IV.

Aus der medizinischen Klinik in Straßburg.

Ueber den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes melitus.

(Zweite Mitteilung.¹⁾)

Von

Dr. Julius Baer und Dr. Léon Blum.

In einer früheren Arbeit ²⁾ suchten wir den Weg, den der Abbau verzweigter Fettsäuren und Amidosäuren im diabetischen Organismus nimmt, näher zu erkennen, und zwar diente uns gleichsam als Wegweiser für die Art des Abbaus, die Einwirkung des verfütterten Körpers auf die bestehende Oxybuttersäureausscheidung. Zugleich berührten wir dabei die Frage der Bildung von Oxybuttersäure aus Eiweiß. Bei Verfolgung des ersten Weges hatten wir das auffällige Resultat erhalten, daß nicht nur β -Methylbuttersäure in Oxybuttersäure übergeht, — wie wir uns ausdrückten, durch Eintritt einer Hydroxylgruppe an Stelle der Methylgruppe — sondern auch, wenn auch in geringerem Maße, die α -Methylbuttersäure. Der Vorgang konnte auf verschiedene Arten, wie wir dort ³⁾ ausführten, erklärt werden. 1) Durch Abbau über die Aethylmalonsäure, 2) Abbau über die Methylbernsteinsäure (Brenzweinsäure), 3) auf andern noch nicht aufgeklärtem Weg mit Erhaltung der ursprünglichen Caroxylgruppe und der geraden Reihe von vier C-Atomen. Daß die Aethylmalonsäure keine Vermehrung der Oxybuttersäure zustande bringt, haben wir bereits in unserer früheren Arbeit gezeigt, von der Prüfung der beiden andern Wege sind wir zunächst in dieser Arbeit ausgegangen.

1) Ein Teil dieser Versuche wurde bereits auf dem Kongreß für innere Medizin in München 1906 von dem einen von uns (Baer) vorgetragen.

2) Dieses Archiv. LV. S. 89.

3) l. c. S. 103 f.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in unserer ersten Mitteilung. Wir stellten unsere Untersuchungen an einem 15jährigen Dienstmädchen an, bei dem der Diabetes vor einem Jahr entdeckt worden war. In der Familie waren sonst keine Erkrankungen an Diabetes beobachtet worden. Nach einer Behandlung von etwa 7 Wochen schied Patientin im Durchschnitt noch etwa 18 g Zucker täglich aus. Der Urin war bei Zufuhr von 40 NaHCO_3 neutral oder schwach alkalisch. Die Nahrung bestand aus 200 cm^3 Rahm, 200 g Fleisch, 100 g Schinken, 200 g Sauerkraut, 4 Eiern, 20 g Butter, 50 cm^3 Wein, 600 cm^3 Bouillon; nach der bei uns üblichen Rechnung 1440 Kal, bei einer Zuckerausscheidung von 21.7 g also 1351 netto Kal; bei einem Körpergewicht von 32 kg also 42.2 Kal. pro kg Körpergewicht, demnach eine recht hohe, auch für unsere Versuche gerade nicht besonders günstige Zufuhr an Nahrung. Aus ihr mögen sich wohl die in diesem Fall besonders hohen Durchschnittswerte für die Oxybuttersäureausscheidung erklären. Die Nahrung blieb während der ganzen 33 täglichen Versuchsperiode unverändert und wurde auch regelmäßig gewissenhaft genommen, ohne daß wesentliche Digestionsstörungen eintraten.

Methylbernsteinsäure brachte ebensowenig wie früher Aethylmalonsäure eine Vermehrung der Oxybuttersäure zustande, im Gegenteil sank deren Menge auf ca. ein Drittel. (Über die Einwirkung dieser und ähnlicher Säuren soll an anderer Stelle demnächst ausführlich berichtet werden; wir gehen darum hier kurz über ihre Deutung hinweg.) Jedenfalls scheint aber die Methylbernsteinsäure nach diesem Versuche nicht das Zwischenglied zwischen α -Methylbuttersäure und Oxybuttersäure zu sein.

Versuch I.

Nr. der Haupt-tabelle	Aceton in g	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamt-oxybuttersäure	
4	4,37	7,83	17,72	25,55	30 g Brenzweinsäure
5	4,24	7,60	15,69	23,29	
6	1,83	2,86	6,06	8,92	
7	4,60	8,24	19,18	27,42	
8	5,35	9,60	16,98	26,58	

