Über das Lymph- und Blutglykogen.

Von

Yosio Sikinami, Hisayosi Hosokawa und Masuzo Ôba.

(敷波義雄)

(細川久喜)

(大場増藏)

(Aus der Inneren Abteilung des Morioka-Hospitals, Morioka.)

Seit Ende des 19. Jahrhunderts befassten sich eine Reihe von Arbeiten mit der Untersuchung von Blutglykogen: zuerst von Sanson,¹⁾ später von Huppert,²⁾ Kaufmann,³⁾ Schöndorff,⁴⁾ Pflüger,⁵⁾ Filippi,⁶⁾ Polimanti,⁷⁾ Ohara,⁸⁾ Charit,⁹⁾ Lang,¹⁰⁾ Schwarz und Gerson,¹¹⁾ Nakamura,¹²⁾ Eufinger¹³⁾ und Bong¹⁴⁾ haben das Glykogen aus dem Blut in verschiedenen Mengen nachgewiesen. 1934 haben London, Kotschneff, Dubinsky und Katzwa¹⁵⁾ Blutglykogen in der Femoralarterie und -vene und auch in der Fortader sowie in der Lebervene des Hundes untersucht, und teilten mit, dass das Blutglykogen 3,6 bis 48,7 mg % betrug. In dem folgenden Jahre hat Golandas¹⁶⁾ eine Methode zur Bestimmung von Glykogen in nur 1 ccm Blut ausgearbeitet. Nach dieser Methode lagen die Nüchternwerte des Vollblutes beim Menschen und Kaninchen zwischen 6,4 und 14,4 mg %; diejenigen des Plasmas und Serums waren mit 3 mg % ungefähr gleich hoch.

Nach der Mitteilung von Staub und Golandas¹⁷⁾ stieg der Glykogengehalt nach Kohlenhydratbelastung bei Menschen und Kaninchen im Vollblut an, und innerhalb der ersten Stunde nach derselben lag der maximale Anstieg. Ferner haben sie klinisch beobachtet, dass sich der Glykogengehalt des Blutes im Nüchternzustande bei Diabetes mellitus bis auf das Doppelte d. h. auf 18 bis 20 mg % erhöht, aber mit Insulin behandelte Diabetiker normale Glykogenämie haben, wenn auch das Nüchternblut noch hyperglykämisch ist. Bei ihren Tierversuchen sank der Glykogengehalt des Vollblutes 4 Stunden nach der Insulingabe auf den Wert von etwa 60% des Anfangswertes, während bei Adrenalininjektion das Blutglykogen wesentlich anstieg und den Gipfelpunkt nach 1 bis 2 Stunden erreichte.

Neulich ist darüber von Staub, Mezey und Golandas,¹⁸⁾ ebenso

wie von Staub und Bucher¹⁹⁾ berichtet worden, dass intravenöse Einverleibung von Glykogen, Stärke und Gummi arabicum am Kaninchen auffallende Leukopenie und Blutglykogenenerhöhung hervorrief.

Über das Blutglykogen haben viele Autoren, wie oben gesagt, verschiedene Versuche angestellt. In Bezug auf das Lymphglykogen ist aber nichts weiteres als sein Vorkommen in der Lymphe beobachtet worden: Dastre²⁰⁾ verwandte zur Untersuchung 146 bis 273 ccm Lymphe, welche bei Hunden und Kühen dem Ductus thoracicus entnommen wurde. Die Lymphe wurde mit Oxalat flüssig erhalten, im Eisschrank aufgestellt, bis sich die Formelemente absetzten. Das Glykogen fand sich nicht im Plasma, sondern in den Formelementen um 9,7 mg %.

Im Bezug auf das Verhältnis von Lymphglykogen im Ductus thoracicus zum Blutglykogen in verschiedenen Arterien und Venen sowie zum Blut- und Lymphzucker ist bis heute keine Untersuchung veröffentlicht worden. So sei im folgenden unsere Untersuchung darüber kurz mitgeteilt.

Die Methode.

