

# *Acta Medica Okayama*

---

*Volume 4, Issue 3*

1934

*Article 7*

MÄRZ 1935

---

Blutkalkgehalt des normalen und  
splenektomierten Kaninchens unter dem  
Einfluß des Extraktes der normalen sowie der  
splenektomierten Leber mit Milzextrakt und  
Gallensaure.

Masata Iwado\*

\*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

# Blutkalkgehalt des normalen und splenektomierten Kaninchens unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten Leber mit Milzextrakt und Gallensaure.\*

Masata Iwado

## Abstract

1. Der Leberextrakt aus 40g Ochsenleber sowie aus einer ganzen Kaninchenleber wirkt hyperkalkaemisch auf den Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen; seine hyperkalkaemische Wirkung tritt eine Stunde nach der Zufuhr am stärksten auf. 2. Diese hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes bei normalem Kaninchen wird durch Zufuhr von Cholsäure ganz schwach gesteigert, während sie durch Zufuhr von Milzextrakt von Kaninchen stark herabgesetzt wird. Leberextrakt und Milzextrakt wirken also auf den Blutkalkgehalt antagonistisch. 3. Der Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen wird durch Zufuhr des Extraktes, der aus der Leber eines 4 Tage nach der Splenektomie noch lebenden Kaninchens bereitet ist, herabgesetzt; diese Herabsetzung wird durch Mitzufuhr von Milzextrakt weiter verstärkt, dagegen durch Mitzufuhr von Cholsäure wieder etwas erhöht. Der Extrakt einer splenektomierten Leber und der normale Milzextrakt wirken also auf den Blutkalkgehalt des normalen Kaninchens synergistisch der Milzextrakt und die Cholsäure dagegen antagonistisch. 4. Der Blutkalkgehalt des 11 Tage nach der Splenektomie noch lebenden Kaninchens wird entweder durch Zufuhr von normalem Leberextrakt von Kaninchen u. Ochsen fast gar nicht verändert oder im späteren Stadium nach der Zufuhr etwas herabgesetzt, während er durch Mitzufuhr von Cholsäure deutlich gesteigert wird. 5. Der Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens wird durch Zufuhr von Extrakt einer splenektomierten Leber herabgesetzt, dagegen durch Mitzufuhr von Cholsäure deutlich gesteigert. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß im Leberextrakt und im Kaninchenorganismus durch die Splenektomie ein hyperkalkaemischer Faktor verloren geht, und daß auf diese Weise die Leber und die Milz im Kalkstoffwechsel durch ihren inneren Zusammenhang eine große Rolle spielen.

---

\*Copyright (C) OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Aus dem Biochemischen Institut Okayama  
(Vorstand; Prof. Dr. T. Shimizu).

**Blutkalkgehalt des normalen und splenektomierten  
Kaninchens unter dem Einfluß des Extraktes der  
normalen sowie der splenektomierten Leber mit  
Milzextrakt und Gallensäure.**

Von

**Masata Iwadô.**

*Eingegangen am 23. Oktober 1934.*

In der vorigen Mitteilung (1934) habe ich berichtet, daß der Blutkalkgehalt des Kaninchens durch Splenektomie erhöht wird, und daß diese Erhöhung durch Zufuhr von Milzextrakt wieder auf die Norm herabgesetzt wird. Dabei habe ich weiter ausgeführt, daß die durch die Splenektomie hervorgerufene Hyperkalkaemie durch Zufuhr von Cholsäure erhöht, und daß diese Erhöhung durch Mitzufuhr von Milzextrakt bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen wird. Nach *Tanağa* (1933) wird die Gallensäureausscheidung in der Galle des Hundes durch Splenektomie vermehrt, und nach *Seĳitoo* (1930) hat die Gallensäure eine hyperkalkaemische Wirkung; die durch diese hervorgerufene Hyperkalkaemie soll nach letzterem (1930) durch Gallensäureverlust im Organismus wieder herabgesetzt werden. Diese mit dem Kalkstoffwechsel verknüpfte Gallensäure wird bekanntlich in der Leber gebildet und ihre Muttersubstanz oder deren Vorstufe muß in der Leber vorhanden sein. Somit dürften Leber und Milz bei der Regulierung des Blutkalkes eine große Rolle spielen, da ja durch einen Ausfall der Milzfunktion, wie z. B. durch Splenektomie, die Bestandteile der Leber, wie z. B. die Stoffwechselprodukte in der Leber, verändert werden können.

In obenerwähntem Sinne habe ich nun den Einfluß des Leberextraktes von normalem sowie splenektomiertem Kaninchen und den des Milzextraktes mit oder ohne Gallensäure auf den Kalkgehalt des Blutes von normalem sowie splenektomiertem Kaninchen untersucht.

Was die Wirkung des Leberextraktes auf den Kalkstoffwechsel betrifft, so ist hierüber, soweit ich aus der Literatur ansehen konnte, nur ganz wenig bekannt. Nur *Stoland* u. *Esau* (1930) haben beobachtet, daß der Blutkalkgehalt des tetanischen

Hundes durch Zufuhr von Leberextrakt weiter herabgesetzt wird. Sonst sollen nach *Högler* (1930) Leber und Milz bei der Blutkörperchenbildung antagonistisch wirken, indem die durch Splenektomie erzeugte experimentelle Anämie durch Zufuhr von Leberextrakt zur Heilung gebracht wird.

