) ; auch im Muskel ist der Glykogengehalt herabgesetzt und beträgt 0,242 %. Nach Hungern war bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten der Leberglykogengehalt etwas höher (0,059 %) als bei nebennierenlosen Tieren, aber immerhin niedriger als bei normalen Tieren ; die Schwankungen sind jedoch noch größer. Das Muskelglykogen war bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Tieren ebenfalls niedrig (0,266 %).

Der Zuckergehalt der Leber war ebenso wie der Glykogengehalt sowohl bei hungernden nebennierenlosen (186 mg %) als auch bei hungernden alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten (201 mg %) tiefer als bei hungernden Normaltieren. Es scheint also auch hier eine strenge Parallelität zwischen dem Zucker- und Glykogengehalt der Leber hungernder Tiere zu bestehen.

Bei hungernden nebennierenlosen Ratten ist das anorganische Phosphat erhöht (36,9 mg %), das Gesamtphosphat etwa gleich hoch wie bei hungernden Normaltieren : 93,9 mg %. Das organische Phosphat ist bei hungernden nebennierenlosen Tieren dagegen wesentlich tiefer als bei normalen Hungertieren und beträgt 60,7 % des Gesamtphosphates. Bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Tieren finden wir nach Hungern 46,6 mg % anorganisches und 100,6 mg % Gesamtphosphat ; das organische Phosphat beträgt 53,7 % des Gesamtphosphates.

6. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei nebennierenlosen und alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten 1 Stunde nach Verabreichung von 1 g Glukose

In einer letzten Versuchsreihe haben wir bei nebennierenlosen und alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten, die 1 Std. vor der Organentnahme 1 g Glukose erhielten (vgl. S. 148), die Glykogen-, bezw. die Zuckerzunahme untersucht.

Bei nebennierenlosen Tieren nahm nach der Glukoseverabreichung der Leberglykogengehalt auf 0,240 %, der Zuckergehalt der Leber auf 463 mg % zu, d. h. das neugebildete Glykogen betrug 0,221 %, die Zuckerzunahme 277 mg %. Im Vergleich zu Normal-

Tab. 6. Der Glykogen-, Zucker- und Phosphatgehalt der Leber und der Glykogengehalt im Skelettmuskel bei hungernden nebennierenlosen (NNl) und alloxandiabetisch-nebennierenlosen (Adn) Ratten 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose

Tier Nr.	Tiergewicht Geschlecht	Leber												Skelettmuskel	
		Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat								Glykogen %	
						Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.			
		NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn
4	170 ♀	—	0,813	—	811	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	180 ♂	—	0,039	—	333	—	39,3	—	100,0	—	60,7	—	60,7	—	0,377
16	170 ♀	0,422	—	456	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,308	—
18	250 ♂	—	0,040	—	537	—	31,1	—	91,2	—	60,1	—	65,9	—	0,206
21	165 ♀	0,214	—	323	—	27,9	—	93,0	—	65,1	—	70,0	—	0,316	—
22	240 ♂	—	0,291	—	501	—	28,8	—	88,7	—	59,9	—	67,5	—	0,194
33	215 ♂	—	0,014	—	489	—	41,8	—	110,5	—	68,7	—	62,2	—	0,297
36	165 ♀	0,469	—	370	—	22,2	—	95,5	—	73,3	—	76,8	—	0,220	—
37	185 ♀	0,472	—	444	—	28,9	—	87,5	—	58,6	—	67,0	—	0,351	—
41	155 ♂	0,061	—	878	—	42,2	—	100,2	—	58,0	—	57,9	—	0,282	—
42	190 ♂	0,020	—	400	—	35,6	—	91,7	—	56,1	—	61,2	—	0,234	—
43	230 ♂	0,025	—	372	—	39,1	—	100,8	—	61,7	—	61,2	—	0,243	—
Durchschnitt :		0,240	0,239	463	534	32,7	35,2	94,8	97,6	62,1	62,4	65,5	63,9	0,279	0,268

tieren ist bei nebennierenlosen Ratten die Zuckerzunahme zwar höher, der Glykogenzuwachs jedoch bedeutend geringer.

Bei nebennierenlosen Ratten beträgt der Muskelglykogengehalt 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose 0,279 %, die Zunahme (0,037 %) ist also bedeutungslos.