Unsere Versuche wurden sowohl bei nüchternen wie auch bei gefütterten Tieren angestellt. Je nach dem Zweck der Untersuchung wurden Lymphe dem Ductus thoracicus und das Blut von verschiedenen Arterien und Venen (Lebervene, Carotis, Jugularvene, Femoralarterie und -vene, Cubitalvene und Ohrvene) entnommen. Die Punktion der Lebervene wurde ausgeführt, indem man mit Kocherschen Klemmen Vena cava inferior und superior abgeklemmt hat. Bei der Entnahme der Lymphe aus dem Ductus thoracicus wurde eine indirekte Lymphfistel folgendermassen gebildet: Vena jugularis, Vene subclavia, Vena anonyma und alle kleinen venösen Anastomosen wurden sorgfältig unterbunden. Durch diese Operation wurde ein künstlicher Lymphbeutel geformt, weil der Ductus thoracicus in die Nähe der Kreuzungsstelle von Vena jugularis und Vena subclavia ausmündete.

In den Beutel wurde eine Kanüle in der Weise eingelegt, dass aus ihr nur die Lymphe ausfliessen konnte. Zur Verhinderung des Gerinnens wurde pro 1 ccm Lymphe oder Blut 2 mg Natriumcitrat zugesetzt. Für die Zuckerbestimmung wurde die Hagedorn-Jensensche Methode angewandt. Das Glykogen wurde nach der Golandasschen Methode bearbeitet und bestimmt. Man fügt nämlich genau 1 ccm Blut zu 1 ccm 60%iger erwärmter Kalilauge und lässt für 1 Stunde in kochendem Wasserbad stehen; nach Herausnahme aus dem Wasserbad wird mit 2 ccm heissem Wasser verdünnt, und mit 4 ccm 96%igem Alkohol gefällt und 15 Minuten lang abzentrifugiert. Der Rückstand wird nacheinander mit je 2 ccm 60, 80 und 96%igem Alkohol und schliesslich mit Aether gewaschen. Der Niederschlag wird mit 5 ccm der 2,2%igen Salzsäure hydro-

lysiert, und dann mit 2%iger Natronlauge neutralisiert. Nach Invertierung wird es nach Hagedorn-Jensen als Zucker bestimmt.

Glykogenverteilung auf Vollblut und Blutplasma.

Soweit nichts Besonderes bemerkt ist, wurden zu unseren Versuchen leichte Patienten gewählt, von denen man annehmen konnte, dass sie keine Stoffwechselstörung aufwiesen. Das Blut wurde beim Menschen der Cubitalvene, und beim Kaninchen der Ohrvene entnommen. Ausser dem Glykogen wurde der Zuckergehalt des Vollblutes und des Blutplasmas gleichzeitig untersucht.

Diese Resultate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

*Der Glykogen- und Zuckerwert bei dem
Menschen- und Kaninchenblut.*

	Name oder Nr.	Materia- lien	Zuckerwert (mg %)		Glykogen (mg %)	
			Vor dem Früh- stück	1 Stunde nach dem Früh- stück	Vor dem Früh- stück	1 Stunde nach dem Früh- stück
Menschenblut	1. Y.K.	Vollblut	71	81	9,4	11,4
		Plasma	83	83	7,4	10,6
	2. N.H.	Vollblut	98	167	9,9	10,4
		Plasma	104	172	8,9	9,6
	3. K.C.	Vollblut	71	103	8,8	10,7
		Plasma	80	129	4,8	6,8
	4. K.F.	Vollblut	105	114	9,7	13,7
		Plasma	110	114	5,5	8,2
	5. H.S.	Vollblut	97	109	13,3	14,3
		Plasma	109	184	6,0	10,1
Kaninchenblut	6. S.H.	Vollblut	100	165	10,2	15,5
		Plasma	104	172	8,6	12,5
	7. Y.T.	Vollblut	96	116	8,6	9,5
		Plasma	93	106	6,7	7,6
			Vor der Fütte- rung	1 Stunde nach der Fütte- rung	Vor der Fütte- rung	1 Stunde nach der Fütte- rung
	Nr. 1	Vollblut	91	100	10,8	11,0
		Plasma	123	129	6,0	6,5
	Nr. 2	Vollblut	98	102	12,4	12,8
		Plasma	113	129	6,2	6,3
	Nr. 3	Vollblut	89	103	6,6	8,2
		Plasma	112	155	5,3	7,1
	Nr. 4	Vollblut	84	110	7,1	13,0
		Plasma	128	155	4,4	9,4

