VII.

Aus der mediz- Klinik zu Straßburg.
(Dir. Prof. Dr. Moritz.)

Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes melitus.

(IV. Mitteilung.)

Von

Dr. Julius Baer und Dr. Leon Blum.

(Mit 6 Kurven.)

In früheren Mitteilungen¹⁾ stellten wir über die Bildung der β -Oxybuttersäure beim menschlichen Diabetes neben anderen folgende Tatsachen fest. Darreichung

1. von Buttersäure u. Capronsäure
 2. von β -Methylbuttersäure (Isovaleriansäure) und β -Äthylbuttersäure
 3. der Aminosäuren Leucin, Phenylalanin u. Tyrosin
- bewirkt eine Vermehrung der ausgeschiedenen Acidosekörper.

Wir bezogen diese Vermehrung auf einen nach bestimmten chemischen Regeln sich vollziehenden Übergang der normalen und in β -Stellung verzweigten Fettsäuren in Oxybuttersäure²⁾ Für die Aminosäuren mußten wir hierbei einen intermediären Übergang in Säuren einer dieser beiden Gruppen annehmen (auch bei den aromatischen Aminosäuren). Wie wir hervorhoben, erschien uns Wiederholung einzelner Versuche wünschenswert, die uns damals infolge des Mangels an geeigneten Patienten nicht möglich war. Wir haben daher diese Untersuchungen bei Gelegenheit noch zu ergänzen gesucht, besonders da wir eine Übertragung der Resultate, die Embden bei Leberdurchblutungen, z. T. mit den gleichen Substanzen gewonnen hat, auf den menschlichen Stoffwechsel nicht ohne weiteres für statthaft hielten. (Vgl. hierüber auch Magnus-Levy³⁾).

1) Dies Archiv Bd. 55, Bd. 56 (1906) und Bd. 59 (1908).

2) Über den chemischen Prozeß beim Übergang der in α -Stellung substituierten Fettsäuren, für die α -Methylbuttersäure und scheinbar auch für die α -Äthylbuttersäure gaben unsere Versuche keine genügende Erklärung.

3) Magnus-Levy. Ergebnisse der inneren Medizin. Bd. I.

Bei diesen Versuchen ergaben sich noch eine Anzahl von Fragestellungen, auf die wir bei der Besprechung der Resultate eingehen werden.

Die Versuche wurden in gleicher Weise wie die früheren angestellt: Darreichung einer stets gleich bleibenden Kost und derselben täglichen Menge von Natron bicarbonicum. Die Substanzen wurden stets mit den berechneten Mengen von Natron bicarbonicum verabreicht.

Der Diabetiker, an dem wir die folgenden Untersuchungen anstellten, war derselbe Patient, an dem wir die Versuche I u. II der 3. Mitteilung vorgenommen hatten.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, hatte die Krankheit sich inzwischen wesentlich verschlimmert; die Acidose hatte erheblich zugenommen, im Versuch I zeigt sie mittlere Intensität, im Versuch II erreicht sie eine erhebliche Stärke.

Tabelle I.

Tag	Harnmenge	Reaktion	Gesamt-N	Zucker	Aceton	Aceton als Oxybutters.	Oxybuttersäure	Gesamtoxybuttersäure	Dargereichte Substanz
1.	1700	alk.	12.7	34.0	2.73	4.89	11.54	16.43	
2.	1900	"	14.5	42	2.61	4.57	15.02	17.59	
3.	1350	"	14.6	27	2.01	3.52	13.13	16.65	
4.	1850	"	14.0	30.75	2.56	4.48	12.01	16.49	
5.	1750	"	13.3	23	3.35	5.87	19.22	25.09	26 g synthet. d-l. Leucin
6.	1800	"	15.1	34	2.54	4.45	14.48	18.93	
7.	2100	"	14.1	31	2.64	4.63	13.19	17.82	
8.	2000	"	12.5	34	2.17	3.19	9.30	13.09	
9.	2200	"	14.2	35	4.46	7.82	13.69	21.51	33 g synthet. Phenylalanin
10.	2200	"	14.1	36	2.43	4.25	11.24	15.49	
11.	2400	"	13.1	29	2.12	5.68	13.42	17.10	
12.	2100	"	14.2	33	3.13	5.48	16.59	22.07	
13.	2300	"	14.0	41	3.96	6.94	23.21	30.15	17.6 g Buttersäure
14.	1500	"	12.7	56	2.68	4.10	15.35	20.05	
15.	1700	"	12.8	46	2.42	4.23	12.01	16.24	

Kost: 300 g Rahm, 3 Eier, 100 g Fleisch, 950 g Gemüse, 50 g Speck, 50 g Butter
500 g Wein, 20 g Na bicarbonicum.