Es blieb uns also übrig, noch die dritte der oben erörterten Möglichkeiten des Abbaus zu prüfen. Die Diaethyleessigsäure (α -Aethylbuttersäure) bildet ebenso wie die α -Methylbuttersäure mit

der COOH-Gruppe eine gerade Reihe von 4 C-Atomen. Durch Abspaltung der Carboxylgruppe (unter Oxydation eines andern endständigen C-Atoms zur Carboxylgruppe) könnte aber stets nur eine gerade Säure mit 5 C-Atomen entstehen. Wurde aus ihr also Oxybuttersäure gebildet so war wohl die Annahme gestattet, daß die dritte der oben erörterten Arten des Abbaus zur Oxybuttersäure eingeschlagen wird, nämlich Erhaltung der Carboxylgruppe und der ursprünglichen geraden Reihe von vier C-Atomen. Tatsächlich bringt nun auch die Diaethylessigsäure (Vers. II) eine recht bedeutende Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung zustande. Der Höhepunkt liegt hier am Tage nach der Verfütterung (ebenso fiel ein Versuch aus einer andern Serie aus, auf dessen Wiedergabe wir hier verzichten, da in der kurzen Versuchsserie das Niveau der Säureausscheidung zu unregelmäßig erscheint, und der Versuch deshalb nicht mit Sicherheit verwertet werden kann. Im zweiten Versuch mit Diaethylessigsäure in dieser Serie (Tag 20 und 21) trat vielleicht infolge der narkotischen Wirkung der Substanz eine starke N-Retention ein, die wohl den Ausfall des Versuches erklärt. Absinken am ersten, Ansteigen am zweiten Tag, wie es auch in Versuch II angedeutet ist (s. Haupttabelle).

Versuch II.

Versuchstag	Aceton in g	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamt oxybuttersäure	
10	3,83	6,88	11,47	18,35	
11	3,52	6,32	12,65	18,97	
12	6,11	10,96	11,52	22,48	23,2 g Diaethylessigsäure
13	6,51	11,68	23,54	35,22	
14	5,18	9,28	18,27	27,55	
15	5,19	9,31	15,76	25,07	

War tatsächlich die gerade Kette von vier C-Atomen bei diesen Säuren maßgebend für die Möglichkeit ihres Abbaus zur Oxybuttersäure, so durfte eine verzweigte Säure, die keine gerade Reihe von vier C-Atomen hat, nicht in Oxybuttersäure übergehen. Wir wählten als Beispiel die Methyl-propylessigsäure, die aus dem bei Kahlbaum

käuflichen Methyl-propyl-malonsäureester in bekannter Weise dargestellt wurde. Sie enthält eine gerade Reihe von drei und von fünf C-Atomen.

Versuch III.

Versuchs- tag	Aceton in g	Aceton als Oxybutter- säure	Oxybutter- säure	Gesamt oxy- buttersäure	
15	5,19	9,31	15,76	25,07	31 g Methylpropyl- essigsäure
16	3,28	5,87	10,52	16,39	
17	3,11	5,58	9,96	15,54	
18	3,47	6,21	13,10	19,31	
19	3,83	6,87	17,72	24,59	

Auf alle Fälle brachte die Säure, wie wir auch erwarteten, keine Steigerung der Oxybuttersäureausscheidung hervor; es erscheint sogar wahrscheinlich, daß die geringere Ausscheidung während der drei Tage ihr zugeschrieben werden darf.

Um sicher zu sein, daß nicht gerade die Anwesenheit der Reihe von fünf C-Atomen am Ausfall des Versuches schuld sei, wählten wir im folgenden Versuch statt der Methylpropylessigsäure oder α -Methylvaleriansäure die β -Methylvaleriansäure (Aethylmethylpropionsäure)

sie enthält in einer Reihe vier C-Atome und kann als β -Äthylbuttersäure als höheres Homologen der Dimethylpropionsäure (β -Methylbuttersäure) angesehen werden, die wir als guten Oxybuttersäurebildner kennen gelernt haben. Wir stellten die Säure aus sekundärem Butyljodid und Malonsäureester¹⁾ nach der üblichen Methode dar.

Versuch IV.

Versuchstag	Aceton in g	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamt oxybuttersäure	
27	3,93	7,04	14,88	21,92	18 g Methyläthylpropionsäure
28	6,52	11,69	21,76	33,45	
29	3,83	6,87	13,12	19,99	
30	4,21	7,56	16,11	23,67	

Die eingegebene Säure brachte ein starkes Anwachsen der Oxybuttersäureausscheidung zustande, verhielt sich also ebenso wie die β -Methylbuttersäure, die Mehrausscheidung dauert nur einen Tag.

In den Kreis unserer Betrachtungen zogen wir noch die Spaltungsprodukte des Eiweißes aus der aromatischen Reihe, das Phenylalanin und Tyrosin. Das Phenylalanin stellten wir uns nach der

Versuch V.

Versuchstag	Aceton	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamt oxybuttersäure	
23	4,33	7,77	16,40	24,17	33 g Phenylalanin
24	3,54	6,35	9,44	15,79	
25	4,94	8,86	19,33	28,19	
26	3,62	6,48	12,42	18,90	
27	3,93	7,04	14,88	21,92	

1) Romburgh, Recueil chim. des Pays-Bas. Bd. 5. S. 231.

von E. Fischer angegebenen Methode aus Benzylmalonsäureester dar. Das Tyrosin wurde durch Trypsin-Verdauung aus Casein gewonnen und nach dem von Habermann und Ehrenfeld¹⁾ beschriebenen Verfahren gereinigt.

