

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 2

1930

Article 12

DEZEMBER 1930

Über den Einfluss der Gallensaure auf den Fettstoffwechsel in der Leber

Kaneji Tsuji*

*Okayama University,

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

Über den Einfluss der Gallensaure auf den Fettstoffwechsel in der Leber*

Kaneji Tsuji

Abstract

Der Fett-(LiPoid)-gehalt der Leber des Kaninchens wird sowohl durch perorale als auch subkutane Zufuhr der Gallensaure im allgemeinen herabgesetzt. Diese Herabsetzung des Fettes (Lipoides) in der Leber scheint mir darauf zu beruhen, dass die Fettspaltung der Leber durch die Vermehrung der Gallensaure gefordert wird, wie auch Ikoma in seinem Versuche die fordernde Wirkung der Gallensaure auf die Leberlipase nachgewiesen hat. Die durch Zufuhr der Gallensaure bewirkte Herabsetzung des respiratorischen Quotienten scheint mir zum Teil darauf zu beruhen, dass der Fettabbau durch die Zufuhr der Gallensaure gefordert wird.

*Copyright (C) OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut zu Okayama.
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu.)

Über den Einfluss der Gallensäure auf den Fettstoffwechsel in der Leber.

Von
Kaneji Tsuji.

Eingegangen am 10. November 1930.

Die Spaltung der Fette durch Lipase ist ein reversibler Prozess, der unter geeigneten Bedingungen auch synthetisch rückwärts verlaufen kann. Ist das Gleichgewicht so verschoben, dass die Konzentration der Spaltprodukte erhöht wird, so bewirkt die Lipase eine Synthese der Fette. *Kastle* und *Loevenhart* beobachteten diesen Vorgang zuerst bei Äthylbutyrat. Die Synthese eines echten Fettes und anderer Glycerinester wurde dann von *Pottevin* und *Bradley* durch Lipase erreicht. Diese fettspaltenden und synthetisierenden Lipasen sind in den pflanzlichen und tierischen Zellen weit verbreitet. Es ist wohl schon allgemein anerkannt, dass die Gallensäure in der Leber gebildet wird, einen enterohepatischen Kreislauf bildet und die lipolytische Wirkung der Pankreas- und Magenlipase fördert.

Neuerdings hat *Ikoma* den Einfluss der Gallensäure auf die Fettspaltung der Lipase in verschiedenen Geweben und Organen untersucht und gefunden, dass bei der Leber die Fettspaltung durch die Vermehrung der Gallensäure bis zu einem gewissen Grade gefördert wird.

Aus den Daten ist ersichtlich, dass die Gallensäure den Fettstoffwechsel in der Leber beeinflusst, indem sie auf die Leberesterase genau wie auf die Pankreas- und Magenlipase wirkt.

Nach *Yonemura* und *Fujiwara* wird der Cholesterinspiegel im Blute durch Zufuhr der Gallensäure herabgesetzt. Diese Autoren haben aber nichts von dem Fettstoffwechsel erwähnt.

Inwieweit nun die fördernde Wirkung der Gallensäure auf die Leberlipase für den Fettstoffwechsel von Bedeutung ist, ist bisher noch gar nicht geklärt. Es ist schon von vielen Autoren wie *Misaki*, *Fujita*, *S. Okamura* und *Tsuji* bewiesen worden, dass die Gallensäure die Glykogenbildung der Leber stark fördert und die Gallensäurewirkung mit der vegetativen Nervenfunktion, die die Sekretion der endokrinen Organe beeinflusst, in innigem Zusammenhange steht.

Es ist eine noch offene Frage, inwieweit aus Fetten Kohlehydrate gebildet werden können, und wir besitzen bis heute noch keine sicheren experimentellen Beweise für den Übergang von Fett in Kohlehydrate. Die Fette enthalten von allen Nährstoffen am wenigsten Sauerstoff im Molekül. Wird Fett im Organismus verbrannt, so ist zur Verbrennung sehr viel Sauerstoff nötig. Aus diesem Grunde ist der respiratorische Quotient bei der Fettverbrennung sehr niedrig.

Neuerdings hat *Hatakeyama* den Einfluss der Gallensäure auf den respiratorischen Quotienten des Kaninchens untersucht und gefunden, dass die Zufuhr der Gallensäure nicht nur den respiratorischen Quotienten der nüchternen, sondern auch den der experimentell hyperglykämischen Kaninchen herabsetzt. Daraus hat er geschlossen, dass die Gallensäure einerseits den Prozess der Polymerisierung des Traubenzuckers im Organismus beschleunigt, andererseits die Zuckerverbrennung im Sinne der Sympathicuslähmung hemmt, indem die Adrenalinsekretion der Nebenniere durch Sympathicuslähmung vermindert wird.

