

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 2

1938

Article 5

JULI 1939

Gallensaurestoffwechsel I. Die Gallensaureausscheidung im Harn bei Nebennierenexstirpation.

Kozo Ohta*

*Okayama University,

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

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

**Gallensäurestoffwechsel I.
Die Gallensäureausscheidung im Harn bei
Nebennierenexstirpation.**

Von

Kozo Ohta.

Eingegangen am 6. Dezember 1938.

Obwohl im normalen Harn des Menschen und der Tiere keine Gallensäure chemisch nachweisbar ist, so glauben doch viele Autoren sie im Harn verschiedener Kranken indirekt nachgewiesen zu haben, so Müller¹⁾ (1922) bei akuter Leberatrophie, Borchardt²⁾ (1923) und Simon³⁾ (1923) bei Leberstauung und bei Cholelithiasis und Schmidt u. Merrill⁴⁾ (1923) bei mechanischem sowie experimentellem Stauungsikterus.

Nach Kleesattel⁵⁾ (1925) wird im Harn Schwangerer Gallensäure nachgewiesen, insofern, als sie im Laufe der Graviditätsmonate im Blut vermehrt vorgefunden wird.

Neuerdings ist bekannt geworden, daß die fett- und lipoidreiche Nebenniere bzw. Nebennierenrinde ein am Fettstoffwechsel sich beteiligendes, lebenswichtiges Organ ist; bereits Lohmann⁶⁾ (1907) hat in der Nebennierenrinde eine den Blutdruck herabsetzende, dem Cholin ähnliche Substanz vorgefunden, desgleichen Rogoff u. Stewart⁷⁾ (1929), Swingle u. Pfiffner⁸⁾ (1930), Hartman u. Brownell⁹⁾ (1930) ebendort ein wichtiges Hormon für die Erhaltung des Lebens, welches letzteres von Hartman¹⁰⁾ (1928) Cortin genannt wurde.

Das Wesen dieses Cortins wurde von Kendall¹¹⁾ (1934) und Reichstein¹²⁾ (1936) chemisch-konstitutionell untersucht. Daneben fand Reichstein¹³⁾ (1936) in der Nebennierenrinde auch verschiedene Steroide, von denen eines zwar keine Cortinwirkung, jedoch die Wirkung von Androsteron zeigte. Was die Wirkung des Cortins betrifft, so hat dieses nach Verzár u. Laszt (1936), Verzár¹⁴⁾ (1938) und Mc Connel u. Sinclair¹⁵⁾ (1937) bei der Resorption der Fette im Darm sowie bei der Bildung der Fette und der Laktoflavinphosphorsäure

unter intermediärem Aufbau von Lezithin eine phosphorylierende Wirkung, indem nach *Reiss*¹⁶⁾ (1937) u. *Mc Kay*¹⁷⁾ (1937) die Nebennierenrinde das Fett in den Organen und im Gewebe deponiert und zugleich eine Ketosis hervorruft. Somit dürfte sich das Cortin am Oxydoreduktionsvorgang im Organismus beteiligen.

Beim Ausfall der Nebennierenrindenfunktion müssen sich demgemäß infolge der herabgesetzten Oxydoreduktion der Abbau und die Synthese der Lipoidsubstanz, der Steroide bzw. der Gallensäure im Organismus bzw. in der Leber verändern.

Im diesem Sinne habe ich bei Kaninchen nach Exstirpation der linken Nebenniere unter Zufuhr von Cholsäure oder Glykocholsäure die Ausscheidung der Gallensäure im Harn untersucht, um den Abbaumechanismus der Gallensäure im Organismus festzustellen.

Beschreibung der Versuche.

Zum Versuch wurden kräftige, gesunde, männliche Kaninchen von ca 2 kg Körpergewicht, die mit Okara gefüttert worden waren, verwendet.

Die Tiere wurden 24 Stunden lang im Hunger gehalten und ihnen dann unter Bauchschnitt in der mittleren Linie die linke Nebenniere exstirpiert. Nachdem sie sich von der Operationswunde erholt hatten, d. h. nach einer Woche, wurde eine Woche lang der Harn jeden Morgen durch Katheterisieren gesammelt. Als Kontrolle wurde der Harn von gesunden Kaninchen in gleicher Weise gesammelt.

Beiden Gruppen wurde während des Versuches immer eine bestimmte Nahrung vor der Katheterisierung des Harns verabreicht.

Der Harn wurde unter Zusatz von einigen Tropfen Ammoniaklösung mit einer 10%igen Bleiazetatlösung ausgefällt, filtriert und die Fällung mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde unter Erwärmung mit Alkohol extrahiert und der alkoholische Extrakt unter Zusatz von Krystallsoda auf dem Wasserbade abgedampft, um das Bleisalz in Natriumsalz zu verwandeln. Der Rückstand wurde in einem bestimmten kleinen Volumen Wasser gelöst und diese Lösung zur Bestimmung der Gallensäure verwendet, was nach der von *Nakagawa-Fujikawa*¹⁸⁾ (1931) modifizierten Methode *Herzfelds* u. *Hämmerlis*¹⁹⁾ (1924) geschah.

