

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 1

1938

Article 15

OKTOBER 1938

Über den Einfluß einiger Gallensauren und der Ascorbinsäure auf die Glykogenie der Leber.

Itiro Imai*

*Okayama University,

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

Über den Einfluß einiger Gallensauren und der Ascorbinsäure auf die Glykogenie der Leber.*

Itiro Imai

Abstract

1. Die die Glykogenie der Leber fordernde Wirkung der 3-Oxy-7-ketocholansäure und der Ursodesoxycholsäure tritt in gleichem Grad auf und ist der der Chenodesoxycholsäure weitaus überlegen. 2. Die Ascorbinsäure fordert die Glykogenbildung der Leber. Diese die Glykogenie der Leber fordernde Wirkung der Ascorbinsäure wird durch Gallensäure herabgesetzt, wenn von beiden eine größere Menge zugeführt wird, wird aber durch Gallensäure gesteigert wenn die beiden in kleinerer Menge zugeführt werden. 3. Die die Glykogenie der Leber bei Zufuhr von Ascorbinsäure herabsetzende Wirkung der Gallensäure tritt bei der Chenodesoxycholsäure am stärksten ein, dann folgt dem Herabsetzungsgrad nach die Ursodesoxycholsäure und schließlich die 3-Oxy-7-ketocholansäure. 4. Die Glykogenbildung der Leber wird durch Zufuhr von Adrenalin und Ascorbinsäure gesteigert.

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

Über den Einfluß einiger Gallensäuren und der Ascorbinsäure auf die Glykogenie der Leber.

Von

Itiro Imai.

Eingegangen am 16. April 1938.

In meiner vorigen Mitteilung¹⁾ habe ich berichtet, daß die Gallensäure bzw. 3-Oxy-7-ketocholansäure die belastete Ascorbinsäure unter verminderter Ausscheidung im Harn im Körper aufspeichern konnte. In dem hier beschriebenen Versuch wurde das Verhalten der Gallensäure und Ascorbinsäure im Kohlehydratstoffwechsel bzw. in der Glykogenbildung der Leber untersucht.

Es wurde bereits in der vorigen Mitteilung auf Grund der Literatur²⁾ angegeben, daß die Ascorbinsäure nicht nur den nüchternen Blutzucker, sondern auch die alimentäre Hyperglykämie herabsetzen und die Glykogenie der Leber fördern kann.

Was den Einfluß vegetativer Nerven auf den Vitamin-C-gehalt in den Organen betrifft, so wurde von vielen Autoren gefunden, daß der Vitamin-C-gehalt der Leber durch parasymphatischen Reiz vermindert, dagegen durch sympathischen vermehrt wird, während der der Nebenniere hierbei fast unverändert bleibt (*Copello*³⁾), und daß auch durch Splanchnicusreiz der Vitamin-C-gehalt der Leber sowie der Nebenniere nicht beeinflußt wird (*Beznák* u. *Hariss*⁴⁾).

Durch den Versuch von *Ohta*⁵⁾ wurde neuerdings bewiesen, daß der Vitamin-C-gehalt der Leber durch Zufuhr von Gallensäure oder Adrenalin vermindert, dagegen der der Nebenniere dadurch vermehrt wird, während der Vitamin-C-gehalt nach dem Versuch von *Daoud* u. *Ayyadi*⁶⁾ in der Leber durch Zufuhr von Adrenalin nicht vermindert wird.

Der Vitamin-C-gehalt in der Leber scheint also durch die Funktion der vegetativen Nerven beeinflußt zu werden, indem er durch den vegetativen Nervenreiz vermindert wird, obwohl der Einfluß desselben auf den Vitamin-C-gehalt in den Organen noch nicht fest bestimmt ist.

I. Imai: Über den Einfluß einiger Gallensäuren u. der Ascorbinsäure usw. 127

Die Zufuhr des den Sympathicus reizenden und auf das Leberglykogen mobilisierend wirkenden Thyroxins soll nach *Mosonyi*⁷⁾, *Martini*⁸⁾ u. *Demole*⁹⁾ auf den Gehalt an Vitamin C in der Leber und Nebenniere vermindern wirken.

Daher könnte man wohl annehmen, daß bei C-Avitaminose das Glykogen in der Leber vermindert wird. In der Tat haben *Terbrüggen*¹⁰⁾, *Löser*¹¹⁾, *Giroud* u. *Fischbach*¹²⁾ und *Holtz*¹³⁾ bei C-Avitaminose unter sympathikotonischem Hyperthyreoidismus eine verminderte Glykogenbildung der Leber beobachtet, welche durch Zufuhr der Ascorbinsäure aufgehoben wurde.

