

Acta Medica Okayama

Volume 4, Issue 4

1934

Article 6

DEZEMBER 1935

Glykogenie der Leber beim Hungern unter Einfluß von Insulin und Gallensaure.

T. Fukase*

*Okayama University,

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

Glykogenie der Leber beim Hungern unter Einfluß von Insulin und Gallensaure.*

T. Fukase

Abstract

1. Die Glykogenbildung der Leber von 4 Tage u. 7 Tage hungernden Kaninchen wird sowohl durch perorale Zufuhr von Cholsaure als auch durch subcutane Zufuhr von Insulin stark gesteigert.
2. Diese gesteigerte Glykogenbildung der Leber fastender Kaninchen tritt bei Zufuhr von Insulin viel starker auf, als bei Zufuhr von Cholsaure und diese Wirkung der beiden wird nach langerem Hunger wieder herabgesetzt.

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

Glykogenie der Leber beim Hungern unter Einfluß von Insulin und Gallensäure.

Von

T. Fukase.

Eingegangen am 5. Juni 1935.

Das Wesen der Insulinwirkung, soweit diese erklärbar ist, besteht in einer Beschleunigung des gekoppelten Prozesses der Zuckerverbrennung und der Glykogensynthese. Die Frage, ob in der Leber, durch Insulin hervorgerufen, eine vermehrte Glykogenie stattfindet oder nicht, ist aber einer der Hauptpunkte der Diskussion. Dem Befunde eines durch Insulin vermehrten Glykogengehaltes der Leber diabetischer und mit Zucker gefütterter Tiere nach *Macleod* (1927), *Lesser* (1920), *Cori, Cori* u. *Pucher* (1923) und *Sato* (1929) steht der Befund von *Mc Cormick* u. *Macleod* (1927) gegenüber, daß bei hungernden Tieren nach Insulinzufuhr nie vermehrtes Glykogen in der Leber gefunden wurde.

Nach *Frank, Hartmann* u. *Nothmann* (1925) und *Reiss* (1934) soll sich zu einer Zeit, wo der Blutzucker noch nicht wesentlich verringert ist, eine Glykogenvermehrung in der Leber unabhängig von der Insulinmenge ergeben.

Fuziwara (1932) hat jedoch bei hungerndem Kaninchen nach Zufuhr von Insulin mit Traubenzucker ganz geringe Glykogenbildung in der Leber beobachtet, was höchstwahrscheinlich auf dem Übermaß des zugeführten Insulins beruhen dürfte. Dabei sollte nach Zufuhr von Insulin entweder durch vermehrte Zuckerverbrennung oder durch die Vermehrung der Adrenalinsekretion eine verminderte Glykogenbildung stattfinden.

Nach *Cannon, Mc Iver* u. *Bliss* (1924) ergibt sich eine Mehrabgabe von Adrenalin bei Insulinhypoglykaemie. Um diese Frage zu entscheiden, habe ich die Glykogenie der Leber hungernder Kaninchen nach der Insulinzufuhr unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Fett oder Eiweiß bzw. Aminosäuren waren dabei als Glykogenbildner herangezogen worden.

Hiernach fördert die Gallensäure die Glykogenbildung der Leber, was von vielen Autoren wie *Misaki* (1927), *Fuzita* (1931), *Chikamori* (1930/31) *Watanabe* (1932) u.s.w. bewiesen wurde, wobei nach *Watanabe* (1934) die Glykogenie der Leber durch Mitzufuhr von Adenylsäure weiter gefördert wird, und nach *Karasawa* (1926/27) *Hatakeyama* (1928) *Kobayashi* (1928) und *Kawada* (1931) der Nucleinstoffwechsel der Organe durch Zufuhr von Gallensäure gefördert wird.

Da im Hungerzustand der Zerfall des Nucleins der Zellen herbeigeführt wird, dürfte die Glykogenie der Leber beim Hungern durch Zufuhr von Gallensäure verstärkt werden. In der Tat hat *Fuzita* (1932) eine vermehrte Glykogenbildung der Leber von hungerndem Kaninchen nach Gallensäurezufuhr gefunden.

