

## Direkte Hemmwirkung des Heparins auf die Insulinsekretion

Eine Erhöhung der Fettsäurekonzentration im Blut geht mit einer Steigerung der Insulinsekretion einher<sup>1-4</sup>. Da nach i.v. Applikation von Heparin durch die Aktivierung des Lipoproteinlipase-Systems eine Steigerung der Konzentration an freien Fettsäuren (FFS) auftritt, war anzunehmen, dass dabei auch das immunoreaktive Insulin (IRI) ansteigt. Nach unseren vorangegangenen Untersuchungen an gesunden Menschen wird aber durch eine i.v. Gabe von Heparin die auf eine i.v. Glukosebelastung folgende Insulinfreisetzung eingeschränkt<sup>5</sup>. Daher sollte jetzt geprüft werden, ob die basale Insulinsekretion durch Heparin direkt beeinflusst wird.

**Methodik.** Versuchstiere waren 10 Schäferhundbastarde beiderlei Geschlechts ( $15,7 \pm 0,9$  kg Körpergewicht) nach 20stündiger Nahrungskarenz in  $N_2O/O_2$ -Intubationsnarkose. Blutentnahmen erfolgten mittels Plastikkaniulen aus der V. saphena parva sowie über Longdwell-Teflon-Katheter (Fa. Becton Dickinson Co., Rutherford, USA) aus der Pfortader an der Einmündungsstelle der V. pancreaticoduodenalis cranialis. Diese Katheter wurden nach medianer Laparotomie über die V. lienalis eingebrochen. Für die Injektion präparierten wir die A. pancreaticoduodenalis an ihrem Abgang aus der A. hepatica (Gesamt-Operationsdauer  $67,5 \pm 3,1$  min). Hier wurden innerhalb von  $59 \pm 3$  sec bei Stromunterbrechung in der A. hepatica 0,1 ml/kg NaCl 0,9% oder 0,1 ml/kg einer Heparinlösung (100 IE/kg, Reanal, Fa. G. Richter, Budapest, Ungarn, USP XVI, Aktivität 134,7 IE/mg) injiziert. Zeitraffer der Blutentnahmen: vor Narkose, 15–20 min vor Applikation, unmittelbar vor sowie 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20,

25, 40 und 60 min nach Applikation. Das IRI wurde mit einer Rücktitrationsmethode unter Alkoholfällung<sup>6</sup> bestimmt. Heparin beeinflusste die IRI-Wiederfindungsrate mit dieser Methode nicht<sup>7</sup>.

**Befunde und Diskussion.** Die Blutzuckerkonzentration wird weder durch die Heparin- noch durch die NaCl-Injektion beeinflusst. Letztere verändert auch nicht den FFS-Spiegel. Dieser steigt nach der Heparingabe kurzzeitig an (Maximum nach 5 min, Startwerte nach 10 min wieder erreicht).

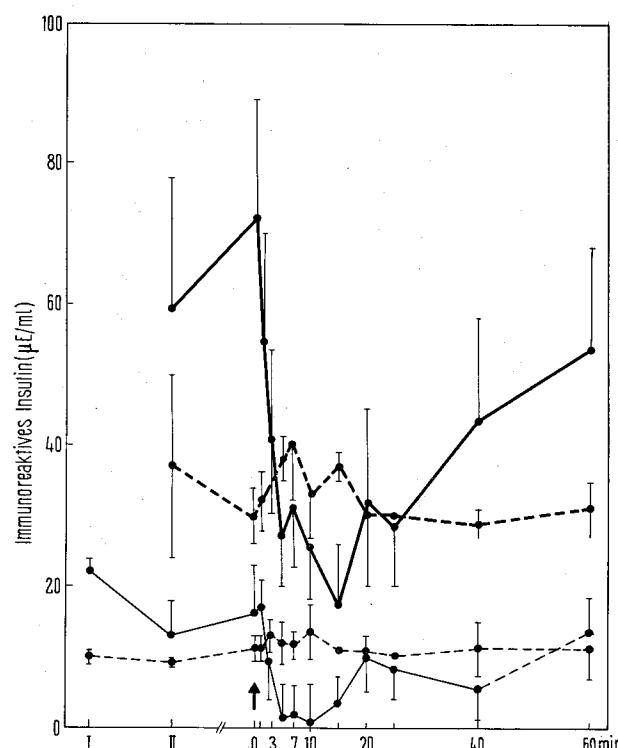
Nach Heparingabe wurde im Pankreasvenenblut eine rasche Verminderung der IRI-Konzentration (Figur) beobachtet ( $p < 1\%$ ). Das Minimum ist nach 15 min erreicht (30% des Anfangswertes). Im peripheren Venenblut spiegelt sich dieser Ablauf mit den bekannten Konzentrationsunterschieden direkt wider ( $p < 1\%$ ). Die Konzentrationen waren hier nach Heparingabe bei einigen Tieren so niedrig, dass negative Werte ermittelt wurden. In der 60. min bestanden keine sicheren Differenzen mehr zum Startwert. In den Kontrollexperimenten traten demgegenüber keine sicheren IRI-Veränderungen auf.