Ergebnisse.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß im Harn von normalen, mit Okara gefütterten Kaninchen keine Gallensäure nachgewiesen wurde,

während eine Woche nach der Nebennierenexstirpation im Harn von 7 Tagen kolorimetrisch Gallensäure nachgewiesen wurde, und zwar beträgt sie durchschnittlich 0.818 mg pro Woche, wie in Tabelle 2 angegeben ist.

Tabelle 1 (Kontrolle)

Nr.	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäuremenge mg
1	1800	705	1.014	—
2	2130	505	1.014	—
3	1910	646	1.015	—
4	1800	582	1.016	—
5	2200	720	1.014	—
Durchschnittswert		632		

Tabelle 2 (linke Nebennierenexstirpation)

Nr.	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäuremenge mg
1	2010	606	1.014	0.757
2	2200	751	1.014	0.934
3	1900	714	1.014	0.741
4	2120	870	1.014	0.827
5	2000	870	1.013	0.833
Durchschnittswert		762		0.818

Durch Ausfall der Nebennierenfunktion wird also im Harn Gallensäure ausgeschieden, welche normalerweise höchstwahrscheinlich in der Nebenniere abgebaut wird.

Wie sich aus Tabelle 3 ersehen läßt, ist im Harn des normalen Kaninchens bei einer 7 Tage langen Zufuhr von je 3 cc einer 1%igen Cholatlösung pro kg Körpergewicht bei 4 unter 10 Fällen gar keine Gallensäure nachweisbar, während bei weiteren vier durchschnittlich 0.952 mg und bei den anderen zwei Spuren im Harn von 7 Tagen gefunden wurden.

Das nächste Mal wurde den Kaninchen nach der Exstirpation der linken Nebenniere eine Woche lang je 3 cc einer 1%igen Cholatlösung pro Kilo, insgesamt 50 cc, subkutan verabreicht.

Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die Harnmenge von 7 Tagen 395–982 cc, durchschnittlich 633 cc, und die Gallensäuremenge 2.55 mg beträgt. Die Gallensäureausscheidung im Harn wird also durch Entfernung der linken Nebenniere beträchtlich vermehrt.

Tabelle 3 (Cholatzufuhr)

Nr.	Körpergewicht g	Verabreichte Cholatlös. cc	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäure- menge mg
1	2820	50	710	1.014	—
2	2720	„	612	1.012	—
3	2200	„	433	1.014	—
4	2350	„	570	1.013	—
5	2150	„	620	1.015	Spur
6	1810	„	456	1.020	„
7	2050	„	350	1.018	0.837
8	2350	„	739	1.018	1.119
9	1920	„	600	1.020	0.747
10	1900	„	581	1.020	1.103
Durchschnittswert			567		

Tabelle 4
(Linke Nebennierenexstirpation und Cholatzufuhr)

Nr.	Körpergewicht g	Verabreichte Cholatlös. cc	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäure- menge mg
1	2300	50	982	1.014	2.120
2	1950	„	710	1.014	3.105
3	2200	„	395	1.014	2.995
4	1860	„	715	1.020	1.820
5	2150	„	543	1.015	3.225
6	1900	„	966	1.015	0.824
7	1780	„	625	1.014	2.424
8	1560	„	491	1.018	2.856
9	1800	„	500	1.020	2.580
10	1680	„	395	1.032	3.554
Durchschnittswert			633		2.550

Normalen Kaninchen wurden eine Woche lang je 3 cc einer 1%igen Glykocholatlösung pro Kilo, insgesamt 50 cc, subkutan verabreicht. Die Harnmenge von 7 Tagen beträgt 470–840 cc, durchschnittlich 646 cc, und Gallensäure im Harn ist in 4 von 10 Fällen nachweisbar, in den sechs anderen Fällen jedoch nicht, und zwar beträgt sie in den ersteren 1.473–1.889 mg, durchschnittlich 1.764 mg, wie aus Tabelle 5 erhellt.

Tabelle 5 (Glykocholatzufuhr)

Nr.	Körpergewicht g	Verabreichte Glykocholatlös. cc	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäure- menge mg
1	2720	50	682	1016	—
2	1770	„	590	1022	—
3	2310	„	574	1024	—
4	1720	„	470	1020	—
5	2200	„	765	1020	—
6	2150	„	773	1026	—
7	1900	„	447	1022	1.473
8	2050	„	840	1021	1.877
9	2100	„	706	1022	1.889
10	2300	„	614	1019	1.815
Durchschnittswert			646		

Bei siebentägiger subkutaner Zufuhr von je 3 cc einer 1%igen Glykocholatlösung pro Kilo (insgesamt 50 cc) bei Kaninchen, welchen die linke Nebenniere exstirpiert wurde, beträgt die Harnmenge 376–751 cc, durchschnittlich 524 cc, und die Gallensäuremenge durchschnittlich 2.379 mg, wie sich aus Tabelle 6 ersehen läßt.