Im Versuch I (Juli 1908) erhielt Pat. am 5. Tage 26 g synthetisches nach E. Fischer hergestelltes Leucin. Die Oxybuttersäureausscheidung stieg um 8,4 g, (davon entfallen auf Aceton 1,4 g als Oxybuttersäure berechnet); am Nachtage betrug die Vermehrung noch 2 g über die an den Vortagen ausgeschiedenen Mengen. Statt der theoretisch möglichen Menge von 20,8 g entstanden demnach ca 10,4 g, also etwa 50 Proz.; es ist dies zufällig derselbe Wert, den wir auch in unserem früheren Versuche (Mittel. I.) mit Eiweißleucin erhalten hatten.

Kurve 1 (aus Mitteilung 1).

Nahrung: 500 ccm Bouillon, 300 ccm Rahm, 3 Eier, 80 g Fleisch, 20 g Schinken, 60 g Butter.

Kurve 2 (aus Mitteilung 1).

Nahrung: 400 ccm Rahm, 40 g Speck, 200 g Fleisch, 300 g Gemüse, 600 ccm Bouillon, 80 g Butter, 4 Eier, 100 ccm Rotwein.

Koständerung. Nahrung: 300 ccm Rahm, 40 g Speck, 200 g Fleisch, 300 g Gemüse, 600 ccm Bouillon, 60 g Butter, 4 Eier, 300 ccm Rotwein.

Am 11. Tage wurden 33 g synthetisch nach Erlenmeyer hergestelltes Phenylalanin verabreicht. Die Mehrausscheidung an Oxybuttersäure betrug dem Vortag gegenüber 8,4 g (davon 4,1 g auf Aceton, als Oxybuttersäure gerechnet). An den beiden Nachtagen war die Ausscheidung wieder annähernd normal. Am 14. Tage stieg die Oxybuttersäureausscheidung an, gleichzeitig wurde auch die Zuckerausscheidung inkonstant. In diese etwas unregelmäßige Periode fällt die Darreichung von Buttersäure, die einen Anstieg der Oxybuttersäureausscheidung bewirkt. Doch ist der Versuch wegen dieser Schwankung nicht, wie wir es beabsichtigt hatten, zum Vergleich mit den Leucin- und Phenylalaninversuchen verwertbar. Auffällig erscheint an diesem, wie in unserem ersten Versuche ¹⁾ mit Phenylalanin die starke Vermehrung der Acetonausscheidung im Vergleich zur Ausscheidung der Oxybuttersäure.

Der Versuch II wurde 7 Monate später (Februar—März 1909) ausgeführt. Nachdem Patient Juli 1908 zuckerfrei (nach Gemüsetag und Glutarsäure darreichung) entlassen war, beging er zu Hause Exzesse im Genuß von Kohlehydraten, die er in größeren Mengen (Brot, Kartoffeln, Trauben) zu sich nahm. Er kam dann im Zustande beginnenden Comas bereits mit großer Atmung in die Klinik. In dieser Periode der Säurevergiftung schied Patient in den ersten 3 Tagen 365 g Oxybuttersäure (incl. Aceton) im Urin nach Zufuhr von 340 g Natron bicarbonicum aus. 14 Tage darauf wurde mit dem Versuche begonnen, als alle Zeichen der Intoxikation verschwunden waren und der Harn nach täglicher Eingabe von 50 g Natron bicarbonicum alkalische Reaktion aufwies. In dieser Versuchsreihe liegen die Oxybuttersäurewerte viel höher, im Mittel etwa 40 g, die Ausscheidung ist außerdem unregelmäßig. Nur in einer Zwischenperiode (vom 14.—24. oder 26. Tage) sind die täglichen Werte ziemlich konstant, sodaß wir wenigstens für diesen Zeitraum die Resultate als brauchbar ansehen können. Glücklicherweise fielen gerade in diese Periode die von uns bereits früher (Vgl. Mitteil. III.) beabsichtigten Versuche mit den beiden optisch aktiven Leucinen. Die Substanzen waren nach dem Verfahren von E. Fischer ²⁾ hergestellt, das d-Leucin zeigte in 5 prozentiger Lösung in 20 Proz. Salzsäure eine Drehung von $\alpha_D = -15.3$, das l-Leucin von $\alpha_D = +15.1^\circ$ (nach E. Fischer $+15.6^\circ$).