Somit muß die durch Vitamin C geförderte Glykogenie der Leber durch sympathischen Reiz unter Verminderung des Vitamin C in der Leber herabgesetzt werden. In diesem Sinne habe ich die Glykogenie der Leber durch Ascorbinsäure unter Einfluß der den Vagus reizenden verschiedenen Gallensäuren und des den Sympathicus reizenden Adrenalins untersucht.

Experimenteller Teil.

Zum Versuch wurden kräftige, männliche, mittelgroße Ratten verwendet, die vorher eine Woche lang unter gleichen Bedingungen mit einer bestimmten Nahrung gefüttert worden waren.

Die Ratten, welche dann 24 Stunden lang hungern mußten, wurden in 5 Gruppen geteilt. Der ersten Gruppe wurde als Kontrolle 1 cc einer 40 %igen Glukoselösung pro 100 g Körpergewicht verfüttert und der zweiten außer Glukoselösung 2 cc einer 1 %igen Ascorbinsäurelösung subkutan gegeben. Der dritten wurden außer Glukoselösung je 2 cc einer 1 %igen Ascorbinsäure- und 3-Oxy-7-ketocholanatlösung pro 100 g Körpergewicht gleichzeitig subkutan oder die letztere allein verabreicht. Der vierten wurden außer Glukose je 2 cc einer 1 %igen Ascorbinsäure- und Ursodesoxycholatlösung oder die letztere allein und der fünften außer Glukose 2 cc einer 1 %igen Chenodesoxycholatlösung mit oder ohne Ascorbinsäurelösung subkutan verabreicht. Bei der dritten und fünften Gruppe wurde auch je eine Hälfte der verwendeten Ascorbinsäure- und Gallensäurelösung pro 100 g Körpergewicht subkutan verabreicht.

Nach drei Stunden wurden die Ratten unter Verblutung getötet, schnell die Leber herausgeholt und ihr Glykogengehalt durch Hydrolyse nach *Iwasaki* u. *Moori*, der Zucker nach *Bertrand* bestimmt; er ist als Glykogen berechnet angegeben. Die Resultate sind in den Tabellen 1 - 10 zusammengestellt.

Andererseits wurden diesen 24 Stunden hungernden Ratten außer Glukose-, 2 cc einer 1 %igen Ascorbinsäurelösung und 0.2 cc einer 0.1 %igen Adrenalinhydrochloridlösung pro 100 g Körpergewicht oder die erstere allein subkutan verabreicht. Nach 3 Stunden wurde ebenfalls der Glykogengehalt der Leber bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 u. 12 zusammengefaßt.

Ergebnisse.

Der durchschnittliche Glykogengehalt der Leber von allen Reihen der Versuchstiere und ihr Vermehrungs- und Verminderungsgrad im Vergleich mit dem bei Zufuhr von Glukose allein wurden in folgender Tabelle 13 zusammengefaßt, die sich aus den Tabellen 1-12 ergibt.

Tabelle 1

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
12/10	125	115	3.9	0.982	Glukose 0.4 g pro 100 g
15 „	115	105	3.7	1.089	
18 „	165	155	4.5	1.257	
22 „	145	130	3.8	1.021	
25 „	175	165	5.5	1.324	
25 „	155	150	4.7	1.301	
27 „	155	150	4.3	1.287	
31 „	110	100	3.2	1.014	
13/11	160	150	4.2	0.797	
15 „	175	155	4.6	1.062	
Durchschnittswert				1.113	

Tabelle 2

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
12/11	110	100	3.9	1.622	Glukose 0.4 g u. Ascorbinsäure 20 mg pro 100 g
12 „	110	95	4.0	2.006	
12 „	120	105	4.1	1.799	
12 „	120	100	4.1	2.139	
13 „	145	135	4.3	2.018	
13 „	95	85	3.2	2.353	
13 „	105	90	3.5	1.502	
15 „	165	140	5.4	1.624	
15 „	135	125	4.5	1.329	
12/11	135	120	4.3	1.549	
Durchschnittswert				1.794	

der Ascorbinsäure auf die Glykogenie der Leber.