Im Leberextrakt sind bekanntlich verschiedene Stoffwechselprodukte enthalten, die mit der Funktion des vegetativen Nervensystems in innigem Zusammenhang stehen. Die den Sympathicus erregenden Gifte wirken auf den Kalkgehalt des Blutes herabsetzend, wie *Kitayama* (1927) berichtet, der die hypokalkaemische Wirkung des Adrenalin bei Kaninchen beobachtet hat. Purinbasen u. ihre Derivate, Kreatin und Arginin sind bekanntlich auch im Leberextrakt enthalten, wie *Smorodinzew* (1912), *Hiwatari* (1927) u. *Takeyama* (1920) beim Rinde bewiesen haben.

Nach *Backmann* (1928) sowie *Abderhalden* u. *Gellhorn* (1924) soll der Purinkörper und nach *Brodd* (1925) sogar das Kreatin und Arginin die den Sympathicus reizende Wirkung des Adrenalin verstärken. Ferner sind nach *Watanabe* (1930) Vagusstoffe, wie Histamin und Azetylcholin, nach *Brugsch* (1929) ein insulinartiger Stoff und nach *Salomon* u. *Gnerrant* (1931) und *Guha* (1931) sogar Vitamin B enthalten.

Einige der extraktiven Stoffe der Leber beeinflussen also die Funktion des vegetativen Nervensystems.

Somit muß die Elektrolytenmenge der Organe und Gewebe durch Zufuhr von Leberextrakt verändert werden, was eine Veränderung der Elektrolyte im Blut zur Folge haben dürfte, da nach *Zondek* (1927) die Veränderungen der Elektrolyte in Organen und Geweben mit der Funktion der diese innervierenden vegetativen Nerven eng verknüpft sein sollen. Nach *Tanaka* (1933) soll die Hündin durch Splenektomie vagotonisch werden, daher müssen die Leberbestandteile, wenigstens die Elektrolyte dadurch verändert werden, daß das Kalium in der Leber vermehrt wird, da nach *Zondek* (1929) die Wirkung des Vagus in der Richtung des Kalium liegt und die Wirkung der Nerven durch die der Elektrolyte ersetzt werden kann.

Somit muß der Kalkgehalt des Blutes durch die Zufuhr des Leberextraktes von splenektomierten Kaninchen verändert werden.

### Experimenteller Teil.

Zum Versuch wurden kräftige, gut ausgewachsene Kaninchen verwendet, die wenigstens eine Woche lang mit einer bestimmten Nahrung (50 g Okara, 50 g Gemüse und 100 cc Wasser) gefüttert worden waren. Während des Versuches wurde natürlich immer dieselbe Nahrung dargereicht.

Der Leber- sowie Milzextrakt wurde in genau der gleichen Weise bereitet, wie es in der vorigen Mitteilung angegeben wurde. Der Versuch wurde immer morgens in der nüchternen Zeit des Kanin-

chens ausgeführt, und erst nach Beendigung der Versuche wurde die Nahrung an die Kaninchen verfüttert. Zuerst wurde den Kaninchen eine verschieden große Menge Leberextrakt von Ochsen (15, 30, 40 u. 60 g als Leber) subkutan verabreicht und der Kalkgehalt des Blutes vor und nach der Zufuhr des Extraktes stündlich bestimmt. Dadurch wurde die wirksame Menge des Leberextraktes bestimmt und gefunden, daß 40 g Leber als Extrakt am stärksten hyperkalkaemisch wirken. Daher wurden 40 g Ochsenleber oder eine ganze Kaninchenleber (durchschnittlich 40 g) als 5 cc Leberextrakt subkutan verabreicht.

Diese oder ein 4 Tage nach der Splenektomie bereiteter Leberextrakt wurde zuerst den normalen oder den splenektomierten Kaninchen 11 Tage nach der Splenektomie mit oder ohne 3 cc pro Kilo einer 1 %igen Natriumcholatlösung oder des Milzextraktes (eine Kaninchenmilz als 5 cc Extrakt) pro Tier subkutan verabreicht und der Kalkgehalt des Blutes vor und nach der Injektion stündlich bestimmt. Die Splenektomie wurde in der üblichen Weise vorgenommen.

Das Blut wurde aus den Ohrvenen (ca 5–7 cc) mittelst Injektionsnadeln abgefangen und der Kalkgehalt des Blutserums nach *De Waard* (1919) bestimmt. Bei den Bestimmungen wurde immer dieselbe Menge Blut entnommen und die Bestimmung jedesmal doppelt ausgeführt.

Die Resultate sind in den folgenden Tabellen I–II zusammengefaßt.

#### *1. Versuch mit normalem Kaninchen bei Zufuhr von verschiedenen Mengen Leberextrakt des Ochsen.*

Aus verschiedenen Mengen von Ochsenleber (15, 30, 40 u. 60 g) wurde in der üblichen Weise der Leberextrakt bereitet, der in allen Fällen im Vakuum bis zu 5 cc eingeengt wurde, und den normalen Kaninchen subkutan injiziert. Vor und nach der Injektion wurde der Serumkalkgehalt alle 2 Stunden bestimmt.

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, daß der Extrakt aus 15 g Leber keine Wirkung auf den Kalkgehalt des Blutes ausübt, und daß der aus mehr als 30 g Leber hyperkalkaemisch wirkt. Diese hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes tritt schon bei Zufuhr des Extraktes aus 40 g Leber auf, wobei der Kalkgehalt des Blutes eine Stunde nach der Zufuhr um 12.5–16.56% und nach 2 Stunden um 13.37–22.52% gesteigert wird, um 5 Stunden oder 23 Stunden nach derselben etwas unter den Anfangswert herabgedrückt oder wieder auf den Anfangswert gebracht zu werden.