Da selbst im protrahierten Hunger die Glykogenbildung in der Leber immer noch fortgeführt werden kann, muß die Glykogenbildung der Leber von hungerndem Kaninchen durch Zufuhr der Nucleinsäure allein verstärkt werden. Dies muß also das Wesen der fortdauernden Glykogenbildung im protrahierten Hunger sein.

Soweit die Gallensäure in der Leber gebildet werden kann, dürfte also die Glykogenbildung in der Leber selbst im protrahierten Hunger stattfinden.

Nach *Fuziwara* (1932) soll die die Glykogenie der Leber fördernde Wirkung des Insulins durch Gallensäure weiter gefördert werden. Somit muß ein inniger Zusammenhang zwischen Insulin und Gallensäure bei der Glykogenie bestehen, wenn das Insulin ebenso wie die Gallensäure die Glykogenie der Leber im Hunger fördert und seine fördernde Wirkung durch Nucleinsäure weiter verstärkt werden kann.

In obenerwähntem Sinne habe ich die Glykogenie der Leber beim Hunger unter Einfluß von Insulin und Cholsäure untersucht, um den Wirkungsmechanismus der beiden bei der Glykogenbildung der Leber klarzustellen.

Experimenteller Teil.

Die lange Zeit mit einer bestimmten Menge von *Ōkara* gefütterten Kaninchen hungerten 4 oder 7 Tage. Der ersten Gruppe von Kaninchen, welche 4 Tage gehungert hatten, wurde nichts zur Kontrolle gegeben. Der zweiten Gruppe derselben Kaninchen wurden 3 cc einer 10%igen Cholatlösung pro Kilo peroral oder 1/3 Einheit von Insulin (Toronto) pro Kilo subcutan verabreicht. Der dritten Gruppe von Kaninchen, welche 7 Tage gehungert hatten, wurde ebenfalls

dieselbe Menge von Cholsäure oder Insulin in gleicher Weise gegeben. Während des Hungerns wurden den Tieren immer 50 cc Wasser mittels der Schlundsonde per os gegeben. Die so behandelten Tiere wurden 5 Stunden nach Zufuhr der Cholsäure oder des Insulins durch Verblutung getötet, ihre Leber schnell herausgeholt und gewogen. Das Glykogen der Leber wurde nach *Iwasaki* u. *Mori* zu Zucker hydrolysiert, welcher nach *Bertrand* bestimmt wurde. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen 1-5 zusammengestellt.

Tabelle 1. Versuch bei 4 Tagen Hungerns.

Datum 1934	Körpergewicht		Leber- gewicht g	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
	Vor dem Hungern	nach dem Hungern		g	%	
24/VII	1.85	1.70	26.0	0.115	0.441	
6/VI	1.93	1.70	30.1	0.069	0.228	
6/VI	1.93	1.73	27.4	0.057	0.225	
24/VII	1.87	1.55	30.0	0.057	0.191	
14/VI	1.90	1.65	29.0	0.055	0.190	
6/VI	2.07	2.05	29.0	0.046	0.158	
24/VI	2.05	1.66	33.0	0.034	0.104	
14/VI	1.95	1.80	29.8	0.023	0.077	
14/VI	1.97	1.60	35.2	0.023	0.065	
Durchschnittswert					0.187	

Tabelle 2. Versuch bei Zufuhr von Cholsäure nach 4 Tagen Hungerns.

Datum 1934	Körpergewicht		Leber- gewicht g	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
	Vor dem Hungern	nach dem Hungern		g	%	
17/VII	2.150	1.865	31.5	0.767	2.435	
"	1.870	1.710	26.0	0.648	2.492	
14/VIII	2.000	1.780	26.0	0.625	2.404	3 cc 10 % Cholatlös. pro Kilo
17/VIII	2.050	1.830	28.0	0.648	2.314	
14/VIII	2.480	2.290	33.5	0.625	1.866	
17/VIII	1.87	1.70	26.5	0.482	1.819	
14/VII	1.85	1.59	34.0	0.601	1.767	
17/VIII	2.25	2.165	27.5	0.298	1.084	
Durchschnittswert					2.023	

Tabelle 3. Versuch bei Zufuhr von Insulin
nach 4 Tagen Hungerns.