129

Tabelle 3

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
2/11	110	100	3.6	0.881	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure u. 3-Oxy-7-ketocholan- säure je 20 mg pro 100 g
2 ..	100	90	3.4	0.640	
2 ..	135	125	3.6	1.208	
2 ..	100	90	3.4	0.812	
2 ..	160	150	4.3	0.872	
2 ..	115	100	3.3	0.748	
8 ..	110	95	3.4	0.827	
8 ..	110	95	3.2	1.171	
8 ..	115	95	3.4	1.141	
8 ..	115	100	3.7	1.591	
Durchschnittswert				1.009	

Tabelle 4

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
15/10	120	115	4.1	1.515	Glukose 0.4 g u. 3-Oxy-7-ketocholan- säure 20 mg pro 100 g
15 ..	125	115	4.0	1.387	
22 ..	115	110	3.6	1.313	
22 ..	120	115	3.3	1.331	
22 ..	115	100	3.1	1.276	
25 ..	120	115	3.1	2.086	
25 ..	125	115	3.6	1.751	
25 ..	135	130	3.0	1.849	
29 ..	140	130	4.1	1.898	
29 ..	145	135	3.8	1.290	
29 ..	130	125	4.1	1.515	
29 ..	155	145	4.4	1.454	
29 ..	115	100	3.7	1.591	
31 ..	140	120	3.4	1.790	
31 ..	100	85	3.1	2.565	
2/11	110	100	3.4	1.973	
8 ..	110	95	3.1	1.981	
8 ..	120	110	3.8	2.149	
8 ..	110	95	3.5	1.782	
17 ..	110	100	3.3	2.260	
Durchschnittswert				1.748	

Tabelle 5

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
4/11	120	110	3.9	0.877	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure u. Ursodesoxycholsäure je 20 mg pro 100 g
4 ..	110	100	3.6	0.872	
4 ..	110	100	3.5	0.396	
6 ..	105	95	3.5	0.923	
6 ..	115	105	4.0	0.760	
6 ..	105	95	3.5	0.911	
10 ..	120	110	4.0	0.956	
10 ..	105	90	3.1	0.997	
10 ..	115	100	3.7	0.985	
17 ..	110	95	3.1	0.883	
Durchschnittswert				0.856	

Tabelle 6

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
18/10	145	140	4.8	1.848	Glukose 0.4 g u. Ursodesoxycholsäure 20 mg pro 100 g
18 ..	125	120	4.3	1.746	
25 ..	120	115	3.3	2.076	
27 ..	140	130	3.8	1.634	
27 ..	140	130	4.2	2.024	
27 ..	120	115	3.8	1.715	
29 ..	125	120	4.0	1.654	
29 ..	125	120	4.0	1.576	
31 ..	110	95	3.3	1.861	
31 ..	100	85	3.1	1.582	
24/11	105	90	3.2	1.876	
24 ..	100	90	3.1	1.600	
24 ..	100	80	2.8	1.728	
24 ..	105	95	3.1	1.702	
24 ..	105	90	3.1	1.702	
24 ..	110	95	3.2	2.076	
26 ..	95	85	3.4	1.743	
26 ..	95	85	2.8	1.884	
26 ..	115	95	3.3	1.738	
26 ..	110	95	3.1	1.841	
Durchschnittswert				1.780	

der Ascorbinsäure auf die Glykogenic der Leber.

131

Tabelle 7

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
4/11	110	100	3.4	0.070	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure u. Chenodesoxycholsäure je 20 mg pro 100 g
4 ..	120	110	4.1	0.069	
4 ..	140	125	4.2	0.118	
6 ..	110	95	3.1	0.638	
6 ..	100	90	2.9	0.868	
6 ..	115	110	3.3	0.180	
10 ..	120	105	3.4	0.120	
10 ..	105	90	3.4	0.835	
10 ..	135	115	4.0	0.709	
17 ..	110	95	3.2	0.657	
Durchschnittswert				0.426	

Tabelle 8

Datum (1937)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
15/10	145	135	3.6	1.506	Glukose 0.4 g u. Chenodesoxycholsäure 20 mg pro 100 g
15 ..	115	100	3.1	1.453	
15 ..	110	95	3.2	1.490	
18 ..	105	100	3.9	1.367	
18 ..	105	95	3.1	1.659	
18 ..	125	115	4.2	1.341	
22 ..	175	160	6.0	1.457	
27 ..	170	155	4.8	1.434	
27 ..	160	140	4.2	1.855	
31 ..	110	100	3.4	1.650	
Durchschnittswert				1.521	

Tabelle 9

Datum (1938)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
10/3	100	85	3.2	1.680	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure u. 3-Oxy-7-ketocholan- säure je 10 mg pro 100 g
10 ..	80	70	2.8	1.692	
Durchschnittswert				1.686	

Tabelle 10

Datum (1938)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
7/3	125	100	4.0	2.042	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure u. Chenodesoxycholsäure je 10 mg pro 100 g
7 ..	105	95	3.8	2.411	
7 ..	135	110	4.3	1.972	
7 ..	95	80	2.8	1.611	
Durchschnittswert				2.009	