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 427

Tabelle 1.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von Ochsenleberextrakt.

| Nr. | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt (mg%) |              |      |      |      | Bemerk. |
|-----|---------------|-----------------|---------------------|--------------|------|------|------|---------|
|     |               |                 | Vor                 | nach Stunden |      |      |      |         |
|     |               |                 |                     | 1            | 3    | 5    | 25   |         |
| 1   | 19/7          | 1875            | 14.8                | 15.2         | 15.2 | 14.7 | 15.2 | 30 g    |
| 2   | „             | 1688            | 14.5                | 15.0         | 14.1 | 13.9 | 15.0 |         |
| 3   | „             | 2063            | 12.1                | 11.4         | 11.2 | 11.7 | 14.7 |         |
| 4   | 21/7          | 1875            | 12.8                | 11.5         | 11.5 | 10.7 | 12.4 | 15 g    |
| 5   | „             | 2063            | 11.5                | 11.5         | 12.7 | 13.4 | 12.6 |         |
| 6   | „             | 1800            | 12.3                | 12.8         | 12.8 | 11.6 | 13.0 |         |
| 7   | 23/7          | 1800            | 15.1                | 17.6         | 18.5 | 15.0 | 13.5 | 40 g    |
| 8   | „             | 2063            | 13.6                | 15.3         | 13.6 | 11.7 | 12.8 |         |
| 9   | „             | 2250            | 14.9                | 17.2         | 17.2 | —    | 14.0 |         |
| 10  | 28/7          | —               | 14.3                | 18.2         | 15.0 | 15.2 | 15.7 | 60 g    |
| 11  | „             | —               | 10.9                | 12.1         | 11.8 | 10.6 | —    |         |

Auf Grund dieses Ergebnisses habe ich immer den Extrakt aus 40 g Ochsenleber zum Versuch verwendet. Das Gewicht einer Kaninchenleber beträgt durchschnittlich 40 g. Somit wurde eine ganze Kaninchenleber für den Extrakt verwendet und dieser Extrakt auf einmal subkutan verabreicht.

2. Versuch mit normalem Kaninchen bei Zufuhr von  
Leberextrakt mit Cholatlösung oder mit  
Milzextrakt.

Bei diesem Versuch wurde der Extrakt aus 40 g Ochsenleber oder aus einer ganzen Kaninchenleber und der aus einer ganzen Kaninchenmilz verwendet. Zuerst wurde der einen Kaninchen-  
gruppe nur Leberextrakt und der anderen solcher mit Cholatlösung oder mit Milzextrakt hintereinander subkutan verabreicht, wobei beide Extrakte bis zu 5 cc im Vakuum eingeengt bereitet worden waren.

Aus der Tabelle 2 läßt sich ersehen, daß der Kalkgehalt des Blutes durch Zufuhr von Leberextrakt gegenüber dem Wert vor der Injektion nach 1 Stunde durchschnittlich um 13.2%, nach 3 Stunden um 11.0% und nach 5 Stunden um 5.9% gesteigert wird, um nach 23 Stunden zum Wert vor Injektion gebracht oder unter den Anfangswert herabgedrückt zu werden. Der Leberextrakt wirkt also bei

428 M. Iwadô: Blutkalkgehalt des normalen und splenektomierten Kaninchens

normalen Kaninchen hyperkalkaemisch, und seine hyperkalkaemische Wirkung erreicht eine Stunde nach der Zufuhr ihren Höhepunkt.

Tabelle 2.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von Leberextrakt.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                     |
|-------------------|---------------|-----------------|---------------------|--------------|------|------|------|-----------------------------|
|                   |               |                 | Vor                 | nach Stunden |      |      |      |                             |
|                   |               |                 |                     | 1            | 3    | 5    | 23   |                             |
| 6                 | 21/7          | 1800            | 15.1                | 17.6         | 18.5 | 15.0 | 13.5 | 40 g<br>Ochsenleber         |
| 7                 | „             | 2063            | 13.6                | 15.3         | 13.6 | 11.7 | 12.8 |                             |
| 8                 | „             | 2250            | 14.9                | 17.0         | 17.2 | —    | 14.0 |                             |
| 21                | 19/7          | 1688            | 10.9                | 12.6         | 11.4 | 11.6 | 10.1 |                             |
| 117               | 25/10         | 2063            | 15.9                | 16.3         | 17.6 | 18.1 | 14.8 | eine Leber von<br>Kaninchen |
| 122               | 4/11          | 3000            | 11.9                | 15.0         | 14.1 | 14.0 | 11.1 |                             |
| 151               | 27/11         | 2850            | 13.1                | 14.3         | 13.2 | 14.5 | 12.4 |                             |
| Durchschnittswert |               |                 | 13.6                | 15.4         | 15.1 | 14.2 | 12.7 |                             |

Wie aus der Tabelle 3 u. 4 ersichtlich ist, wird der Kalkgehalt des Blutes durch Zufuhr des Leberextraktes von Ochsen und Kaninchen mit Cholsäure gegenüber dem vor der Injektion durchschnittlich nach einer Stunde um 14.4%, nach 3 Stunden um 12% und nach 5 Stunden um 4% erhöht, um nach 23 Stunden unter den Wert vor der Injektion