Datum 1934	Körpergewicht		Leber- gewicht g	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
	Vor dem Hungern	nach dem Hungern		g	%	
17/VII	2.700	2.300	39.0	1.503	3.854	1/3 E. Insulin pro Kilo
"	2.250	1.770	34.5	1.229	3.562	
23/VII	2.05	1.850	29.0	0.958	3.30	
2/VIII	2.150	1.88	42.0	1.376	3.276	
17/VII	2.450	2.140	34.0	1.081	3.179	
2/VIII	2.45	2.33	39.0	1.206	3.092	
"	2.45	2.15	42.0	1.206	2.871	
23/VII	2.50	2.28	42.5	1.106	2.602	
17/VII	2.400	1.950	40.0	0.983	2.458	
Durchschnittswert					3.133	

Tabelle 4. Versuch bei Zufuhr von Cholsäure
nach 7 Tagen Hungerns.

Datum 1934	Körpergewicht		Leber- gewicht g	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
	Vor dem Hungern	nach dem Hungern		g	%	
11/VIII	2.350	2.03	30.0	0.578	1.927	3 cc 10 % Cholatlös. pro Kilo
8/VIII	2.150	1.780	29.0	0.51	1.759	
11/VIII	2.100	1.810	28.0	0.482	1.691	
"	2.150	1.920	31.0	0.459	1.481	
25/VII	2.100	1.750	27.0	0.566	2.1	
8/VIII	2.250	1.98	32.0	0.433	1.353	
12/VII	2.05	1.780	28.5	0.344	1.207	
"	2.550	2.260	34.5	0.378	1.096	
11/VIII	2.100	1.700	26.5	0.275	1.038	
Durchschnittswert					1.517	

Tabelle 5. Versuch bei Zufuhr von Insulin nach 7 Tagen Hungerns.

Datum 1934	Körpergewicht		Leber- gewicht g	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
	Vor dem Hungern	nach dem Hungern		g	%	
31/VII	2.150	1.800	27.0	0.886	3.281	1/3 E. Insulin
12/VII	2.300	2.04	34.0	1.081	3.179	
„	2.38	1.92	32.0	0.958	2.994	
31/VII	2.100	1.920	33.0	0.958	2.903	
12/VII	2.25	1.800	28.0	0.72	2.571	
„	2.800	2.460	34.5	0.874	2.533	
31/VII	2.48	1.87	31.0	0.601	1.939	
25/VII	2.950	2.61	30.0	0.53	1.767	
31/VII	2.500	1.97	28.0	0.482	1.721	
Durchschnittswert					2,543	

Ergebnisse.

Aus den Tabellen 1 – 3 läßt sich ersehen, daß der Glykogengehalt der Leber nach 4 Tagen Hungerns durchschnittlich 0.187 %, bei peroraler Zufuhr von Cholsäure nach 4 Tagen Hungerns durchschnittlich 2.023 % und bei subcutaner Zufuhr von Insulin nach 4 Tagen Hungerns durchschnittlich 3.133 % beträgt.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Glykogenbildung der Leber beim 4-tägigen Hungern sowohl durch perorale Zufuhr von Cholsäure als auch durch Zufuhr von kleineren Mengen Insulins stark gesteigert wird, und daß diese Steigerung viel stärker bei Zufuhr von Insulin auftritt, als bei peroraler Zufuhr von Cholsäure. Dem durch *Mc Cormick* u. *Macleod* (1927) erzielten Ergebnis zuwider wird also die Glykogenbildung der Leber nach vorausgegangenem Hungern durch Zufuhr einer kleineren Menge Insulins stark gesteigert, was mit dem Ergebnis von *Frank*, *Hartmann* u. *Nothmann* (1925) übereinstimmt. Wodurch dies verursacht wird, muß noch weiter verfolgt werden.