Tabelle 11

Datum (1938)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
14/2	160	130	4.6	0.775	Glukose 0.4 g
14 ..	130	125	4.4	0.661	
14 ..	150	135	4.0	0.634	
14 ..	165	155	4.8	1.302	
17 ..	125	105	3.3	0.784	
21 ..	150	140	5.7	0.831	
7/3	125	110	3.1	1.189	
7 ..	125	110	4.3	0.601	
Durchschnittswert				0.847	

Tabelle 12

Datum (1938)	Körpergewicht (g) Hunger		Leber in g	Glykogengehalt in Leber in %	Bemerkungen
	vor	nach			
14/2	160	130	4.3	2.111	Glukose 0.4 g, Ascorbinsäure 20 mg u. Adrenalin 0.02 mg
14 ..	125	105	4.6	1.148	
14 ..	140	120	4.0	0.955	
14 ..	170	150	4.5	1.044	
17 ..	120	105	4.1	1.639	
Durchschnittswert				1.379	

Tabelle 13

Glykogen Substanz	Glykogengehalt (%)	Vermehrungs- (+) od. Verminderungsgrad (—) (%)	Tabellen Nr.
Glukose	1.113	—	1
Ascorbinsäure (20 mg)	1.794	+ 61.18	2
Ascorbinsäure 3-Oxy-7-ketocholansäure (je 20 mg)	1.009	— 9.34	3
3-Oxy-7-ketocholansäure (20 mg)	1.748	+ 53.46	4
Ascorbinsäure Ursodesoxycholsäure (je 20 mg)	0.856	— 23.09	5
Ursodesoxycholsäure (20 mg)	1.780	+ 57.93	6
Ascorbinsäure Chenodesoxycholsäure (je 20 mg)	0.426	— 61.72	7
Chenodesoxycholsäure (20 mg)	1.521	+ 36.65	8
Ascorbinsäure 3-Oxy-7-ketocholansäure (je 10 mg)	1.686	+ 98.99	9
Ascorbinsäure Chenodesoxycholsäure (je 10 mg)	2.009	+ 137.16	10
Glukose	0.847	—	11
Ascorbinsäure (20 mg) Adrenalin (0.02 mg)	1.379	+ 62.83	12

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Glykogenbildung der Leber durch die drei Gallensäuren gefördert wird und zwar so, daß diese Förderung der Ursodesoxycholsäure und der 3-Oxy-7-ketocholansäure weitaus der der Chenodesoxycholsäure überlegen ist, wobei die ersten zwei fast die gleiche fördernde Kraft besitzt.

Die Ascorbinsäure hat die gleiche fördernde Wirkung wie die Ursodesoxycholsäure sowie die 3-Oxy-7-ketocholansäure, welche also physiologisch zweckentsprechende Formen der Gallensäuren sind, da nach *Fukui*¹⁴⁾ u. *Iwasaki*¹⁵⁾ die beiden Säuren gegen Blutzellen

eine viel schwächere giftige und gegen Pankreaslipase stärkere fördernde und hypoglykämische Wirkung haben als die Chenodesoxycholsäure.

Die Glykogenie der Leber wird durch gleichzeitige Zufuhr von Ascorbinsäure mit den Gallensäuren im Vergleich mit der bei Zufuhr von Ascorbinsäure oder Gallensäure allein stark herabgesetzt, wenn die Menge der beiden überschüssig ist. Diese Herabsetzung tritt bei Zufuhr von Chenodesoxycholsäure am stärksten auf, dann folgt dem Verminderungsgrad nach die Ursodesoxycholsäure und schließlich die 3-Oxy-7-ketocholansäure.

Dieses Ergebnis stimmt mit dem Einfluß dieser drei Gallensäuren auf die Vitamin-C-ausscheidung überein.

Die herabgesetzte Glykogenie der Leber bei Zufuhr von Gallensäure mit Ascorbinsäure scheint mir wohl auf der durch Gallensäure veränderten Verteilung von Vitamin C im Organismus zu beruhen, da nach *Ohta*⁵⁾ der Vitamin-C-gehalt der Leber durch Zufuhr von Gallensäure vermindert gefunden wird.

Die hierbei schwächere Wirkung der 3-Oxy-7-ketocholansäure bei der Herabsetzung der Glykogenie muß also ein zweckentsprechender Vorgang sein.

Wenn eine kleinere Menge der Ascorbinsäure und der Gallensäure (Chenodesoxycholsäure, 3-Oxy-7-ketocholansäure) der Ratte zugeführt wird, so wird die Glykogenie der Leber viel stärker gesteigert als bei Zufuhr von Ascorbinsäure oder Gallensäure allein. Diese Steigerung tritt besonders bei Chenodesoxycholsäure auf.