Das d-Leucin brachte am 16. Versuchstage nur eine geringe Vermehrung der Oxybuttersäure hervor, 2,9 g, eine Abweichung, die noch in die täglichen Schwankungen fällt.

1) 1. Mitteilung l. c.

2) E. Fischer u. Warburg. Ber. d. Deuts. Chem. Gesellsch. XXXIX 3997.

Das mit dem Eiweißleucin identische l-Leucin brachte eine erhebliche Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung zustande: 10,6 g, (davon 4 g Aceton, als Oxybuttersäure berechnet); am Nachtag betrug die Vermehrung noch etwa 6,4 g (davon 0,4 g auf Aceton, als Oxybuttersäure berechnet.)

Leider begannen nach dieser Zeit die Oxybuttersäurewerte unregelmäßig zu werden, sodaß der Versuch mit dem l-Leucin weniger eindeutig erscheint wie der mit d-Leucin. Jedenfalls ist die Vermehrung im Gegensatz zum d-Leucin recht beträchtlich, sie stimmt außerdem

Kurve 3 (aus Mitteilung 2).

Kost: 200 ccm Rahm, 200 g Fleisch, 100 g Schinken, 200 g Sauerkraut, 20 g Butter, 500 ccm Wein, 600 ccm Bouillon, 40 g NaHCO₃.

mit den Resultaten unserer früheren Versuche mit Eiweißleucin (Mitt. I) und synthetischem Leucin (Tabelle I dieser Arbeit) überein.

Die übrigen Versuche mit Buttersäure (Tag 7 u. 48) Isovaleriansäure (Tag 11 u. 43) Phenylalanin (Tag 32) Tyrosin (27. Tag) und (sacaprionsäure (Tag 35) sind wegen der großen Schwankungen unbrauchbar. Die Ursachen dieser Schwankungen waren meist nicht zu erkennen, nur für die am 33. Tage aufgetretene Vermehrung der Oxybuttersäureausscheidung ist wohl eine leichte Erkältung mit geringem Fieber verantwortlich zu machen. Immerhin halten wir es für angebracht, die Kurve der ganzen Versuchsreihe wiederzu-

Tabelle II.