Genau gleich liegen die Verhältnisse bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten, wo 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose in der Leber eine verhältnismäßig große Zuckerzunahme, dagegen aber eine viel geringere Glykogenzunahme festzustellen ist : Glykogengehalt der Leber 0,239 % (Zunahme 0,180 %), Zuckergehalt der Leber 534 mg % (Zunahme 335 mg %).

Der Muskelglykogengehalt betrug bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose 0,268 % und war gegenüber hungernden Tieren (0,266 %) unverändert.

Das anorganische Phosphat nimmt 1 Std. nach Verabreichung von 1 g Glukose sowohl bei nebennierenlosen (32,7 mg %) als auch bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten (35,2 mg %) deutlich ab. Das Gesamtphosphat zeigt nach Glukoseverabreichung keine wesentlichen Veränderungen : bei nebennierenlosen Tieren beträgt es 94,8 mg %, bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Tieren 97,6 mg %. Dementsprechend steigt das organische Phosphat bei nebennierenlosen Tieren nach Verabreichung von Glukose von 60,7 % auf 65,5 % und bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen Tieren von 53,7 % auf 63,9 % des Gesamtphosphates an.

Diskussion

Wenn wir die wesentlichen Punkte der beschriebenen Resultate hervorheben sollen, so ist zunächst zu erwähnen, daß der Leberglykogengehalt bei hungernden alloxandiabetischen Tieren gegenüber hungernden Normaltieren erhöht ist, der Muskelglykogengehalt sich hingegen umgekehrt verhält. Es stellt sich somit die viel diskutierte Frage, ob die Glykogenbildung herabgesetzt sei oder nicht. Berücksichtigt man, daß bei hungernden Tieren die Glykogenbildung in der Leber mit dem Glukosegehalt dieses Organs parallel verläuft und daß bei alloxandiabetischen Ratten infolge der gesteigerten Glykoneogenese mehr Glukose vorhanden ist als bei normalen, so muß angenommen

werden, daß die Glykogenbildung erhöht ist. Daß im Muskel die Verhältnisse bezüglich des Glykogengehaltes umgekehrt sind, ließe sich auf eine verminderte Bildung des Glykogens zurückführen, wobei allerdings die normalen Glykogenmengen bei einem viel höheren Blutzuckerwert, als ihn hungernde Tiere erreichen, gebildet werden könnten. Eine andere Möglichkeit, die wir für wahrscheinlicher halten, wäre die, daß der Zuckerverbrauch im Muskel bei alloxandiabetischen Ratten höher ist als bei normalen. Dafür sprechen einerseits unsere Versuche, die zeigen, daß der Muskelglykogengehalt eine Stunde nach Glukosefütterung stärker ansteigt als bei Normaltieren, anderseits unsere Resultate bezüglich Glykogengehalt von Leber und Muskel bei einseitiger Eiweißfütterung. Bei dieser Fütterungsart wird kein Zucker oder nur wenig im Urin ausgeschieden. Diese Stoffwechselverhältnisse bei alloxandiabetischen Ratten werden als gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, bezw. des Hypophysenvorderlappens aufgefaßt. Abelin fand (42, 43), daß bei Ratten, die forciert mit Kohlehydraten ernährt wurden, parallel mit der Glykogenzunahme in der Leber eine Abnahme des Steringehaltes der Nebennieren stattfindet und daß die Glykogenzunahme umso größer ist, je größer der Cholesteringehalt der Nebennieren vorher war. Wir stellten fest, daß der bei alloxandiabetischen Ratten erhöhte Glykogengehalt nach Nebennierenexstirpation unter den normalen Wert sinkt. Das bedeutet, daß für die erhöhte Glykogenbildung bei alloxandiabetischen Ratten die Nebennierenrinde verantwortlich ist. Bei hungernden nebennierenlosen Tieren enthielt die Leber nur noch Spuren von Glykogen ; auch im Muskel fanden wir, wie schon Britton und Corey (41) festgestellt hatten, weniger Glykogen als bei Normaltieren. Auch hier stellt sich die Frage, ob dieser Befund als herabgesetzte Glykogenbildung zu deuten sei oder aber als gesteigerte Zuckerverbrennung, wie Russel (44, 45) und andere angenommen haben. Bei hungernden nebennierenlosen Ratten ist in der Leber entsprechend dem niederen Glykogengehalt auch der Glukosegehalt herabgesetzt, was für einen erhöhten Zuckerverbrauch sprechen könnte. Wir dagegen erklären diese Tatsache durch eine Herabsetzung der Glykoneogenese. Daß die Zuckerverbrennung und die Glykogenbildung bei nebennierenlosen Tieren, umgekehrt wie bei alloxandiabetischen, herabgesetzt ist, zeigen auch die Versuche nach Glukosefütterung. Die Zuckerzunahme in der Leber 1 Std. nach Glukose-