Tabelle 3.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von Leberextrakt  
u. Cholsäure.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|----------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                        |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                        |
| 13                | 3/8           | 1688            | 13.4                           | 13.4         | —    | —    | 11.5 | 40 g<br>Ochsenleber<br>u. Cholsäure    |
| 14                | „             | 1875            | 10.6                           | 12.0         | 12.4 | —    | 9.4  |                                        |
| 15                | „             | 1675            | 12.1                           | 15.8         | 11.3 | 9.5  | 11.7 |                                        |
| 16                | 6/8           | 1725            | 15.0                           | 15.8         | 16.7 | 14.5 | 11.9 |                                        |
| 17                | „             | 2213            | 14.5                           | 14.9         | 15.9 | 15.4 | 13.0 |                                        |
| 123               | 4/11          | 2888            | 11.7                           | 13.7         | 12.4 | 11.9 | 10.5 | eine<br>Kaninchenleber<br>u. Cholsäure |
| 124               | „             | 2963            | 12.6                           | 15.6         | 15.0 | 13.7 | 12.0 |                                        |
| 152               | 27/11         | 2250            | 12.1                           | 13.2         | 14.6 | 12.8 | 10.2 |                                        |
| Durchschnittswert |               |                 | 12.5                           | 14.3         | 14.0 | 13.0 | 11.3 |                                        |

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 429

Tabelle 4.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von Leberextrakt  
u. Milzextrakt.

| Nr.               | Datum | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                     |
|-------------------|-------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|---------------------------------------------|
|                   |       |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                             |
|                   |       |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                             |
| 41                | 18/9  | 1875            | 15.7                           | 16.0         | 15.2 | 13.1 | 15.0 | eine Leber u.<br>eine Milz d.<br>Kaninchens |
| 50                | „     | 1950            | 13.9                           | 12.4         | 13.1 | 13.2 | 15.0 |                                             |
| 52                | „     | 2175            | 14.8                           | 14.0         | 13.6 | 11.6 | 13.9 |                                             |
| 125               | 29/10 | 2625            | 16.3                           | 18.0         | 13.2 | 15.0 | 13.1 |                                             |
| 101               | 9/11  | 1875            | 12.8                           | 11.0         | 8.2  | 9.4  | 10.8 |                                             |
| 153               | 27/11 | 2025            | 15.6                           | 16.4         | 15.3 | 14.1 | 14.6 |                                             |
| 154               | 28/11 | 2063            | 12.1                           | 12.1         | 12.6 | 11.7 | 10.2 |                                             |
| Durchschnittswert |       |                 | 14.5                           | 14.3         | 13.0 | 12.6 | 13.2 |                                             |

herabgesetzt zu werden, während er durch Zufuhr von Leberextrakt mit Milzextrakt durchschnittlich nach einer Stunde um 1.4%, nach 3 Stunden um 10.3% und nach 5 Stunden um 13.1% herabgesetzt wird und diese Herabsetzung nach 23 Stunden noch erhalten bleibt.

Die hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes wird also durch Cholsäure nicht wesentlich verstärkt, sodaß die Hyperkalkaemie bei Zufuhr von Leberextrakt fast den gleichen Wert zeigt wie bei Zufuhr von Leberextrakt mit Cholsäure, während die hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes durch Zufuhr von Milzextrakt nicht nur aufgehoben, sondern sogar weit unter die Norm herabgesetzt wird, indem der Kalkgehalt des Blutes weit unter den Wert von vor der Injektion herabgedrückt wird. Leberextrakt und Milzextrakt wirken also auf den Kalkgehalt des Blutes antagonistisch.

### 3. Versuch mit normalem Kaninchen bei Zufuhr des Leberextraktes von splenektomierten Kaninchen mit Milzextrakt oder Cholatlösung.

Diesmal wurde den normalen Kaninchen der Leberextrakt mit Milzextrakt subkutan verabreicht; der erstere wurde aus der Leber eines 4 Tage nach der Splenektomie noch lebenden Kaninchens bereitet und unter Einengen bis zu 5 cc Volumen subkutan verabreicht.

Aus der Tabelle 5 ist ersichtlich, daß der Kalkgehalt des Blutes durch die Zufuhr des nach Ausfall der Milzfunktion erhaltenen Leberextraktes gegenüber dem vor der Injektion eine Stunde nach

## 430 M. Iwadô: Blutkalkgehalt des normalen und splenektomierten Kaninchens

der Zufuhr durchschnittlich um 7.0%, nach 3 Stunden um 11.9%, nach 5 Stunden um 16.8% und nach 23 Stunden um 14.7% vermindert wird. Der Blutkalkgehalt des normalen Kaninchens wird also durch Zufuhr von entmilztem Leberextrakt mit Milzextrakt viel stärker herabgesetzt als durch die von normalem Leberextrakt mit Milzextrakt. Der Milzextrakt wirkt eigentlich auf den Kalkgehalt im Blute des normalen Kaninchens hypokalkaemisch und dabei gegen den Leberextrakt des normalen Kaninchens antagonistisch, wie es im zweiten Versuche gezeigt wurde.