Die Ausscheidung der Glykocholsäure im Harn wird also ebenfalls durch die linke Nebennierenexstirpation vermehrt.

Tabelle 6
(Linke Nebennierenexstirpation und Glykocholatzufuhr)

Nr.	Körpergewicht g	Verabreichte Glykocholatlös. cc	Harnmenge cc	Spezif. Gewicht	Gallensäure- menge mg
1	2880	50	454	1.024	Spur
2	2380	„	453	1.024	1.137
3	1750	„	376	1.027	1.251
4	2560	„	466	1.029	Spur
5	2200	„	555	1.024	2.946
6	2300	„	442	1.028	1.489
7	2150	„	544	1.022	5.076
8	2100	„	640	1.024	3.468
9	1950	„	751	1.020	5.479
10	2250	„	554	1.022	2.946
Durchschnittswert			524		2.379

Aufgrund dieser Ergebnisse läßt sich wohl der Schluß ziehen, daß im Harn des normalen Kaninchens sowie des durch Cholsäure oder Glykocholsäure belasteten Kaninchens keine Gallensäure ausgeschieden wird, obwohl bei einigen Versuchen, bei denen Cholsäure oder Glykocholsäure zugeführt wurde, Gallensäure im Harn nachgewiesen wurde. Dies scheint wohl darauf zu beruhen, daß infolge irgendeiner Krankheit der Organe oder Gewebe, wie z. B. der Leber, Gallensäure im Harn ausgeschieden wird.

Jedoch wird mit Sicherheit im Harn von Kaninchen, deren linke Nebenniere entfernt wurde, Gallensäure ausgeschieden und diese Ausscheidung von Gallensäure im Harn wird durch Zufuhr von Gallensäure weiter vermehrt, was höchstwahrscheinlich auf mangelhaften Abbau der Gallensäure in der Nebenniere zurückzuführen ist.

Hierbei ist als Ursache für den gestörten Gallensäurestoffwechsel der Mangel an Hormonen in der Nebenniere bzw. in der Nebennierenrinde anzunehmen; infolge dieses Mangels wird der Gallensäureabbau gehemmt und die zugeführte Gallensäure als solche im Harn ausgeschieden.

Schluß.

1. Bei normalen Kaninchen wird die subkutan zugeführte Cholsäure oder Glykocholsäure nicht im Harn ausgeschieden.

2. Im Harn von normalen Kaninchen ist keine Gallensäure nachweisbar, wohl aber im Harn von einseitig nebennierenlosen Kaninchen.

3. Bei einseitig nebennierenlosen Kaninchen wird die Gallensäureausscheidung im Harn durch Zufuhr von Cholsäure oder Glykocholsäure vermehrt.

Literatur.

- ¹ H. Müller, Schw. med. Wschr. s. 110, 1922. — ² H. Borchardt, Kl. Wschr. 2. Jg., 541, 1923. — ³ H. Simon, Kl. Wschr. 2. Jg., 488, 1923. — ⁴ C. Schmidt u. J. A. Merrill JI. Biolog. Chem. 58, 601, 1923. — ⁵ K. Kleesattel, Arch. für Gynäk. 123, 638, 1925. — ⁶ A. Lohmann, Pflüger's Arch. d. Physiol. 108, 215, 1907. — ⁷ J. M. Rogoff u. G. N. Stewart, JI. Am. Med. Ass. 92, 1569, 1929. — ⁸ W. W. Swingle u. J. J. Pfiffner, Science 71, 321, 1930. — ⁹ F. A. Hartman u. K. A. Brownell, Science 72, 76, 1930. — ¹⁰ F. A. Hartman, K. A. Brownell, W. E. Hartman, G. A. Dean u. C. G. Mc Arthur, Am. JI. Physiol. 86, 353, 1928. — ¹¹ E. C. Kendall, Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 9, 245, 1934. — ¹² T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 19, 29, 1936. — ¹³ T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 19, 223, 1936. — ¹⁴ F. Verzár, Ergebnisse d. Vitamin- u. Hormonforschung

1, 337, 1938; *F. Verzar* u. *L. Laszt*, *Bioch. Z.* 285, 356, 1936; 288, 356, 1936. — ¹⁵ *K. P. Mc Connell* u. *R. G. Sinclair*, *Jl. Biolog. Chem.* 118, 123 u. 131, 1937. — ¹⁶ *M. Reiss*, *H. Epstein* u. *I. Gothe*, *Z. ges. exp. Med.* 101, 69, 1937. — ¹⁷ *E. M. Mc Kay* u. *R. H. Barnes*, *Am. Jl. Physiol.* 118, 184 u. 525, 1937; *E. M. Mc Kay*, *Am. Jl. Physiol.* 119, 783, 1937; 120, 361, 1937. — ¹⁸ *S. Nakagawa* u. *H. Fujikawa*, *Jl. Bioch.* 12, 399, 1931. — ¹⁹ *E. Herzfeld* u. *A. Haemmerli*, *Schw. Med. Wschr.* s. 141, 1924.
