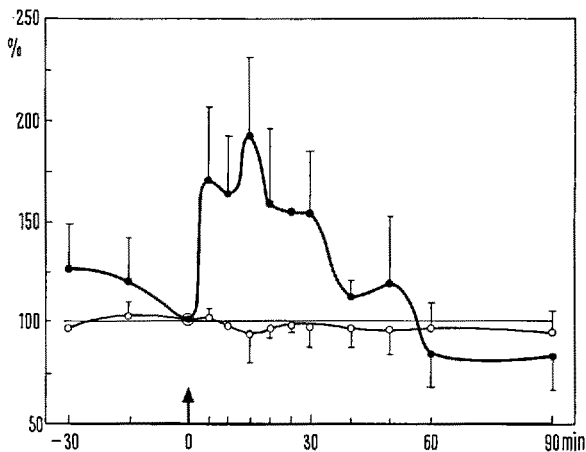


Insulinmobilisierung beim Hund durch Scheinfütterung mit Glukose¹

Aus Untersuchungen an verschiedenen Spezies²⁻⁴ ist bekannt, dass der Anstieg der Insulinkonzentration im peripheren Venenblut nach peroraler Glukoseverabfolgung wesentlich grösser ist, als bei Wahl des intravenösen Weges, obwohl nicht annähernd so hohe Blutzuckerwerte erreicht werden. Es liegt nahe, für diesen Unterschied die insulinmobilisierende Wirkung der Enteroenzyme wie Sekretin, Pankreozym oder Enteroglukagon als Ursache zu betrachten^{5,6}. Es ist noch nicht sicher, ob die physiologischen Konzentrationsschwankungen dieser Substanzen auch in vivo für die Insulinmobilisierung von Bedeutung sind. Auch wurde eine Steuerung über den N. vagus wahrscheinlich gemacht⁷⁻⁹. Wir haben überprüft, inwieweit schon eine Scheinfütterung mit Glukose zur Insulinausschüttung führt.

Methodik. Schäferhundbastarde beiderlei Geschlechts im Alter von 26 ± 5 Monaten (Körpergewicht $21,2 \pm 0,9$ kg) wurden über 3-6 Wochen systematisch an die Versuchsbedingungen adaptiert. Dann legten wir ihnen im Halsbereich eine doppeläufige Ösophagusfistel an, die bei peroraler Verabfolgung von Testlösungen deren nahezu vollständige Wiedergewinnung an der oralen Fistelöffnung erlaubt. Frühestens 2 Wochen post operationem erhielten die wachen Tiere nach 18stündiger Nahrungskarenz 1,0 g/kg Glukose in 50 ml Leitungswasser peroral verabfolgt. Bis zu 90 min wurden der Blutzucker¹⁰ und die Konzentration des radioimmunologisch reagierenden Insulins¹¹ im peripheren Venenblut überprüft.



Glykämie und Insulinkonzentration (IRI) im peripheren Venenblut von wachen Hunden mit doppeläufigen Ösophagusfisteln nach peroraler Gabe von 1,0 g Glukose/kg (↑) in % der unmittelbar vor Applikation gemessenen Werte ($n = 10$, 100% - Werte: Glykämie $77,9 \pm 1,1$ mg/100 ml, IRI $30,5 \pm 6,5$ μ E/ml).

Befunde und Diskussion. Aus der Figur geht hervor, dass in dieser Testanordnung der Blutzuckerspiegel nicht ansteigt. Dementsprechend konnten 93-97% der applizierten Glukosemenge an der oralen Fistelöffnung wiedergewonnen werden. Trotzdem ist die Insulinkonzentration bereits nach 5 min statistisch sicher ($P < 1\%$) erhöht. Dieser Anstieg setzt sich bis zur 30. min fort. Wegen der beträchtlichen Streubreite der Ergebnisse ist noch keine Aussage darüber möglich, ob den sich andeutenden verschiedenen Phasen des Insulinanstiegs eine Bedeutung zukommt. Weitere Untersuchungen in unserem Laboratorium lassen auch nach p.o. Applikation von Leitungswasser eine Insulinausschüttung erkennen.

Nach diesen Befunden ist es möglich, durch perorale Scheinfütterung mit Glukose eine Insulinfreisetzung zu provozieren, ohne dass ein messbarer Blutzuckeranstieg auftritt und ohne dass die Testlösung diejenigen Areale des Magen-Darm-Traktes erreicht, von denen aus die Mobilisierung von Enteroenzymen ausgelöst wird. Es liegt nahe, einen eingeschliffenen bedingten Nahrungsreflex oder eine von der Mundhöhle aus reflektorisch vermittelte Hormonfreisetzung im Sinne einer Vorwärtskopplung zu vermuten.