Tabelle 5.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von Leberextrakt  
des splenektomierten Kaninchens u. Milzextrakt.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |             |      |      |      | Bemerk.                                 |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|-------------|------|------|------|-----------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunde |      |      |      |                                         |
|                   |               |                 |                                | 1           | 3    | 5    | 23   |                                         |
| 69                | 5/10          | 2250            | 12.0                           | 11.0        | 11.0 | 11.3 | 11.7 | eine Leber<br>u. Milz d.<br>Kaninchens. |
| 42                | „             | 1875            | 14.2                           | 14.3        | 12.8 | —    | —    |                                         |
| 104               | 1/10          | 2250            | 15.9                           | 14.2        | 14.7 | 11.9 | —    |                                         |
| 106               | „             | 2175            | 14.6                           | 13.4        | 13.2 | 11.8 | 13.2 |                                         |
| 130               | 9/11          | 2100            | 14.6                           | 14.3        | 11.9 | 13.2 | 12.6 |                                         |
| 163               | 4/12          | 2250            | 14.7                           | 13.7        | 13.0 | 12.1 | 11.7 |                                         |
| 164               | „             | 1875            | 13.9                           | 11.9        | 11.5 | 11.3 | 11.7 |                                         |
| Durchschnittswert |               |                 | 14.3                           | 13.3        | 12.6 | 11.9 | 12.2 |                                         |

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes durch die Milzexstirpation abgeschwächt wird, indem nämlich die Bestandteile der Leber durch die Splenektomie eine Veränderung erfahren. Worauf dies beruht, muß noch weiter verfolgt werden. Doch halte ich es für höchstwahrscheinlich, daß dies auf die durch Ausfall der Milzfunktion bedingte Verminderung der Gallensäure in der Leber zurückzuführen ist, da ja *Tanaka* (1933) bei Splenektomie eine vermehrte Gallensäureausscheidung aus der Lebergalle beobachtet hat, oder daß es der die Wirkung des übererregten Vagus ersetzenden Vermehrung des Kaliumions in der Leber zugeschrieben werden muß.

Was die Wirkung des Leberextraktes des entmilzten Kaninchens mit Cholatlösung anbetrifft, so wurde gefunden, daß der Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen durch diesen gegenüber dem vor der Injektion durchschnittlich eine Stunde nach der Zufuhr um

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 431

8.5% und nach 3 Stunden um 3.5% vermehrt wird, während er dagegen nach 5 Stunden durchschnittlich um 4.2% und nach 23 Stunden um 8.5% herabgesetzt wird, was aus der Tabelle 6 ersichtlich ist.

Tabelle 6.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von entmilzten  
Leberextrakt und Cholsäure.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                                  |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|----------------------------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                                          |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                                          |
| 101               | 14/10         | 2025            | 12.6                           | 13.7         | 12.9 | 11.9 | 12.0 | eine entmilzte<br>Leber u. eine<br>Milz d.<br>Kaninchens |
| 102               | „             | 2100            | 12.9                           | 13.8         | 14.8 | —    | 12.1 |                                                          |
| 103               | „             | 2250            | 16.3                           | 17.6         | 17.8 | 16.1 | 16.3 |                                                          |
| 90                | 23/10         | 2250            | 13.9                           | 14.9         | 14.0 | 13.0 | 13.5 |                                                          |
| 91                | 9/11          | 2250            | 13.0                           | 14.3         | 15.2 | 11.8 | 11.7 |                                                          |
| 161               | 1/12          | 1913            | 15.0                           | 16.1         | 14.1 | 13.7 | 12.6 |                                                          |
| 162               | „             | 2062            | 15.9                           | 17.1         | 14.3 | 15.0 | 13.0 |                                                          |
| Durchschnittswert |               |                 | 14.2                           | 15.4         | 14.7 | 13.6 | 13.0 |                                                          |

Aus diesem Ergebnis geht hervor, daß die hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes durch die Splenektomie sehr stark abgeschwächt wird, und daß diese Wirkung des entmilzten Leberextraktes durch Cholsäure nicht merklich gesteigert, im späteren Stadium nach der Zufuhr vielmehr herabgesetzt wird.

Ob diese hypokalkaemische Wirkung von entmilztem Leberextrakt mit Cholsäure im späteren Stadium auf der durch die Splenektomie bedingten Veränderung der Leberbestandteile oder auf der antagonistischen Wirkung dieses Leberextraktes und der Cholsäure beruhen kann, wird weiter entscheidend im folgenden Versuche erklärt werden.

Wie sich aus der Tabelle 7 ersehen läßt, wird der Blutkalkgehalt durch Zufuhr von entmilztem Leberextrakt gegenüber dem vor der Zufuhr durchschnittlich nach einer Stunde um 1.5%, nach 3 Stunden um 7.4%, nach 5 Stunden um 5.2% und nach 23 Stunden um 11.1% vermindert.

Der 4 Tage nach der Splenektomie hergestellte Leberextrakt hat also keine hyperkalkaemische Wirkung mehr. Somit tritt bei Zufuhr dieses Leberextraktes mit Cholsäure nur eine hyperkalkaemische Wirkung der Cholsäure auf. Aus diesen Daten läßt sich der Schluß ziehen, daß die Leberbestandteile nach der Splenektomie stark verändert wird, da sich die die Hyperkalkaemie verursachende Substanz

## 432 M. Iwadô: Blutkalkgehalt des normalen und splenektomierten Kaninchens

in dem Leberextrakt beträchtlich verringert, und daß die Folge hiervon vielmehr eine schwache hyperkalkaemische Wirkung des entmilzten Leberextraktes ist.