Auf Grund obiger Befunde habe ich das Thema aufgenommen, um zu sehen, inwieweit die Gallensäure den Fettstoffwechsel in der Leber beeinflusst, und ob der durch Zufuhr der Gallensäure herabgesetzte respiratorische Quotient mit dem Fettstoffwechsel bzw. der Fettverbrennung in der Leber einen Zusammenhang haben könnte.

Experimenteller Teil.

Als Versuchstiere wurden mittelgrosse männliche Kaninchen verwendet, die wenigstens eine Woche lang vor dem Versuche mit 200 g Okara pro Tag gefüttert worden waren. Nach 24-stündigem Hungern wurde das Tier als Kontrolle unter Verblutung getötet und möglichst schnell die Leber herausgeholt.

Als eigentlicher Versuch wurde dem Tiere 0.3 g Natriumcholat per os oder 3 cc einer 1%igen Natriumcholatlösung, je pro Kg Körpergewicht, subkutan verabreicht; nach Verlauf von 3 Stunden wurde das Tier getötet und die Leber möglichst schnell herausgeholt. Die Leber wurde jedesmal genau abgewogen und ihr Fettgehalt in folgender Weise bestimmt:

Die schnell herausgeholte abgewogene frische Leber wurde im Mörser fein zerkleinert und 10 g dieses Leberbreies wurden zu 30 cc eines 98%igen Alkohols zugesetzt und unter genauer Mischung eine Stunde lang geschüttelt. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der eingedampfte Rückstand wurde mit Äther gut extrahiert und dieser Extrakt als Extrakt A bezeichnet.

Über den Einfluss der Gallensäure auf den Fettstoffwechsel in der Leber. 281

Der vom alkoholhaltigen Filtrat abgetrennte Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und im Soxhletapparat mit Äther 72 Stunden lang extrahiert. Dieser Ätherextrakt wurde abfiltriert und das Filtrat als Extrakt B bezeichnet. Der im Soxhlet extrahierte sowie vom Ätherextrakt filtrierte Rückstand wurde wieder im Vakuum getrocknet. Der getrocknete Rückstand wurde in 60 cc einer Pepsinsalzsäurelösung (300 cc einer 0.4%igen Salzsäurelösung + 1 g Pepsin) suspendiert und unter Toluol 72 Stunden lang bei 37°C digeriert, um das Fett in den Zellen vollständig zu extrahieren. Dieses Verdauungsgemisch wurde wieder im Vakuum getrocknet und 72 Stunden lang im Soxhletapparat mit Äther extrahiert. Dieser Extrakt wurde als Extrakt C bezeichnet. Diese ätherischen Extrakte A-B-C wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde mit getrocknetem Äther gut gewaschen. Dieser abfiltrierte und zum Waschen gebrauchte Äther wurde abgedampft und der Rückstand bis zur Gewichtskonstante getrocknet und dann gewogen. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

(a) Kontrolle.

Nr.		1	2	3	4	5		Durchschnittswert
Körpergewicht		2700	2230	2170	2500	2040		2328
Gewicht der Leber (g)		62.5	44.5	40.0	64.0	45.0		51.2
Fettmenge	absolut (g)	6.09	4.72	2.93	4.61	4.06		4.48
	%	9.7	10.6	7.3	7.2	9.0		8.75

(b) Bei peroraler Zufuhr der Cholsäure.

Nr.		1	2	3	4	5	6	7	Durchschnittswert
Körpergewicht		1780	2110	1650	2300	2400	2100	1800	2006
Gewicht der Leber (g)		41.0	44.0	37.2	45.7	45.0	38.7	52.0	43.4
Fettmenge	absolut (g)	4.03	4.02	3.58	2.66	2.70	2.31	3.75	3.29
	%	9.8	9.1	9.6	5.7	6.0	5.9	7.2	7.58

(c) Bei subkutaner Zufuhr der Cholsäure.

Nr.		1	2	3	4	5	6	Durchschnittswert
Körpergewicht		1900	2040	2100	1800	2300	2050	2061
Gewicht der Leber (g)		42.1	38.4	55.1	45.7	43.2	46.2	41.8
Fettmenge	absolut (g)	2.95	2.84	3.35	3.37	3.33	2.78	3.05
	%	7.0	7.3	6.0	7.3	7.7	6.0	7.27

Ergebnisse.