Wie man hieraus ersieht, beträgt bei Menschen der Nüchternwert des Vollblutglykogens 8,6 bis 13,3 mg %, durchschnittlich 10,0 mg %; derjenige des Blutplasmaglykogens 4,8 bis 8,9 mg %, durchschnittlich 6,8 mg %; eine Stunde nach dem Frühstück (110 g Kohlenhydrat, 25 g Eiweiss und 15 g Fett) steigt das Vollblutglykogen auf 9,5 bis 15,5 mg %, durchschnittlich auf 12,2 mg %; das Blutplasmaglykogen auf 6,8 bis 12,5 mg %, durchschnittlich

lich auf 9,2 mg %. Bei dem Kaninchen, das einen Tag fastete, beträgt das Vollblutglykogen 6,6 bis 12,4 mg %, durchschnittlich 9,2 mg %; das Blutplasmaglykogen 4,4 bis 6,2 mg %, durchschnittlich 5,5 mg %, eine Stunde nach der Fütterung. (17 g Kohlenhydrat, 6 g Eiweiss und 2 g Fett) vermehrt sich das Vollblutglykogen auf 8,2 bis 13,0 mg %, durchschnittlich auf 11,3 mg %; das Blutplasmaglykogen auf 6,3 bis 9,4 mg %, durchschnittlich auf 7,3 mg %. Beim Menschen und beim Kaninchen ist nämlich Glykogenwert des Vollblutes um 40 bis 60% höher als der des Blutplasmas, und die beiden Werte sind innerhalb der ersten Stunde nach der Nahrungsaufnahme um etwa 30% erhöht.

Der Zuckergehalt des Vollblutes ist immer niedriger als der Blutplasmazuckergehalt, wie es schon von Frank,²¹⁾ Hoeber²²⁾ u. a. mitgeteilt worden war.

Glykogenverteilung auf Vollymphe und Lymphplasma.

Für diese Versuche sind gut ernährte oder einen ganzen Tag ausgehungerte Kaninchen benutzt worden. Zur Glykogen- und Zuckerbestimmung nahm man die Lymphe, die durch indirekte Lymphfistel aus dem Ductus thoracicus gewonnen wurde.

Auf den Lymphzucker haben nur wenige Autoren, wie Mering,²³⁾ Cl. Bernard,²⁴⁾ Ginsberg,²⁵⁾ Fujii,²⁶⁾ Gigon²⁸⁾ und Katura²⁹⁾ ihre Aufmerksamkeit gerichtet; und dem Lymphglykogen ist noch gar keine Beachtung geschenkt worden. Dastre²⁰⁾ stellte zuerst das Glykogen aus Lymphe dar und er teilte mit, dass das Glykogen nur mit den Formelementen der Lymphe verbunden ist, und gar nicht im Lymphplasma vorhanden ist.

In gewissem Gegensatz zu Dastre ist bei unseren Untersuchungen das Glykogen nicht nur in der Vollymphe, sondern auch im Lymphplasma gefunden worden. Über seine Verteilung

Tabelle II.

Der Glykogen- und Zuckerwert der Lymphe

Lymphe des Kaninchens		Zuckerwert (mg %)		Glykogenwert (mg %)	
		Voll-lymphe	Lymph-plasma	Voll-lymphe	Lymph-plasma
In einen Tag lang gefastetem Zustande	Nr. 5	279	—	5,8	3,0
	Nr. 7	267	269	9,7	9,2
	Nr. 8	233	246	10,5	8,6
Eine Stunde nach der Fütterung	Nr. 9	211	213	13,5 ^b	10,4
	Nr. 11	194	196	11,8	6,7
	Nr. 13	267	—	6,6	—

können folgende Zahlen in der Tabelle II Aufschluss geben :