Versuch VI.

Versuchs- tag	Aceton in g	Aceton als Oxybuttersäure in g	Oxybuttersäure in g	Gesamtoxy- buttersäure in g	
30	4,21	7,56	16,11	23,67	36,2 g Tyrosin
31	4,81	8,42	24,30	32,72	
32	4,26	7,64	17,56	25,20	
33	4,37	7,83	15,82	23,65	

Phenylalanin und Tyrosin riefen beide eine recht erhebliche Mehrbildung von Oxybuttersäure hervor. Embden²⁾ erhielt aus Homogentisinsäure Aceton bei Durchblutung der Leber; da wir nun wissen, daß Phenylalanin und Tyrosin bei der Alkaptonurie in Homogentisinsäure übergehen³⁾, dürfen wir vielleicht einen ähnlichen Vorgang auch hier annehmen und auf Grund dieser Tatsachen den Versuch machen, uns die Oxybuttersäurebildung über Homogentisinsäure oder eine ihr ähnliche Säure zu erklären. Die zwei C-Atome der Essigsäure und die zwei benachbarten unoxydierten C-Atome des Benzolkerns könnten dann das C-Skelett für die Oxybuttersäure abgeben. Natürlich möchten wir diese Ansicht nur als Möglichkeit aussprechen, da ein exakter Beweis für sie bei unserer Versuchsanordnung nur schwer zu erbringen ist. Jedenfalls spricht nichts für eine primäre Acetonbildung aus dem Benzolring nach Abspaltung der Seitenkette, weil Embden es anzunehmen geneigt ist; es wäre übrigens genau derselbe Prozeß, den Embden für die Entstehung von Aceton aus Leucin durch Abspaltung der endständigen drei C-Atome annimmt und den wir in unserer ersten Mitteilung zurückgewiesen haben.

1) Zeitschr. für physiol. Chemie. 37. p. 18.

2) Hofmeisters Beiträge VIII. S. 152 ff.

3) Neubauer und Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42.

Haupttabelle.

Versuchs- tag	N-Aus- scheidung in g	Zuckeraus- scheidung in g	Acetonaus- scheidung in g	Aceton in β -Oxybutter- säure umgerechnet	β -Oxybutter- säure in g	Oxybutter- säure aus Aceton + Oxybutter- säure	Verfüttert
1	8.51	16.25	6.30	11.29	23.68	34.97	
2	9.41	23.4	5.20	9.32	20.80	30.12	
3	7.69	14.4	4.16	7.46	13.20	20.66	
4	7.20	20.8	4.37	7.83	17.72	25.55	
5	8.96	32.5	4.24	7.60	15.69	23.29	
6	8.50	21.8	1.83	2.86	6.06	8.92	30 g Brenzwein- säure
7	8.05	25.1	4.60	8.24	19.18	27.42	zur Hälfte mit NaHCO_3 neutralisiert
8	10.92	28.4	5.35	9.60	16.98	26.58	
9	7.98	13.8	3.21	5.75	12.26	18.01	
10	8.10	22.0	3.83	6.88	11.47	18.35	
11	10.21	29.9	3.52	6.32	12.65	18.97	
12	8.66	30.8	6.11	10.96	10.90	21.86	23.2 g Diaethyl- essigsäure
13	9.38	15.0	6.51	11.68	23.54	35.22	mit NaHCO_3 neu- tralisiert

Fassen wir die Resultate unserer Versuche kurz zusammen:

1) Verzweigte Fettsäuren, die eine gerade Reihe von 4 C-Atomen enthalten, können im diabetischen Organismus in Oxybuttersäure übergehen (β -Methylbuttersäure, α -Methylbuttersäure, β -Aethylbuttersäure, α -Aethylbuttersäure). Dagegen gehen die Fettsäuren mit 3 oder 5 C-Atomen in gerader Linie nicht in Oxybuttersäure über (Isobuttersäure, n-Valeriansäure, α -Methylvaleriansäure). Bevorzugt scheinen bei dem Übergang in Oxybuttersäure die β -substituierten Fettsäuren zu sein.

2) Zwei verfütterte Dicarbonsäuren (Aethylmalonsäure, Methylbernsteinsäure), bei denen theoretisch jedenfalls die Möglichkeit des Übergangs in Buttersäure und Oxybuttersäure bestand, bewirkten keine Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung.

3) Eiweißspaltungsprodukte Leucin, Tyrosin, Phenylalanin bewirken eine starke Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung; das Verhalten des Leucins wird durch seine Beziehungen zur β -Methylbuttersäure erklärt; für das Verhalten des Tyrosins und des Phenylalanins oder der Homogentisinsäure besitzen wir noch keine genügende chemische Erklärung. Hervorheben möchten wir zum Schlusse nochmals, daß für manche unserer Versuche, die wir leider bei der Seltenheit geeigneter Patienten nicht wiederholen konnten, eine Wiederholung und Bestätigung sehr erwünscht wäre.

Über eine Reihe anderer, im Vorhergehenden berührter Fragen werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.