Summary. In conscious, trained dogs with double-barrelled fistulas of the oesophagus, an increase of the insulin concentration in the peripheral venous blood, without change of the glycaemia, was observed after sham-feeding with glucose.

U. FISCHER und H. HOMMEL

Zentralinstitut für Diabetes,
DDR-2201 Karlsburg-Greifswald (DDR), 1. Oktober 1970.

¹ Diese Untersuchungen wurden mit Mitteln eines Forschungsauftrages des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR durchgeführt.

² H. ELRICK, L. STIMMLER, C. J. HLAD JR. und Y. ARAI, J. clin. Endocr. 24, 1076 (1964).

³ M. J. PERLEY und D. M. KIPNIS, J. clin. Invest. 46, 1954 (1967).

⁴ M. S. NIJJAR und W. F. PERRY, Diabetes 19, 155 (1970).

⁵ N. MCINTYRE, C. D. HOLDSWORTH und D. S. TURNER, Lancet 1964 II, 20.

⁶ R. H. UNGER und A. M. EISENTRAU, Arch. intern. Med. 123, 261 (1969).

⁷ L. A. FROHMAN, E. Z. EZDINLI und R. JAVID, Diabetes 16, 443 (1967).

⁸ A. KANETO, K. KOSAKA und N. NAKAO, Endocrinology 80, 530 (1967).

⁹ G. LAGACHE, B. COMBEMALE, J. C. FOURLINNIE und M. LINQUETTE, Acta gastroent. belg. 32, 87 (1969).

¹⁰ P. KÖHLER, Z. ges. inn. Med. 17, 674 (1962).

¹¹ C. N. HALES und P. J. RANDLE, Biochem. J. 88, 137 (1963).

Potassium Inactivation in Myelinated Nerve Fibres

Recent experiments on various excitable tissues (e.g. squid axon¹, frog muscle fibre²) have shown that the potassium permeability slowly inactivates if the membrane is kept depolarized. This process is not contained in the classical HODGKIN-HUXLEY model³. For myelinated nerve fibres, a quantitative description of K inactivation was lacking. Therefore, we carried out voltage clamp experiments on isolated nerve fibres of the toad, *Xenopus*

laevis, using the method of DODGE and FRANKENHAEUSER⁴. Upon a depolarization, the potassium current rapidly reached a peak value and then decreased almost exponentially to a stationary value, $I_{K\infty}$ (Figure 1). To show that this remaining current was indeed a potassium current, tetraethylammonium chloride (TEA), a specific inhibitor of the potassium permeability, was applied which further reduced the outward current to the level

of I_L , the leakage current. This TEA effect was completely reversible.

The peak potassium current, I_{Kp} , at a given depolarization was largest if the membrane had previously been hyperpolarized by at least 20 mV for a few seconds. The ratio $I_{K\infty}/I_{Kp}$ was denoted k_{∞} whose dependence on the potential for which it was determined is given in Figure 2 (open symbols). The resulting curve is sigmoid as is the equivalent inactivation curve for the sodium system. The k_{∞} -curve, however, does not reach zero even at

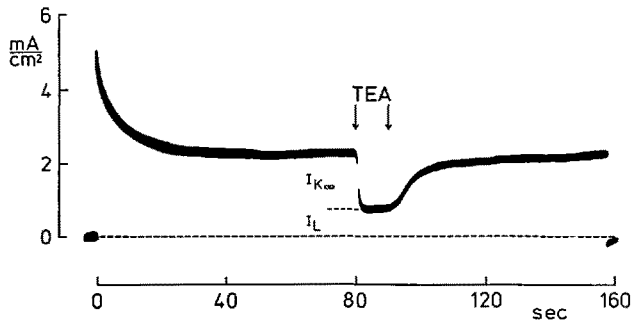


Fig. 1. Decline of potassium current during a long depolarizing pulse of 68 mV. The pulse began at $t = 0$ and lasted 158 sec. The time constant of decline, τ_k , was 9.4 sec. With the slow time base employed the rapid onset of potassium current did not show. $I_{K\infty}$: stationary potassium current. I_L : leakage current (calculated from anodal pulses). Application of 10 mM TEA for 10 sec indicated by arrows. Temperature 21°C.