Tabelle 7.  
Normales Kaninchen bei Zufuhr von  
entmilztem Leberextrakt.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                  |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|------------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                          |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                          |
| 51                | 28/9          | 2438            | 13.7                           | 13.5         | 12.0 | 11.9 | 11.2 | eine entmilzte<br>Leber d.<br>Kaninchens |
| 72                | „             | 2250            | 13.0                           | 13.0         | 12.8 | 13.1 | 11.9 |                                          |
| 56                | „             | 2438            | 13.5                           | 13.5         | 14.6 | 14.2 | 13.7 |                                          |
| 114               | 24/10         | 1875            | 15.0                           | 14.3         | 11.9 | 14.5 | 13.7 |                                          |
| 155               | 3/12          | 1910            | 12.7                           | 12.4         | 11.9 | 12.4 | 11.3 |                                          |
| 156               | „             | 1838            | 13.5                           | 13.7         | 12.6 | 12.1 | 11.5 |                                          |
| 157               | „             | 1880            | 12.8                           | 12.6         | 11.5 | 11.3 | 10.9 |                                          |
| Durchschnittswert |               |                 | 13.5                           | 13.3         | 12.6 | 12.8 | 12.0 |                                          |

4. Versuch mit splenektomiertem Kaninchen bei Zufuhr  
von normalem Leberextrakt mit Cholsäure.

Diesmal wurde den Kaninchen 11 Tage nach der Splenektomie der Extrakt aus 40 g Ochsenleber und aus einer ganzen Kaninchenleber als je 5 cc allein oder gleichzeitig mit einer Cholatlösung subkutan injiziert.

Aus der Tabelle 8 ist ersichtlich, daß der Kalkgehalt des Blutes von splenektomiertem Kaninchen durch Zufuhr von normalem Leberextrakt, gegenüber dem vor der Zufuhr durchschnittlich nach einer Stunde um 4.6% vermehrt wird, während er nach 3 Stunden um 1.9%, nach 5 Stunden um 7.1% und nach 23 Stunden um 13.0% vermindert wird. Der Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens wird also durch normalen Leberextrakt fast garnicht verändert; eine kleine Verminderung des Kalkgehaltes scheint mir durch die Blutentnahme bedingt zu sein.

Die hyperkalkaemische Wirkung des normalen Leberextraktes tritt also bei splenektomierten Kaninchen nicht auf, obwohl der Kalkgehalt des Blutes durch die Splenektomie gesteigert wird. Auf diese Tatsache wurde schon in der vorigen Mitteilung hingewiesen.

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 433

Tabelle 8.  
Splenektomiertes Kaninchen bei Zufuhr von  
Leberextrakt.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                        |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                        |
| 18                | 26/8          | 2250            | 15.0                           | 15.8         | 14.5 | 14.2 | 11.9 | 40 g<br>Ochsenleber    |
| 19                | „             | 1875            | 14.5                           | 14.9         | 15.4 | 15.2 | 13.0 |                        |
| 20                | 28/8          | 2100            | 15.1                           | 16.1         | 16.3 | 15.4 | 15.3 |                        |
| 111               | 25/10         | 2175            | 15.8                           | 16.8         | 15.0 | 13.5 | 14.2 | eine<br>Kaninchenleber |
| 113               | 29/10         | 1800            | 17.2                           | 17.5         | 16.2 | 13.7 | 13.0 |                        |
| 112               | 8/11          | 1538            | 15.2                           | 15.7         | 13.7 | 13.8 | 13.0 |                        |
| 154               | 28/11         | 2813            | 15.1                           | 15.9         | 14.6 | 14.1 | 13.7 |                        |
| Durchschnittswert |               |                 | 15.4                           | 16.1         | 15.1 | 14.3 | 13.4 |                        |

Aus der Tabelle 9 ist ersichtlich, daß der Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens durch Zufuhr von normalem Leberextrakt mit Cholatlösung, gegenüber dem vor der Injektion durchschnittlich nach einer Stunde um 12.1 %, nach 3 Stunden um 14.5 % und nach 5 Stunden um 5 % vermehrt wird, um nach 23 Stunden etwas herabgesetzt zu werden. Bei splenektomierten Kaninchen tritt also

Tabelle 9.  
Splenektomiertes Kaninchen bei Zufuhr von  
Leberextrakt mit Cholsäure.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|----------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                        |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                        |
| 22                | 8/9           | 3150            | 17.8                           | 20.1         | —    | 18.0 | 18.1 | 40 g<br>Ochsenleber<br>u. Cholsäure    |
| 23                | „             | 2325            | 16.2                           | 17.1         | —    | 16.7 | —    |                                        |
| 24                | „             | 2250            | 16.5                           | 18.3         | 19.8 | 16.9 | 16.3 |                                        |
| 31                | 23/9          | 2025            | 16.8                           | 18.7         | 20.3 | 18.6 | 15.9 |                                        |
| 32                | „             | 1950            | 13.8                           | 16.0         | 18.6 | 16.0 | 13.2 |                                        |
| 33                | „             | 2325            | 16.3                           | 18.3         | 19.5 | 18.7 | 14.5 |                                        |
| 110               | 25/10         | 1875            | 16.0                           | 17.6         | 16.9 | 14.6 | 14.3 | eine<br>Kaninchenleber<br>u. Cholsäure |
| 116               | 29/10         | 2175            | 14.0                           | 16.3         | 14.1 | 13.7 | 12.8 |                                        |
| Durchschnittswert |               |                 | 15.9                           | 17.8         | 18.2 | 16.7 | 15.0 |                                        |

die hyperkalkaemische Wirkung der Cholsäure deutlich auf, obwohl sie bei normalen Kaninchen, durch die hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes verdeckt, fast nicht in Erscheinung tritt.