Tab. 7. Zusammenstellung der in den Tab. 1-6 enthaltenen Mittelwerte

	Leber												Skelettmuskel	
	Glykogen %		Glukose mg %		Phosphat								Glykogen %	
					Anorg. mg %		Gesamt- mg %		Organ. mg %		Organ. in % des Gesamt-P.			
A. Normale (N) und alloxandiabetische (D) Ratten	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D	N	D
1. nach 24 Stunden Hungern .	0,132	1,032	286	534	31,0	28,0	94,9	96,6	63,9	68,6	67,3	71,0	0,357	0,266
2. do ; 1 Std. nach Zufuhr von 1 g Glukose	0,550	1,585	503	844	22,2	21,5	86,2	97,8	64,0	76,3	74,2	78,0	0,343	0,391
3. nach gemischtem Futter . .	3,638	2,875	548	732	24,2	27,9	111,0	120,4	86,8	92,5	78,2	76,8	0,437	0,381
4. nach Eiweißfütterung. . .	2,212	0,935	649	758	29,8	34,1	112,0	112,1	82,2	78,0	73,4	69,6	0,355	0,432
B. Nebennierenlose (NNl) und alloxandiabetische-nebennierenlose (Adn) Ratten	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn	NNl	Adn
5. nach 24 Stunden Hungern .	0,019	0,059	186	201	36,9	46,6	93,9	100,6	57,0	54,0	60,7	53,7	0,242	0,266
6. do ; 1 Std. nach Zufuhr von 1 g Glukose	0,240	0,239	463	534	32,7	35,2	94,8	97,6	62,1	62,4	65,5	63,9	0,279	0,268

verabreichung ist bei nebennierenlosen Tieren trotz langsamerer Resorption höher als bei Normaltieren, das neugebildete Glykogen jedoch geringer. Diese Befunde sprechen ebenfalls dafür, daß bei nebennierenlosen Tieren die Glykogenbildung und der Zuckerverbrauch herabgesetzt sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Zucker, Glykogen und einige Phosphatfraktionen in der Leber und Glykogen im Muskel bei normalen, alloxandiabetischen, nebennierenlosen und alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten unter verschiedenen Fütterungsbedingungen untersucht (vgl. Tab. 7).

1. Bei hungernden alloxandiabetischen Ratten ist der Glykogengehalt der Leber etwa 800 % höher als bei hungernden Normaltieren. Auch Glukose und organisches Phosphat der Leber erreichen bei erstern höhere Werte als bei den andern. Im Muskel ist dagegen das Glykogen bei hungernden alloxandiabetischen Ratten geringer als bei hungernden Normaltieren.

2. 1 Std. nach Verabreichung von Glukose nimmt in der Leber der Gehalt an Glykogen, Zucker und organischem Phosphat bei alloxandiabetischen Ratten stärker zu als bei Normaltieren. Im Muskel steigt unter gleicher Voraussetzung der Glykogengehalt nur bei alloxandiabetischen Tieren, bei Normaltieren bleibt er praktisch unverändert.

3. Nach Fütterung mit gemischtem Futter ist sowohl in der Leber als auch im Muskel der Glykogengehalt bei alloxandiabetischen Ratten tiefer als bei Normaltieren.

4. Nach Eiweißfütterung ist der Glykogengehalt bei alloxandiabetischen Tieren in der Leber tiefer, im Muskel dagegen höher als bei Normaltieren.

5. Bei hungernden alloxandiabetisch-nebennierenlosen Ratten sinkt in der Leber der Gehalt an Glykogen, Zucker und organischem Phosphat unter die Normalwerte, ebenso der Muskelglykogengehalt ; bei nebennierenlosen Ratten sind die entsprechenden Werte meist noch tiefer.

6. Nach Glukosezufuhr steigt sowohl bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen als auch bei nebennierenlosen Ratten der Glukosegehalt

in der Leber stärker an als bei Normaltieren, die Leberglykogenzunahme ist dagegen wesentlich geringer. Der Muskelglykogengehalt bleibt jedoch sowohl bei alloxandiabetisch-nebennierenlosen als auch bei nebennierenlosen Ratten nach Glukosezufuhr unverändert tief.