Bei dem Kaninchen, das einen ganzen Tag gefastet hatte, beträgt der Glykogengehalt der Vollymphe 5,8 bis 10,5 mg %, durchschnittlich 8,6 mg %, derjenige des Lymphplasmas 3,0 bis 9,2 mg %, eine Stunde nach der Futtergabe erreicht der Vollymphglykogengehalt 6,6 bis 13,5 mg %, durchschnittlich 10,6 mg %; das Lymphplasmaglykogen 6,7 bis 10,4 mg %, durchschnittlich 8,5 mg %. Es ist demnach ebenso bei Hunger als auch bei der Fütterung eine um 25 % grössere Glykogenmenge in der Vollymphe als im Lymphplasma vorhanden, und die Glykogenwerte der Vollymphe sowie auch des Lymphplasmas in gefüttertem Zustande sind um 23 % höher als diejenigen in der Hungerzeit. Dagegen enthält die Vollymphe etwas weniger Zucker als das Lymphplasma. Doch unterscheiden sich die Werte sehr wenig voneinander, wie schon von Ôsato²⁷⁾ berichtet worden ist.

Vergleich des Lymphglykogengehaltes mit dem Glykogengehalte des gleichzeitig entnommenen Blutes aus Lebervene, Carotis, Jugularvene, Femoralarterie und -vene.

Wenn wir die in der Tabelle I und II zusammengestellten Versuchsergebnisse überblicken, so sehen wir, dass Vollblut und -lymphe höheren Glykogengehalt als Blut- und Lymphplasma haben, während der Zuckerwert des Vollblutes niedriger als der des Blutplasmas ist, und dass Werte von Vollymphe und Lymphplasma annähernd gleich sind.

Es wäre richtig, wenn man bei der vergleichenden Untersuchung der Verhältnisse zwischen Glykogen und Zucker von ihnen Vollblut und Vollymphe verwenden würde.

Der Vergleich beider Substanzen in der Ductus-Lymphe mit denjenigen des Blutes in Lebervene sowie in verschiedenen Arterien und ihren entsprechenden Venen mag Auskunft über den Kohlenhydratstoffwechsel im Kreislauf geben. Im folgenden seien diesbezügliche Versuchsprotokolle auszugsweise wiedergegeben.

Versuch 1.

Kaninchen Nr. 13, ♀, 3,3 kg, eine Stunde nach der Fütterung.

7. VIII. 1939.

1 Uhr nachmittags Operation begonnen.

2 " 30 Min. Indirekte Lymphfistel gebildet.

3	"	30	"	Ductus thoracicus	Zucker	269 mg	% Glykogen	9,2 mg	%
4	"	"	"	"	"	257	"	"	7,0
4	"	30	"	"	"	267	"	"	6,6
4	"	30	"	A. femoralis	"	233	"	"	11,6
4	"	40	"	V. femoralis	"	221	"	"	9,5
4	"	45	"	V. hepatica	"	318	"	"	14,7

Versuch 2.

Kaninchen Nr. 15, ♂, 2,8 kg, eine Stunde nach der Fütterung.

9. VIII. 1939.

2 Uhr 30 Min. nachmittags Operation begonnen.

3	"	37	"	Indirekte Lymphfistel gebildet.				
4	"	10	"	Ductus thoracicus Zucker	291 mg %	Glykogen	9,9 mg %	
4	"	10	"	V. jugularis	203	"	4,6	"
4	"	15	"	A. carotis	209	"	6,1	"
4	"	20	"	V. hepatica	264	"	13,0	"

Versuch 3.

Kaninchen Nr. 16, ♀, 3,0 kg, eine Stunde nach der Fütterung.

11. VIII. 1939

1 Uhr 30 Min. nachmittags Operation begonnen.

3	"	30	"	Indirekte Lymphfistel gebildet.				
4	"		"	Ductus thoracicus Zucker	246 mg %	Glykogen	6,7 mg %	
4	"	30	"	"	261	"	6,7	"
4	"	37	"	V. femoralis	183	"	6,7	"
4	"	42	"	A. femoralis	213	"	8,3	"
4	"	48	"	V. hepatica	397	"	19,2	"

Versuch 4.