Dieses negative hyperkalkaemische Verhalten des normalen Leberextraktes und positive hyperkalkaemische Verhalten der Cholsäure bei splenektomierten Kaninchen scheint mir wohl auf der durch die Splenektomie bedingten Veränderung der Leber gegenüber dem Kalziumstoffwechsel zu beruhen. Ob diese Veränderung in der Richtung der vegetativen Nervenfunktion, nämlich in dem diese Wirkung der Nerven ersetzenden Elektrolyte oder in den organischen Leberbestandteilen, wie z.B. Gallensäure oder deren Vorstufe, begründet liegt, muß noch weiter verfolgt werden.

5. *Versuch mit splenektomiertem Kaninchen bei Zufuhr von entmilztem Leberextrakt mit Cholsäure.*

Bei diesem Versuch wurde Kaninchen, die 11 Tage nach der Splenektomie noch lebten, der Extrakt aus der 4 Tage nach der Splenektomie herausgenommenen Kaninchenleber, auf ein Volumen von 5 cc gebracht, mit oder ohne Cholatlösung subkutan injiziert.

Aus der Tabelle 10 läßt sich ersehen, daß der Kalkgehalt des Blutes von splenektomierten Kaninchen durch Zufuhr von entmilztem Leberextrakt gegenüber dem vor der Zufuhr durchschnittlich

Tabelle 10.  
Splenektomiertes Kaninchen bei Zufuhr  
von entmilztem Leberextrakt.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew. | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                          |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|----------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                  |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                  |
| 43                | 1/10          | 2250            | 16.1                           | 16.1         | 15.2 | 15.0 | 14.3 | eine entmilzte<br>Kaninchenleber |
| 44                | „             | 1950            | 15.1                           | 16.0         | 12.4 | 12.3 | 13.0 |                                  |
| 45                | „             | 2060            | 15.3                           | 14.2         | 13.8 | 13.4 | 15.2 |                                  |
| 53                | 7/10          | 2025            | 14.6                           | —            | 15.0 | 14.8 | 12.6 |                                  |
| 54                | „             | 2325            | 14.6                           | 15.7         | 17.2 | 15.4 | 13.9 |                                  |
| 57                | 10/10         | 2250            | 13.8                           | 13.2         | 13.9 | 13.6 | 12.4 |                                  |
| 58                | „             | 2100            | 14.6                           | 13.8         | 13.7 | 13.2 | 12.6 |                                  |
| 59                | „             | 2175            | 14.6                           | —            | —    | 13.5 | 14.1 |                                  |
| 158               | 29/11         | 3080            | 16.1                           | 15.0         | 14.0 | 13.7 | 13.0 |                                  |
| 159               | „             | 3000            | 15.9                           | 15.7         | 13.2 | 12.8 | 11.1 |                                  |
| Durchschnittswert |               |                 | 15.1                           | 15.0         | 14.3 | 13.8 | 13.2 |                                  |

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 435

nach einer Stunde um 0.7%, nach 3 Stunden um 5.3% und nach 5 Stunden um 8.6% herabgesetzt wird, um nach 23 Stunden um 12.6% vermehrt zu werden. Bei Zufuhr von entmilztem Leberextrakt mit Cholatlösung wird der Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens gegenüber dem vor der Zufuhr nach einer Stunde durchschnittlich um 9.4% und nach 3 Stunden um 10.2% gesteigert, um nach 5 Stunden etwas herabgesetzt oder nach 23 Stunden wieder auf den Anfangswert gebracht zu werden.

Wie schon oben erwähnt, wird der Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen durch Zufuhr von entmilztem Leberextrakt herabgesetzt und durch Mitzufuhr von Cholsäure etwas gesteigert, indem im entmilzten Leberextrakt die hyperkalkaemisch wirkende Substanz vermindert sein dürfte.

Andererseits reagiert bei splenektomierten Kaninchen der normale Leberextrakt auf den Blutkalkgehalt desselben Tieres fast gar nicht. Somit scheint mir die schwache hyperkalkaemische Wirkung des entmilzten Leberextraktes auf den Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens durch die Verminderung der hyperkalkaemisch wirksamen Substanz in der splenektomierten Leber sowie im Extrakt derselben bedingt zu sein. Diese Substanz dürfte vielleicht eine Gallensäure oder deren Vorstufe, oder ein durch die Splenektomie als überschüssig aus der Nebenniere sezerniertes Adrenalin sein, da ja nach *Tuzio* (1934) der Adrenalinegehalt der Nebenniere durch Splenektomie vermehrt wird. Weitere Unterlagen hierfür werden noch durch den folgenden Versuch geliefert.

Wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, wird der Kalkgehalt des Blutes von splenektomierten Kaninchen durch Zufuhr von entmilztem Leberextraktes mit Cholsäure gegenüber dem vor der Injektion durchschnittlich nach einer Stunde um 9.4% und nach 3 Stunden um 10.2% gesteigert, um nach 5 oder 23 Stunden wieder zum Anfangswert zurückzukehren.

Der durch die Zufuhr von entmilztem Leberextrakt herabgesetzte Blutkalkgehalt von splenektomiertem Kaninchen wird also durch Ersatz von Cholsäure wieder gesteigert, was bedeuten muß, daß die hyperkalkaemische Wirkung des normalen Leberextraktes der Gegenwart von Gallensäure oder von deren Vorstufe zuzuschreiben ist.

Der Kalkstoffwechsel wird also durch die zusammenhängenden Wirkungen der Leber und der Milz gemeinschaftlich reguliert, indem der Ausfall der Milzfunktion hormonal die Funktion der Leber im Kalkstoffwechsel nach der umgekehrten Richtung verändert, was der Hauptsache nach auf eine durch den Ausfall der Milzfunktion bedingte Verminderung der Gallensäure in der Leber zurückzuführen sein dürfte.