Literatur

1. Bernard C., Leçons (Cours du semestre d'hiver 1854-1855).
2. — — Leçons sur le diabète, Paris 1877.
3. Kühne W., Arch. angew. Path., 536, 1866.
4. Külz E., Arch. ges. Physiol., XIII, 267, 1876.
5. Mering J. v., Arch. ges. Physiol., XIV, 284, 1877.
6. Abeles M., Med. Centralbl., 1885, 449.
7. Frerichs, zit. nach E. Hédon : Dict. de Physiol., IV, 827, 1900.
8. Mirsky I. A., M. Korenberg, N. Nelson and W. E. Nelson, Endocrinology, 28, 358, 1941.
9. Mering J. v., und O. Minkowski, Z. klin. Med., 10, 393, 1889.
10. — — Arch. exper. Path. u. Pharm., 26, 371, 1889.
11. Hédon E., Arch. internat. Méd. expér., 3, 44, 1891.
12. Bang J., Beitr. chem. Physiol. Path., 10, 320, 1907.
13. Cruickshank E. W. H., J. Physiol., 45, I (1913-14).
14. Chaikoff I. L., J. biol. Chem., 74, 203, 1927.
15. Brentano C., Dtsche med. Wschr., II, 1409, 1936.
16. Breitburg A. M., A. S. Sibert und V. N. Mentova, Arch. biol. Nauk., 46, 1938.
17. Minkowski O., Arch. exper. Path. u. Pharm., 31, 85, 1893.
18. Rosenfeld G., Arch. exper. Path. u. Pharm., 55, 179, 1906.
19. Dragstedt L. R., J. v. Prohaska und H. P. Harmes, Am. J. Physiol., 117, 175, 1936.
20. Rosenfeld G., Ergebnisse der Physiologie, I, 651, 1902 und II, 50, 1903.
21. Dunn J. S., Duffy E., Gilmour M., Kirkpatrik J. und Mc. Letchie, N. G. B., Proc. Path. Soc., 1943, July.
22. Dunn J. S., Mc. Letchie N. G. B. und Sheehan H. C., Lancet, I, 484, 1943.
23. Lackey R. W., C. A. Bunde, A. J. Gill und L. C. Harris, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 57, 191, 1944.
24. Gomori G. und M. G. Goldner, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 54, 287, 1943.
25. Hard W. L. und C. J. Carr, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 55, 214, 1944.
26. Weber H., Nature, 158, 627, 1946.
27. Tuerkischer E. und E. Wertheimer, Nature, 158, 201, 1946.
28. Houssay B. A. und P. Mazocco, Rev. Soc. argent. biol., 22, 367, 1946.
29. Janes R. G., H. Dawson und L. Myers, Am. J. Physiol., 145, 538, 1946.
30. Yoshikazu Morita und James M. Orten, Am. J. Physiol., 161, 545, 1950.
31. Laszt L., Experientia, 1, 1945.

32. Nathan O. Kaplan, Maurice Franks, Charles E. Friedgood, Science, 102, 447, 1945.
33. Laszt L., Ärztliche Monatshefte, IV, 661, 1948.
34. — — Ärztliche Monatshefte, III, 373, 1947.
35. Mayer A., C. R. Soc. Biol., 1123, 1906 und 219, 1908.
36. Zuelzer G., Berl. Klin. Wschr., 475, 1907 und Z. exp. Path. u. Ther., 5, 307, 1908.
37. Frouin A., C. R. Soc. Biol., 216, 1908.
38. Hédon E. und Giraud G., C. R. Soc. Biol., 1310, 1920.
39. Long C. N. H. und F. D. W. Lukens, J. exper. Med., 63, Nr. 2, 1936.
40. Long C. N. H., Katzin B. und Fry E. G., Endocrinology, 26, 309, 1940.
41. Britton S. W. und E. L. Corey, Am. J. Physiol., 131, 790, 1941.
42. Abelin J., Helv. Physiol. et Pharm. Acta, 3, 71, 1945.
43. — — Schw. Med. Wschr., 76, 527, 1946.
44. Russell J. A. und G. T. Cori, Am. J. Physiol., 119, 167, 1937 b.
45. — — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 41, 626, 1939.