Kaninchen Nr. 17, ♀, 3,8 kg, eine Stunde nach der Fütterung.

16. VIII. 1939.

1 Uhr 10 Min. nachmittags Operation begonnen.

3	"	50	"	Indirekte Lymphfistel gebildet.				
4	"	10	"	Ductus thoracicus Zucker	211 mg %	Glykogen	13,5 mg %	
4	"	30	"	"	192	"	12,4	"
4	"	50	"	"	194	"	11,8	"
4	"	50	"	V. jugularis	109	"	8,6	"
5	"	5	"	A. carotis	136	"	10,6	"
5	"	10	"	V. hepatica	237	"	14,6	"

Versuch 5.

Kaninchen Nr. 19, ♀, 2,7 kg, 1 Tag gefastet.

26. VIII. 1939.

1 Uhr 30 Min. nachmittags Operation begonnen.

3	"	30	"	Indirekte Lymphfistel gebildet.				
4	"	50	"	Ductus thoracicus Zucker	267 mg %	Glykogen	9,2 mg %	
5	"	20	"	"	267	"	9,2	"
5	"	10	"	V. femoralis	151	"	5,7	"
5	"	20	"	A. femoralis	211	"	7,7	"
5	"	30	"	V. hepatica	324	"	9,7	"

Versuch 6.

Kaninchen Nr. 20, ♀, 2,9 kg, 1 Tag gefastet.

31. VIII. 1939.

4 Uhr 10 Min. nachmittags Operation begonnen.

5 " 20 " Indirekte Lymphfistel gebildet.

7 " 30 " Ductus thoracicus Zucker 233 mg% Glykogen 10,5 mg%

8 " " V. femoralis " 147 " " 13,0 "

8 " 5 " A. femoralis " 177 " " 17,5 "

8 " 15 " V. hepatica " 268 " " 19,1 "

Stellt man die vorangehenden Versuchsergebnisse in Figuren dar, so kann man die Unterschiede der gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Zirkulationswegs bestimmten Glykogen- und Zuckermengen sehr anschaulich zum Ausdruck bringen (Fig. 1).

Fig. I Vergleich von Glykogen und Zucker der Lymphher
mit denjenigen des Blutes.

Es hat sich daraus ergeben, dass sowohl in nüchternem als auch gefüttertem Zustande die Glykogenwerte des Ductus thoracicus zwar immer niedriger als die der Lebervene sind, aber bald höher, bald niedriger als die der Arterie und Vene liegen, und dass letztere niemals grössere Glykogenmengen als ihre entsprechende Arterie aufweist. Das ist meist beim Zucker der Fall, nur dass der Ductus thoracicus immer höhere Zuckerwerte als periphere Gefässe zeigt.

Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen ist leicht zu verstehen, dass das Glykogen im Blut von der Leber herkommt und dasjenige des Ductus thoracicus aus der Blutbahn bzw. aus den Leberkapillaren gebracht wird. Eine ähnliche Ansicht wurde beim Zucker schon von C. F. Cori, G. T. Cori und Goltz²⁰⁾ und Katura²⁹⁾ vertreten, nach denen die Leber Zucker ins Blut liefert und der Zucker des Ductus thoracicus durch Diffusion aus dem Blut der Leberkapillaren stammt, wohingegen Mering²³⁾ irgendeine Beziehung des Ductuszuckers auf die Leber negiert hat und Ginsberg,²⁵⁾ Fujii²⁶⁾ und Gigon²⁸⁾ auf die Zuckerresorption des Chylusgefäßes hingewiesen haben.

Zusammenfassung.