Tag	Harnmenge	Reaktion	Gesamt-N	Zucker	Aceton	Aceton als Oxybuttersäure	Oxybuttersäure	Gesamt-oxybuttersäure	Dargereichte Substanz	Bemerkungen
1.	3200	alk.	—	64	7.05	12.65	—	—		
2.	3000	"	—	60	6.15	11.03	—	—		
3.	2700	"	12.66	50	5.95	10.67	40.64	51.31		
4.	2800	"	11.45	53	6.34	11.36	40.86	52.22		
5.	2750	"	13.12	42	5.53	9.92	38.98	48.90		
6.	3150	"	12.79	50	6.58	11.80	47.08	59.88		
7.	2600	"	9.54	48	6.39	11.45	45.28	56.73	Buttersäure 17.6 + 16.8 g NaHCO ₃	
8.	3600	"	10.68	61	5.94	10.67	37.38	48.05		
9.	2450	"	11.6	66	5.07	9.09	29.70	38.79		
10.	3300	"	12.84	53	5.74	10.3	34.82	45.12		
11.	3050	"	13.79	74	8.02	14.38	42.92	57.4	Isovalerians. 20.4 + 16.8 g NaHCO ₃	
12.	3300	"	12.94	53	4.88	8.77	26.12	34.89		
13.	3000	"	11.47	42	5.69	10.2	33.64	43.84		
14.	3100	"	12.84	60	4.74	8.49	23.38	31.87		
15.	3800	"	12.73	72	5.88	10.54	25.06	35.60		
16.	3450	"	15.17	80	5.27	9.45	29.04	38.49	26 g d-Leucin + 16.8 g NaHCO ₃	
17.	2300	"	12.30	60	4.67	8.37	26.03	34.40		
18.	2500	"	10.34	48	4.79	8.58	24.93	33.51		
19.	2850	"	12.85	57	5.02	8.99	26.47	35.46		
20.	2600	"	13.46	45	4.02	7.21	23.78	30.99		
21.	5050	"	12.75	61	5.22	9.36	29.59	38.95		
22.	3500	"	13.08	56	7.48	13.41	36.20	49.61	26 g l-Leucin + 16.8 g NaHCO ₃	
23.	2800	"	13.05	61	5.69	10.20	35.06	45.26		
24.	2850	"	12.01	57	5.46	9.78	29.13	38.91		
25.	2900	"	11.69	50	4.65	8.35	37.39	45.74		
26.	3200	"	12.86	58	5.51	9.58	33.9	43.78		
27.	3050	"	12.82	61	6.017	10.79	34.65	45.44	34 g Tyrosin + 16.8 g NaHCO ₃	
28.	2900	"	10.39	64	5.01	8.99	37.33	46.32		
29.	3200	"	12.27	67	4.33	7.77	22.95	30.72		
30.	3050	"	12.73	52	4.07	7.30	17.58	24.88		
31.	2900	"	13.89	50	4.32	7.75	25.31	33.06		
32.	3600	"	14.01	69	6.93	12.42	32.24	44.66	33 g Phenylalanin + 16.8 g NaHCO ₃	
33.	3050	"	14.26	74	7.67	13.75	41.73	55.48		Fieber, Kopfschmerzen
34.	2950	"	13.83	71	6.504	11.66	34.61	46.27		
35.	2900	"	12.54	51	8.16	14.63	32.38	47.01	22.8 Isocaproins. + 16.8 g NaHCO ₃	
36.	3600	"	13.18	65	8.36	14.98	44.18	59.16		
37.	3600	"	13.5	80	8.84	15.86	46.49	61.35		
38.	2800	"	16.11	79	6.61	11.85	31.11	42.96		
39.	2850	"	12.32	66	7.72	13.84	38.7	52.54		
40.	3000	"	12.96	60	7.72	13.84	41.6	55.44		
41.	3150	"	13.41	82	8.28	14.86	41.33	56.19		
42.	2800	"	12.00	67	7.15	12.82	42.18	55.50		
43.	2850	"	13.85	67	8.38	15.02	44.84	59.86		
44.	3350	"	12.22	67	9.01	16.15	49.58	65.73	20.4 g Isovalerians. + 16.8 g NaHCO ₃	
45.	3100	"	11.86	65	7.37	13.21	43.18	56.39		
46.	3600	"	13.41	70	8.22	14.73	49.10	63.83		
47.	3350	"	12.15	69	7.97	14.29	47.29	61.58		
48.	3450	"	12.90	100	8.27	14.84	40.40	55.25	17.6 g Butters. + 16.8 g NaHCO ₃	
49.	2700	"	13.23	74	7.15	12.83	38.95	51.78		
50.	2400	"	12.20	65	4.41	7.91	20.6	28.51		

Kost: 300 g Rahm, 4 Eier, 100 g Fleisch, 1000 g Gemüse, 40 g Butter, 1 Apfel, 500 g Wein, 50 g Na bicarbonicum.

geben, da sie nicht allein zur Beurteilung der Versuche nötig ist, sondern weil sie einen Beitrag zur Oxybuttersäureausscheidung im schweren Diabetes bringt. So zeigt die Kurve deutlich, wie bei Absinken der Acidose (Tag 7 und 48) trotz starker Acidose selbst die Darreichung von Buttersäure ohne irgendwelche Wirkung ist.

Etwas Ähnliches findet sich am 27. Tag, an dem offenbar in einer Periode beginnenden Absinkens der Oxybuttersäureausscheidung

Kurven 4, 5 und 6 betreffen denselben Patienten zu verschiedenen Zeiten (s. S. 130).

Kurve 4 (ans Mitteilung 3).

Kurve 5 (Tabelle I dieser Arbeit).

Tyrosin gegeben wurde; dieses beeinflusste scheinbar die Oxybuttersäureausscheidung gar nicht.

Die Versuche bestätigen somit unsere früheren Resultate über die Oxybuttersäurebildung aus Phenylalanin und l-Leucin. D-Leucin

war gegen unsere Erwartungen viel weniger oder nicht wirksam. Man muß daher annehmen, daß die sterische Konfiguration der Amidosäure, die bei der Bildung der Oxybuttersäure verschwindet, doch für den Abbau des Leucins von Bedeutung ist: lieferten nämlich beide Leucine in gleicher Weise Isovaleriansäure, so ist der Unterschied in ihrer Wirkung auf die Oxybuttersäurebildung nicht erklärlich.