Der Glykogengehalt der Leber beträgt nach 7 Tagen Hungerns bei peroraler Zufuhr von Cholsäure durchschnittlich 1.517 % und der bei Zufuhr von Insulin durchschnittlich 2.543 %, wie aus den Tabellen 4 u. 5 ersichtlich ist.

Nach 7 Tagen Hungerns wird auch die Glykogenbildung der Leber durch Zufuhr von Cholsäure sowie von Insulin beträchtlich

542 T. Fukase: Glykogenie d. Leber beim Hungern unter Einf. von Insulin usw.

gesteigert. Aber diese Steigerung tritt im Vergleich mit derjenigen nach 4 Tagen Hungerns viel schwächer auf.

In diesem Falle wird auch die Glykogenbildung der Leber durch Zufuhr von Insulin viel stärker gesteigert, als durch Zufuhr von Cholsäure. Dieses Glykogen kann nur aus Eiweiß stammen. Es muß dabei bemerkt werden, daß beim hungernden Tiere die Glykogenie der Leber mit dem Zerfall des Nucleins von Leberzellen bzw. mit der Bildung der Nucleinsäure, die durch Gallensäure im Stoffwechsel der Leber geliefert wird, eng verknüpft sein dürfte, da die Fütterung mit Nucleinsäure allein die Glykogenbildung der Leber hungernder Tiere (noch nicht veröffentlicht) fördern kann, wie *Watanabe* (1932) bei Zufuhr von Adenylsäure eine vermehrte Glykogenbildung der Leber beobachtet hat.

Somit dürfte die Glykogenbildung der Leber nach Insulinzufuhr zur Wirkung der Gallensäure in inniger Beziehung stehen.

Zusammenfassung.

1. Die Glykogenbildung der Leber von 4 Tage u. 7 Tage hungernden Kaninchen wird sowohl durch perorale Zufuhr von Cholsäure als auch durch subcutane Zufuhr von Insulin stark gesteigert.

2. Diese gesteigerte Glykogenbildung der Leber fastender Kaninchen tritt bei Zufuhr von Insulin viel stärker auf, als bei Zufuhr von Cholsäure und diese Wirkung der beiden wird nach längerem Hunger wieder herabgesetzt.

Literatur.

Cori C. F., Cori G. T. u. Pucher, Jl. of exper. Med. 21, 277, 1923. — *Cannon, W.B. Mc Iver, M. A. u. Bliss, S. W.*, Amer. Jl. of Physiol. 69, 46, 1924. — *Chikamori, S.*, Okayama Igakkai Zasshi 42, 1934. u. 43, 1963, 1930/31 (Japanisch). — *Frank, E., Hartmann, E. u. Nothmann, M.*, Klin. Wschr. 4 Jg. 1067, 1925. — *Fuziwara, K.*, Jl. of Bioch. 15, 181, 1932. — *Fuzita, S.*, Jl. of Bioch. 12, 383, 1931. — *Fuzita, S.*, Arb. a. d. Med. Fakult. Okayama 3, 192, 1932. — *Hatakeyama, T.*, Jl. of Bioch. 8, 261, 1928. — *Karasawa, R.*, Jl. of Bioch. 6, 139. u. 7, 145, 1926/27. — *Kobayashi, T.*, Jl. of Bioch. 9, 251, 1928. — *Kawada, Y.*, Jl. of Bioch. 13, 133, 1931. — *Lesser, E. J.*, Bioch. Zschr. 103, 1, 1920. — *Macleod, J.J.R.*, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. 1927, s. 103. — *Mc Cormick u. Macleod, J.J.R.*, Zit n. S. Isaak u. R. Siegel, Handbuch d. norm. u. Path. Physiol. 5, 577, 1927. — *Misaki, K.*, Jl. of Bioch. 8, 235, 1927. — *Reiss, M.*, Hormonforsch. u. ihre Methode s. 203, 1934. — *Sato, H.*, Tohoku Jl. exper. Med. 13, 6, 1929. — *Watanabe, K.*, Bioch. Zschr. 255, 155, 1932. — *Watanabe, K.*, Bioch. Zschr. 274, 268, 1934.