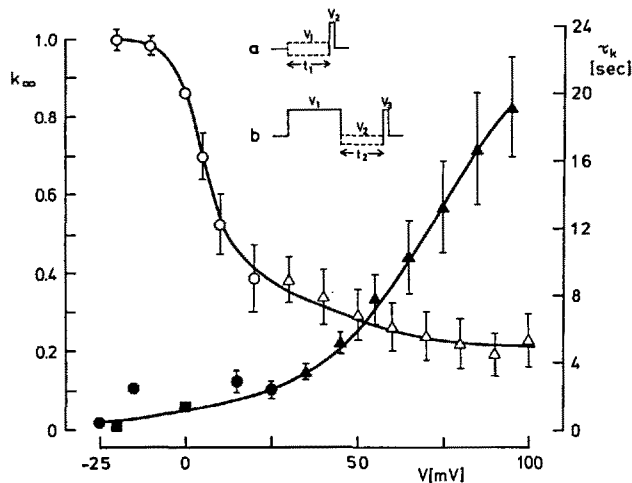


Fig. 2. Effect of membrane potential on potassium inactivation. Left hand scale: $k_{\infty} = I_{K\infty}/I_{Kp}$ (ratio of stationary current $I_{K\infty}$ to peak potassium current, I_{Kp} ; points $\circ$ and Δ). Right hand scale: time constant τ_k ($\bullet$, $\blacktriangle$ and $\blacksquare$). Abscissa: displacement of membrane potential from its resting value $V = 0$ (depolarization positive). The points Δ and $\blacktriangle$ were obtained with long-lasting depolarizations of varying strength. Points $\circ$ and $\bullet$ from test pulses V_2 after conditioning prepulses of varying amplitudes V_1 and durations t_1 (see inset: pulse program a)). The removal of strong inactivation was studied with the 3 pulse program b): the inactivation caused by V_1 was removed by V_2 with a time course ($\blacksquare$) as tested by V_3 at varying intervals t_2 . Temperature 21°C. Each point is the mean ($\pm$ S.E.) from 5 to 12 measurements on 27 fibres.

large depolarizations (see also Figure 1). This is consistent with the results of EHRENSTEIN and GILBERT¹ on squid axons.

To prove that the marked decline of the potassium current was due to an inactivation of potassium permeability rather than to a change in potassium concentration inside or outside the fibre, the experiments were repeated in isotonic KCl. The membrane potential was forced from its resting value ($V = 0$) to the new potassium equilibrium potential ($V = 70$ mV) at which no potassium current would flow to change the concentration of this ion on either side of the excitable membrane. Nevertheless, the inward current tail on return to $V = 0$, which is a measure of the potassium permeability, markedly decreased the longer the membrane had previously been held at $V = 70$ mV.

In normal Ringer solution the time constant of inactivation, τ_k , was 3 sec at $V = 30$ mV and increased with increasing depolarization (Figure 2, points $\blacktriangle$). For potentials in the vicinity of the normal resting value τ_k and k_{∞} (points $\bullet$ and $\circ$) were determined by the stimulus program a of the inset. For $V < 0$, τ_k then described the time course of recovery from inactivation and the time constants continued the curve of Figure 2 to the left. This was also true for the recovery from strong inactivation (points $\blacksquare$, obtained with program b). The value at $V = 70$ mV (12 sec) is in fair agreement with the current clamp results of LÜTTGAU⁵. The Q_{10} of $1/\tau_k$ was found to be 2.7 between 11 and 21°C.

Our experiments show that the potassium permeability of the nodal membrane is inactivated by sustained depolarization as is the sodium permeability. In contrast to the latter the potassium inactivation is incomplete and proceeds much more slowly. The ratio of the time constants of inactivation to those of activation is between 2000 and 30,000 for the potassium system while the corresponding ratio for the sodium system is about 10.

Zusammenfassung. Die Inaktivierung der K-Permeabilität wurde in Voltage-clamp-Experimenten an markhaltigen Nervenfasern untersucht. Bei langdauernden Depolarisationen fällt der K-Strom annähernd exponentiell auf einen stationären Endwert ab. In Richtung Depolarisation nehmen die Zeitkonstanten dieser Abnahme zu; sie sind um mehrere Größenordnungen grösser als die übrigen Zeitkonstanten. Die Inaktivierungskurve ist s-förmig und bleibt selbst bei grösseren Depolarisationen auf einem endlichen Wert.

J. R. SCHWARZ and W. VOGEL

Physiologisches Institut der Universität,
Olshausenstrasse 40-60, D-2300 Kiel (Germany),
12 October 1970.

¹ G. EHRENSTEIN and D. C. GILBERT, *Biophys. J.* 6, 553 (1966).

² P. R. STANFIELD, *J. Physiol. Lond.* 209, 209 (1970).

³ A. L. HODGKIN and A. F. HUXLEY, *J. Physiol. Lond.* 117, 500 (1952).

⁴ F. A. DODGE and B. FRANKENHAEUSER, *J. Physiol., Lond.* 143, 60 (1958).

⁵ H. C. LÜTTGAU, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 271, 613 (1960).