Unsere Befunde deuten auf einen direkten Angriffspunkt des Heparins in den B-Zellen des Pankreas hin. Hinweise darauf ergeben sich auch aus in vitro-Experimenten mit isolierten Langerhansschen Inseln<sup>8</sup>. Diese Hemmwirkung des Heparins, über deren Mechanismus im einzelnen noch keine Aussage möglich ist, kann auch erklären, dass in vivo der stimulierende Effekt der FFS auf die Insulinsekretion wesentlich geringer ausgeprägt ist oder sogar ganz fehlt, wenn die Steigerung der FFS-Konzentration im Blut durch eine zurorale Fettbelastung zusätzliche Heparingabe erzielt wurde<sup>9,10</sup>. Die rasche IRI-Verminderung im peripheren Venenblut kann ange- sichts der intravasalen Halbwertszeit von mormalerweise etwa 9 min allerdings auch auf einen zusätzlichen Effekt des Heparins bei der Insulinbindung oder – verstoffwechselung hindeuten.

**Summary.** The injection of heparin into the A. pancreaticoduodenalis of anaesthetized dogs produces an immediate decrease of the IRI-concentration in the pancreatic and peripheral venous plasma. This decrease could not be correlated with any alteration of blood sugar or FFA. A direct inhibitory action of heparin on the pancreatic B-cell is suggested.

L. OROSZ, U. FISCHER, H. HOMMEL und  
H. FIEDLER

*II. Medizinische Klinik, Medizinische Universität,  
Debrecen (Ungarn) und Zentralinstitut für Diabetes  
«Gerhardt Katsch», Experimentelle Forschung,  
DDR-2201 Karlsruhe bei Greifswald (DDR), 25. Juni 1971.*



Verhalten des immunoreaktiven Insulins im peripheren Venenblut (untere dünne Kurven) und im venösen Pankreasblut (obere dicke Kurven) nach Injektion von 0,1ml/kg 0,9%iger NaCl ( $n=4$ , gestrichelte Kurven) oder 100 IE/kg Heparin ( $n=6$ , ausgezogene Kurven) in die A. pancreaticoduodenalis cranialis bei narkotisierten Schäferhundbastarden. I, vor Narkose; II, 15–20 min vor Applikation. Angaben in  $\bar{x} \pm s_x$

<sup>1</sup> W. B. GREENOUGH, S. H. CRESPIN and D. STEINBERG, Lancet 9, 1334 (1967).

<sup>2</sup> S. S. SANBAR, J. R. EVANS, B. LIN and C. HETENYI, Can. J. Physiol. Pharmac. 45, 29 (1967).

<sup>3</sup> S. S. SANBAR and J. M. MARTIN, Metabolism 16, 482 (1967).

<sup>4</sup> W. MONTAGUE and K. W. TAYLOR, Nature, Lond. 217, 853 (1968).

<sup>5</sup> L. OROSZ, H. BIBERGEIL, D. MICHAELIS, W. BRUNS, P. WULFERT, J. NEUMANN und R. MICHAEL, in Vorbereitung.

<sup>6</sup> M. ZIEGLER, U. KARG und H. G. LIPPMANN, Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz. Math.-Naturwiss. Reihe 18, 609 (1969).

<sup>7</sup> L. OROSZ, R. MICHAEL and M. ZIEGLER, in Vorbereitung.

<sup>8</sup> L. OROSZ and H. J. HAHN, in Vorbereitung.

<sup>9</sup> D. S. SCHALCH and D. M. KIPNIS, J. clin. Invest. 44, 2010 (1965).

<sup>10</sup> E. BALASSE and H. A. OOMS, Rev. fr. Etud. clin. biol. 13, 62 (1968).