

Über die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure.

Von

Gustav Embden und Adam Loeb.

(Aus dem städtischen chemisch-physiologischen Institut zu Frankfurt a. M.)
(Der Redaktion zugegangen am 7. Oktober 1913.)

Vor kurzem konnte der eine von uns¹⁾ zeigen, daß Essigsäure bei einer kurzdauernden Leberdurchblutung unter den von Embden und seinen Mitarbeitern geschilderten Bedingungen die Acetessigsäurebildung regelmäßig und in sehr beträchtlichem Maße steigert.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir diese Befunde weiter verfolgt.

Mehrere soeben erschienene Arbeiten von Ernst Friedmann und seinen Mitarbeitern²⁾ veranlassen uns, unsere Versuchsergebnisse, die wir noch nach verschiedenen Richtungen zu vervollständigen gedachten, schon jetzt bekannt zu geben. Diese Ergebnisse stimmen zum Teil mit denen Friedmanns überein, zum Teil stehen sie mit ihnen in Widerspruch. Weitere von uns ausgeführte Versuche erscheinen vielleicht geeignet, Fragestellungen, die auch Friedmann aufgeworfen hat, ohne sie experimentell zu entscheiden, bis zu einem gewissen Grade zu beantworten.

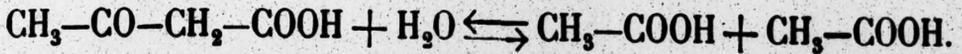
Die in zahlreichen früheren Versuchen beobachtete Acetessigsäurebildung aus normalen und verzweigten Fettsäuren, aus aliphatischen und aromatischen Aminosäuren, β -Keto- und β -Oxysäuren und aus einigen anderen Substanzen haben, so verschieden der Chemismus der Acetessigsäurebildung im einzelnen auch sein mag, das Eine gemeinsam, daß die Umwandlung dieser Substanzen in Acetessigsäure nicht ohne Mitwirkung

¹⁾ A. Loeb, Biochem. Z., Bd. 47, S. 118, 1912.

²⁾ E. Friedmann, Biochem. Z., Bd. 55, S. 436, 1913.

J. Mochizuki, Daselbst, Bd. 55, S. 443 und 446, 1913.

oxydativer Vorgänge erfolgen kann. Das ist nun, möglicherweise wenigstens, bei der Essigsäure anders. In der eben erwähnten Untersuchung von A. Loeb wurde die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure als eine Umkehrung der Säurespaltung der Acetessigsäure anzusehen sei nach folgendem Schema:



Ist diese Deutung richtig, so spielen oxydative Vorgänge bei der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure keine Rolle.

In früheren Versuchen von Embden und Wirth¹⁾ konnte nun gezeigt werden, daß die Acetessigsäurebildung aus verschiedenen Acetessigsäurebildnern mehr oder weniger vollständig gehemmt werden kann, wenn man dafür sorgt, daß neben der acetessigsäurebildenden Substanz ein in der isolierten Leber leicht oxydables, nicht acetessigsäurebildendes Material dem Durchblutungsblute zugefügt wird. Ebenso konnte in den letztgenannten Versuchen dargetan werden, daß schon ein starker Glykogengehalt der Leber genügt, um die Acetessigsäurebildung, wenigstens aus Isovaleriansäure, zu hemmen.

Embden und Wirth gaben ihren Versuchen die Deutung, daß ein leicht oxydables, nicht acetessigsäurebildendes Material wie z. B. dem Durchblutungsblute zugesetzte *n*-Valeriansäure oder in der Leber abgelagertes Glykogen seine Hemmwirkung auf die Acetessigsäurebildung aus anderen Substanzen eben dadurch bewirkt, daß es sich gleichsam konkurrierend an den Verbrennungen beteiligt. Sie gelangten zu der Vorstellung, daß die antiketogene Wirkung so verschiedenartiger Substanzen, wie Aminosäuren, Fettsäuren und Kohlehydrate, eben durch eine starke Beteiligung dieser Substanzen an den Verbrennungsprozessen in der Leber und eine dadurch eintretende Verlangsamung der Oxydation der acetessigsäurebildenden Substanzen erfolgt.

Gerade unter Berücksichtigung der eben geäußerten Vorstellung erschien die Frage von Interesse, ob auch Essigsäure,

¹⁾ Embden und Wirth, Biochem. Z., Bd. 27, S. 1, 1910.

Dieselben, XXIII. Kongreß für Innere Medizin, 1909, S. 347.

die allem Anschein nach auf nichtoxydativem Wege Acetessigsäure bildet, durch Zusatz leichtverbrennlicher Substanzen zum Durchblutungsblute und durch abnorm reichlichen Glykogengehalt der Leber an der Acetessigsäurebildung verhindert werden kann.