Tabelle 11.  
Splenektomiertes Kaninchen bei Zufuhr von  
entmilztem Leberextrakt mit Cholsäure.

| Nr.               | Datum<br>1933 | Körper-<br>gew' | Kalziumgehalt des Blutes (mg%) |              |      |      |      | Bemerk.                                             |
|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|--------------|------|------|------|-----------------------------------------------------|
|                   |               |                 | Vor                            | nach Stunden |      |      |      |                                                     |
|                   |               |                 |                                | 1            | 3    | 5    | 23   |                                                     |
| 60                | 15/10         | 2063            | 15.2                           | 15.4         | 18.3 | —    | 13.1 | eine<br>entmilzte<br>Kaninchenleber<br>u. Cholsäure |
| 61                | „             | 1620            | 11.3                           | 12.1         | —    | 12.4 | 11.8 |                                                     |
| 40                | „             | 1650            | 13.1                           | 14.3         | —    | 15.0 | 12.8 |                                                     |
| 67                | 23/10         | 1875            | 12.0                           | 14.6         | 14.3 | 11.3 | 13.7 |                                                     |
| 63                | „             | 1613            | 12.5                           | 13.7         | 13.2 | 11.9 | 12.8 |                                                     |
| 107               | 8/11          | 2250            | 13.6                           | 14.8         | 13.5 | 13.8 | 13.2 |                                                     |
| 160               | 29/11         | 1690            | 11.7                           | 13.4         | 11.3 | 11.5 | 12.1 |                                                     |
| Durchschnittswert |               |                 | 12.8                           | 14.0         | 14.1 | 12.7 | 12.8 |                                                     |

### Zusammenfassung.

1. Der Leberextrakt aus 40 g Ochsenleber sowie aus einer ganzen Kaninchenleber wirkt hyperkalkaemisch auf den Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen; seine hyperkalkaemische Wirkung tritt eine Stunde nach der Zufuhr am stärksten auf.

2. Diese hyperkalkaemische Wirkung des Leberextraktes bei normalem Kaninchen wird durch Zufuhr von Cholsäure ganz schwach gesteigert, während sie durch Zufuhr von Milzextrakt von Kaninchen stark herabgesetzt wird. Leberextrakt und Milzextrakt wirken also auf den Blutkalkgehalt antagonistisch.

3. Der Kalkgehalt des Blutes von normalen Kaninchen wird durch Zufuhr des Extraktes, der aus der Leber eines 4 Tage nach der Splenektomie noch lebenden Kaninchens bereitet ist, herabgesetzt; diese Herabsetzung wird durch Mitzufuhr von Milzextrakt weiter verstärkt, dagegen durch Mitzufuhr von Cholsäure wieder etwas erhöht. Der Extrakt einer splenektomierten Leber und der normale Milzextrakt wirken also auf den Blutkalkgehalt des normalen Kaninchens synergistisch, der Milzextrakt und die Cholsäure dagegen antagonistisch.

4. Der Blutkalkgehalt des 11 Tage nach der Splenektomie noch lebenden Kaninchens wird entweder durch Zufuhr von normalem Leberextrakt von Kaninchen u. Ochsen fast garnicht verändert oder im späteren Stadium nach der Zufuhr etwas herabgesetzt, während er durch Mitzufuhr von Cholsäure deutlich gesteigert wird.

unter dem Einfluß des Extraktes der normalen sowie der splenektomierten usw. 437

5. Der Blutkalkgehalt des splenektomierten Kaninchens wird durch Zufuhr von Extrakt einer splenektomierten Leber herabgesetzt, dagegen durch Mitzufuhr von Cholsäure deutlich gesteigert.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß im Leberextrakt und im Kaninchenorganismus durch die Splenektomie ein hyperkalkaemischer Faktor verloren geht, und daß auf diese Weise die Leber und die Milz im Kalkstoffwechsel durch ihren inneren Zusammenhang eine große Rolle spielen.

### Literatur.

Abderhalden, E. u. Gellhorn, E., Arch. f. ges. Physiol. 203, 42 u. 206, 154, 1924. — Backmann, L., Erg. d. Physiol. 25, 664, 1928. — Brodd, C. A., C. r. Soc. Biol. 93, 203, 1925. — Brugsch, H., Z. ges. exp. Med. 65, 574, 1929. — Guha, B. C., Bioch. Jl. 25, 945, 1931. — Hiwatari, Y., Jl. of Bioch. 7, 161, 1927. — Högler, F., Klin. Wschr. 9, 2052, 1930. — Kitayama, K., Okayama Igakkai Zasshi Nr. 444, 1, 1927. — Salomon, W. D. u. Gnerrant, N. B., Science 73, 243, 1931. — Sekitoo, T., Jl. of Bioch. 12, 59 u. 11, 391, 1930. — Smorodinzew, J., Zschr. Physiol. Chem. 80, 218, 1912. — Stoland, O. u. Esau, J. N., Amer. Jl. of Physiol. 92, 35, 1930. — Takeyama, K., nicht publiziert 1920 — Tanaka, T., Jl. of Bioch. 18, 369, 1933. — Tuzioka, S., noch nicht publiziert 1934. — Watanabe, K., Zschr. Immunitätsf. 69, 117, 1930. — Zondek, S. G., Arch. exp. Path. u. Pharm. 143, 192, 1929. — Iwado, M., Arb. Med. Fakultät Okayama 4, 356, 1934.

---