Bei Zufuhr einer kleineren Menge der 3-Oxy-7-ketocholansäure und der Ascorbinsäure wird die Glykogenie der Leber viel stärker gesteigert, als bei Zufuhr einer größeren Menge, jedoch tritt diese Glykogenie etwas schwächer auf als bei Zufuhr von Gallensäure oder Ascorbinsäure allein.

Die Glykogenie der Leber wird durch Zufuhr von Adrenalin herabgesetzt, während sie durch Mitzufuhr von Ascorbinsäure beträchtlich gesteigert wird. Die Ascorbinsäure wirkt also bei der Glykogenie der Leber gegen das Adrenalin antagonistisch, genau wie es bei der Gallensäure der Fall war.

Die Gallensäure wird bekanntlich in der Leber gebildet und fördert die Glykogenbildung und die Ascorbinsäure gelangt mit der Nahrung der Hauptsache nach in die Leber. Wenn die beiden in der Leber überschüssig werden, so vermindert sich die Glykogenie der Leber. Wenn beide mäßig vorhanden sind, so geht die Glykogenie der Leber lebhaft vor sich. Bei der Glykogenie der Leber muß also die Gallensäure mit der Ascorbinsäure eine große Rolle spielen.

Zusammenfassung.

1. Die die Glykogenie der Leber fördernde Wirkung der 3-Oxy-7-ketocholansäure und der Ursodesoxycholsäure tritt in gleichem Grad auf und ist der der Chenodesoxycholsäure weitaus überlegen.

2. Die Ascorbinsäure fördert die Glykogenbildung der Leber. Diese die Glykogenie der Leber fördernde Wirkung der Ascorbinsäure wird durch Gallensäure herabgesetzt, wenn von beiden eine größere Menge zugeführt wird, wird aber durch Gallensäure gesteigert, wenn die beiden in kleinerer Menge zugeführt werden.

3. Die die Glykogenie der Leber bei Zufuhr von Ascorbinsäure herabsetzende Wirkung der Gallensäure tritt bei der Chenodesoxycholsäure am stärksten ein, dann folgt dem Herabsetzungsgrad nach die Ursodesoxycholsäure und schließlich die 3-Oxy-7-ketocholansäure.

4. Die Glykogenbildung der Leber wird durch Zufuhr von Adrenalin und Ascorbinsäure gesteigert.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Dr. S. Miyazi für die freundliche Überlassung von 3-Oxy-7-ketocholansäure und Ursodesoxycholsäure meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

- ¹ Imai, I., Arb. Med. Fak. Okayama 6, 109, 1938. — ² Hirsch, L., Biochem. Z. 287, 126, 1936; Altenburger, E., Klin. Wschr. 15, 1129, 1936; Roller, M., Med. Klinik 32, 898 u. 1007, 1936; Stepp, W., Schroeder, H. u. Altenburger, E., Klin. Wschr. 14, 933, 1935 u. Stoicesco, S. u. Gingold, N., Bull. Acad. Med. Roumanie 1, 130, 1935. — ³ Copello, F., Boll. Soc. Ital. biol. Sper. 10, 509, 1935. — ⁴ Beznák, A.B.L. u. Hariss, Z., Biochem. J. 28, 2039, 1934. — ⁵ Ohta, K., Arb. Med. Fak. Okayama 6, 1, 1938. — ⁶ Daoud, K.M. u. Ayyadi, M.A.S., Biochem. J. 30, 1280, 1936. — ⁷ Mosonyi, J., Z. Physiol. Chem. 242, 158, 1936. — ⁸ Martini, F. u. Copello, F., nach „Chemisches Zentralblatt“ I (1936), 1447. — ⁹ Demole, V. u. Jppen, F., Z. Physiol. Chem. 235, 226, 1935. — ¹⁰ Terbrüggen, A., Virchows Arch. 298, 646, 1937. — ¹¹ Löser, A., Arch. f. exper. Path. 184, 23, 1936. — ¹² Giroud, A. u. Mitarbeiter, Bull. Soc. Chim. Biol. 19, 1104, 1937 u. Fischbach, H. u. Terbrüggen, A., Klin. Wschr. 16, 1125, 1937. — ¹³ Holtz, P., Arch. f. exper. Path. 181, 514, 1936. — ¹⁴ Fukui, T., Arb. Med. Fak. Okayama 5, 299, 1937. — ¹⁵ Iwasaki, T., Ebenda 5, 113, 1936.