Wie die Versuche (a) der Tabelle zeigen, wird die ätherlösliche Substanz der Leber vom Kontrolltier mit 7.2–10.6%, durchschnittlich mit 8.75% angegeben, und die absolute Menge beträgt 2.93–6.09 g, durchschnittlich 4.48 g. Der Fett-(Lipoid)-gehalt der Leber ist also je nach dem Tiere ganz verschieden, obwohl die Tiere mit der gleichen bestimmten Nahrung gefüttert worden waren. Der Versuch (b) zeigt den Fett-(Lipoid)-gehalt der Leber bei peroraler Zufuhr der Gallensäure mit 5.7–9.8%, durchschnittlich 7.58%; er beträgt der absoluten Menge nach 2.31–4.03 g, durchschnittlich 3.29 g. Bei subkutaner Zufuhr der Gallensäure wird der Fett-(Lipoid)-gehalt der Leber mit 6.0–7.7%, durchschnittlichen 7.27%, angegeben. Der absoluten Menge nach wird er mit 2.78–3.37 g, durchschnittlich 3.05 g, festgestellt. Obwohl die Anzahl der Versuche nicht ausreichend ist, um aus den Daten sofort einen Schluss ziehen zu können, zeigt sich doch ein ausgezeichneter Unterschied zwischen dem Fett-(Lipoid)-gehalt der Leber der Kontrolltiere und dem der eigentlichen Versuchstiere. Der Fettgehalt der Leber ist sowohl bei peroraler als auch bei subkutaner Zufuhr der Gallensäure im Vergleiche zu dem der Kontrolleber im allgemeinen herabgesetzt. Natürlich gibt es auch Fälle, wo der Fettgehalt der Leber, der die Gallensäure peroral zugeführt wurde, im Vergleiche zu dem der Kontrolleber einen vermehrten Wert hat. Der Grund hierfür scheint mir darin zu liegen, dass die die Fettspaltung fördernde Wirkung der Gallensäure durch den Gehalt der letzteren stark beeinflusst wird, wie Ikoma in seinem Versuche bewiesen hat, und zwar dergestalt, dass bei den Fällen mit Vermehrung die Gallensäure entweder zu reichlich oder nicht ausreichend war, um die Fettspaltung in der Leber vollziehen zu können. Aus den oben genannten Daten

kann man folgern, dass der herabgesetzte respiratorische Quotient des Kaninchens bei Zufuhr der Gallensäure zum Teil darauf beruht, dass der Fettabbau im Organismus durch die Zufuhr der Gallensäure gesteigert wird, wobei die per os gegebene Gallensäure durch den Darm direkt in die Leber gelangt, wo die Fettspaltung durch die vermehrte Gallensäuremenge gefördert wird. Darauf wird die Fettmenge der Leber vermindert gefunden. Die subkutan zugeführte Gallensäure wird wegen ihrer grossen Affinität zur Leber (*Bayer*) durch den Blutstrom in die Leber geführt, wo auch die Fettspaltung durch die vermehrte Menge der Gallensäure gefördert wird, was wieder einen verminderten Fettgehalt der Leber zur Folge hat.

Zusammenfassung.

Der Fett-(Lipoid)-gehalt der Leber des Kaninchens wird sowohl durch perorale als auch subkutane Zufuhr der Gallensäure im allgemeinen herabgesetzt.

Diese Herabsetzung des Fettes (Lipoides) in der Leber scheint mir darauf zu beruhen, dass die Fettspaltung der Leber durch die Vermehrung der Gallensäure gefördert wird, wie auch *Ikoma* in seinem Versuche die fördernde Wirkung der Gallensäure auf die Leberlipase nachgewiesen hat.

Die durch Zufuhr der Gallensäure bewirkte Herabsetzung des respiratorischen Quotienten scheint mir zum Teil darauf zu beruhen, dass der Fettabbau durch die Zufuhr der Gallensäure gefördert wird.

Literatur.

Pottevin, H., Comp. rend. Sci. Paris, T. 136, S. 1152, 1903 u. T. 138, S. 378, 1904. — *Bradley, H. C.*, Journ. of biol. Chem. 8, S. 251, 1910 u. 13, S. 407, 1913. — *Kastle, J. H.* u. *Loevenhart, A. S.*, Americ. chem. Journ. 24, S. 491, 1900, 26, S. 535, 1901 u. 27, S. 481, 1901. — *Ikoma, S.*, Journ. of Biochem. 4, S. 383, 1924. — *Yonemura, S.* u. *Fujiwara, M.*, Journ. of Biochem. 6, S. 91, 1926. — *Misaki, K.*, ebenda 8, S. 235, 1927. — *Fujita, S.*, Arbeit. aus d. medicin. Univers. Okayama, 2, S. 151, 1930. — *Okamura, S.*, ebenda 2, S. 165, 1930. — *Tsuji, K.*, Journ. of Biochem. 12, S. 139, 1930. — *Hatakeyama, T.*, ebenda 11, S. 273, 1929. — *Bayer, G.*, Biochem. Zeitschr. 13, S. 215, 1908.