Der Glykogengehalt des Vollblutes im nüchternen Zustand beträgt beim Menschen 10,0 mg %, beim Kaninchen 9,2 mg %, derjenige des Blutplasmas beim Menschen 6,8 %, beim Kaninchen 5,5 mg %. Nach der Nahrungsaufnahme hat für Menschen und Kaninchen der Glykogengehalt des Vollblutes sowie des Blutplasmas um etwa 30 % zugenommen. Sowohl in nüchternem als auch in gefüttertem Zustande sind die Glykogenmengen des Vollblutes um 40 bis 60 % höher als die des Blutplasmas. Bei ausgehungertem Kaninchen beträgt das Vollymphglykogen 5,8 bis 10,5 mg %, durchschnittlich 8,6 mg %, das Lymphplasmaglykogen 3,0 bis 9,2 mg %, durchschnittlich 6,9 mg %. Bei gefüttertem Kaninchen beträgt das Vollymphglykogen 6,6 bis 13,5 mg %, durchschnittlich 10,6 mg %, das Lymphplasmaglykogen 6,7 bis 10,4 mg %, durchschnittlich 8,5 mg %. Sowohl bei Hunger als auch nach der Fütterung ist in der Vollymphe eine um 25 % grössere Glykogenmenge als im Lymphplasma enthalten, und die Glykogenwerte der Vollymphe sowie des Lymphplasmas sind in gefüttertem Zustande um 23 % höher als diejenigen in ausgehungertem. Die Glykogenmenge des Ductus thoracicus ist niedriger als die der Lebervene, jedoch bald höher, bald niedriger als die der Arterie und Vene, während die Arterie stets einen grösseren Glykogenwert als die ihr entsprechende Vene aufweist.

Literatur.

- (1) Sanson, zit. nach Pflüger: Das Glykogen, Bonn 1905, 165.
- (2) Huppert, Ztschr. f. physiol. Chem., 1894, 18, 144.
- (3) Kaufmann, Compt. rend. Soc. Biol., 1895, 47, 153 u. 316.
- (4) Schöndorff, Arch. f. ges. Physiol., 1903, 99, 191.

- (5) Pflüger, Das Glykogen, Bonn 1905, 166.
- (6) Filippi, Ztschr. f. Biol., 1907, **50**, 38.
- (7) Polimanti, Biochem. Ztschr., 1914, **64**, 490.
- (8) Ohara, Tohoku Jl. Exp. Med., 1925, **6**, 191.
- (9) Charit, Arch. f. ges. Physiol., 1926, **214**, 327.
- (10) Lang, Biochem. Ztschr., 1928, **200**, 90.
- (11) Schwarz u. Gerson, Dtsch. Arch. f. kl. Med., 1929, **164**, 96.
- (12) Nakamura, Keio Igaku, 1929, **9**, 1642.
- (13) Eufinger, Mtschr. f. Geburt., 1932, **93**, 51.
- (14) Bong, Arch. f. ges. Physiol., 1933, **232**, 482.
- (15) London, Kotschneff, Dubinsky u. Katzwa, Arch. f. ges. Physiol., 1934, **233**, 160.
- (16) Golandas, Arch. f. ges. Physiol., 1935, **236**, 230.
- (17) Staub u. Golandas, Arch. f. ges. Physiol., 1935, **236**, 355, u. Schweiz. med. Wschr., 1935, 823; 1938, 963.
- (18) Staub, Mezey u. Golandas, Kl. Wschr., 1938, 1501.
- (19) Staub u. Bucher, Kl. Wschr., 1938, 1555.
- (20) Dastre, Arch. de Physiol., 1895, **27**, 532, u. Compt. rend. Soc. Biol., 1895, **47**, 242.
- (21) Frank, Ztschr. f. physiol. Chem., 1910, **70**, 129.
- (22) Hoeber, Biochem. Ztschr., 1912, **45**, 207.
- (23) Mering, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1877, 379.
- (24) Cl. Bernard, Leçons sur la diabète, Paris 1877, 205.
- (25) Ginsberg, Arch. f. ges. Physiol., 1889, **44**, 308.
- (26) Fujii, Tohoku Jl. Exp. Med., 1922, **3**, 120.
- (27) Ôsato, Tohoku Jl. Exp. Med., 1922, **2**, 494.
- (28) Gigon, Ztschr. f. klin. Med., 1924, **101**, 17.
- (29) Katura, Nissin Igaku, 1926, **8**, 1.
- (30) C. F. Cori, G. T. Cori u. Golts, Jl. of Pharm., 1923, **22**, 355.