Es stehen diese Resultate in Widerspruch mit Durchblutungsversuchen Embdens¹⁾ der bei Verwendung von l-Leucin Acetonbildung nicht beobachtete, wohl dagegen bei Durchblutung mit d-Leucin. Wir haben deshalb die Versuche Embdens wiederholt. (Vgl. folgenden Abschnitt).

Da nun durch diese Untersuchungen zunächst die Frage der Bildung von Oxybuttersäure beim Diabetiker aus der von uns bearbeiteten Gruppe von Substanzen abgeschlossen erscheint, geben wir zum Schluß eine Übersicht unserer Resultate der verschiedenen Arbeiten in Kurvenform. Dieselben erscheinen uns deshalb wertvoll, weil sie einen Vergleich der Wirkung dieser Substanzen auf die Oxybuttersäurebildung in den verschiedenen Stadien des Diabetes, zum Teil bei demselben Patienten, ermöglichen. Die verabreichte Kost ist zur linken Seite der Kurven angegeben.

Durchblutungsversuche mit d- und l-Leucin.

Im Anschluß an den Befund der verschiedenen Wirkungen des d- und l-Leucin auf die Oxybuttersäureausscheidung, haben wir das Verhalten dieser Substanzen bei der Durchblutung der Hundeleber untersucht. Bei ähnlichen Versuchen konnte Embden²⁾ feststellen, daß das synthetische d-l-Leucin und d-Leucin in beträchtlichem Maße Aceton bildeten, während das mit dem Eiweißleucin identische l-Leucin kein Aceton lieferte. Wir benutzten zu unseren Versuchen dieselben Präparate, die dem Diabetiker gegeben worden waren. In einzelnen Versuchen wandten wir auch Eiweißleucin an, das wir aus Casein dargestellt und annähernd von Isoleucin befreit hatten (nach dem Vorschlage von F. Ehrlich). Leucin, in das Kupfersalz verwandelt, wurde mit Methylalkohol solange extrahiert, bis sich nichts mehr löste, das Kupfersalz wurde dann mit H_2S zersetzt und das Leucin durch Umkristallisieren gereinigt.

1) Embden. Über das Verhalten der optisch isomeren-Leucine in der Leber. Hofmeisters Beiträge XI 348 (1908).

2) Embden. loc. cit.

Kurve 6 (Tabelle II dieser Arbeit).

Februar-März
1909.

Kost:

300 cm Rahm,
100 g Fleisch,
4 Eier,
1000 g Gemüse,
40 g Butter,
1 Apfel,
500 g Wein,
50 g NaHCO_3 .

Tabelle III.
Versuche mit l-Leucin.

Nummer der Versuche	Dem Durch- blutungsblute zugesetzte Substanz	Dauer der Durch- blutung	Leber- gewicht	Im ganzen ge- bildete Menge Acetonin in 1000 cb m	Bemerkungen
1.	1.7 g l-Leucin synthetisch	65 Min.	270 g	38.4 mg	gute Durchblut.
2	1.7 g "	61 Min.	255 g	56.4 mg	gute Durchblut.
3	1.7 g Eiweiß- leucin	70 Min.	270 g	48 mg	gute Durchblut.
4	1.7 g 1.0 g Eiweiß 0.7 g synthet.)	70 Min.	270 g	54 mg	ziemlich gute Durchblutung

Versuche mit d-Leucin.

1	1.7 g d-Leucin	60 Min.	230 g	60.6 mg	sehr gute Durch- blutung
2	1.7 g d-Leucin	68 Min.	363 g	53.4 mg	gute Durchblut.
3	1.7 g d-Leucin	50 Min.	350 g	75.6 mg	maß. Durchblut.

Wie aus den Zahlen hervorgeht, zeigen unsere Versuche keinen deutlichen Unterschied zwischen d- und l-Leucin. Die geringe Differenz, die in einzelnen Versuchen zugunsten des d-Leucins besteht, kann auf Zufälligkeiten (Größe der Leber, Art der Durchblutung) beruhen. Die Versuche an der Hundeleber bieten demnach keine Erklärung für das verschiedene Verhalten der beiden Substanzen im menschlichen Organismus.