Tabelle I.

1	2	3	4	5	6	7
Ver- suchs- Nr.	Datum	Ge- wicht des Hundes kg	Ge- wicht der Leber g	Dem Durch- blutungsblute zuge setzte Menge Essig- säure	Außerdem zuge setzt	Gebildete Menge Ace- ton pro Liter Durch- blutungsblut in mg
1	20.VIII. 1912	6,0	160	2,0 g Essig- säure als Na-Salz	6,0 g n-Valerian- säure (mit NH ₃ neutralisiert)	32
2	22.VIII. 1912	6,6	170	desgl.	4,0 g desgl.	19
3	24.VI. 1913	6,0	131	›	4,0 g Propion- säure (mit NH ₃ neutralisiert)	28
4	22.VII. 1913	5,3	125	›	4,0 g desgl.	28
5	19.VI. 1913	5,7	190	›	3,0 g Ameisen- säure (mit NaOH neutralisiert)	52
6	26.VI. 1913	4,5	183	›	3,0 g desgl. (mit NH ₃ neutrali- siert)	67
7	1.VII. 1913	6,8	160	›	5,0 g dl-Milch- säure (mit NH ₃ neutralisiert)	45
8	2.VII. 1913	10,5	215	›	5,0 g desgl.	41

In der Tabelle I sind 8 Versuche zusammengestellt, aus denen die Einwirkung von n-Valeriansäure, Propionsäure, Ameisensäure und Milchsäure auf die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure hervorgeht. In den Versuchen 1 und 2 wurde die Acetessigsäurebildung aus je 2 g Essigsäure durch n-Valeriansäure völlig gehemmt: Acetonbildung 32 bzw. 19 mg, während in den früheren Durchströmungsversuchen die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure in 10 Versuchen zwischen 60 und 232 mg

schwankte. Ebenso wie die Valeriansäure verhielt sich die Propionsäure: Versuch 3 und 4: Acetessigsäurebildung je 28 mg.¹⁾

Hingegen vermochte Ameisensäure (Versuch 5 und 6: Acetonbildung 52 und 67 mg) den Umfang der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure nicht oder nicht deutlich zu beeinflussen. Eine unvollständige Hemmung scheint d-l-Milchsäure herbeizuführen (Versuch 7 und 8: Acetonbildung 45 und 41 mg).

Daß Ameisensäure an sich den Umfang der Acetessigsäurebildung nicht zu steigern vermag, geht aus Tabelle II, Versuch 9—11 hervor:

Tabelle II.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ver- suchs- Nr.	Datum 1913	Gewicht des Hundes in g	Ge- wicht der Leber in g	Zugesetzte Substanz	Gebildete Acetonmenge pro Liter Durch- blutungsblut	In 1600 ccm Durchblutungs- blut ist Ameisensäure enthalten zu zu Anfang Ende schwunden			Bemer- kungen
9	11. VI.	5,8	138	4,0 g Ameisen- säure mit NaOH neutralisiert	18 mg	—	—	—	
10	22. VII.	5,0	125	3,0 g desgl.	37 ,	2,93	2,75	0,18	
11	28. VII.	7,0	268	3,0 , ,	21 ,	2,96	2,69	0,27	Hund fieberte (41,5° C.)

¹⁾ In jüngster Zeit hat A. I. Ringer (Journal of Biological Chemistry, Bd. 12, S. 511, Bd. 13, S. 43 ff.) gezeigt, daß die nicht Acetessigsäure bildenden normalen Fettsäuren, d. h. also die mit ungerader C-Atomzahl, speziell n-Valerian- und Propionsäure beim Phloridzindibetes den Umfang der Zuckerbildung wesentlich zu steigern vermögen, wobei allem Anscheine nach die Propionsäure quantitativ in Zucker übergeht. Ringer, dem offenbar die früheren Versuche von Embden und Wirth über die Hemmung der Acetessigsäurebildung durch n-Valeriansäure unbekannt geblieben sind, nimmt an, daß die antiketogene Wirkung der Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl eben durch ihre Fähigkeit, in Zucker überzugehen, bedingt ist. Wir glauben, daß die letztere Anschauung kaum zu Recht besteht; denn n-Valeriansäure und ebenso auch Propionsäure dürften kaum imstande sein, in der künstlich durchbluteten Leber den Umfang der Zuckerbildung zu steigern, während sie unter eben diesen Versuchsbedingungen ihre antiketogene Wirkung voll entfalten. Ferner kommt in der künstlich durchbluteten Leber dem Traubenzucker eine Hemmungswirkung auf die Acetessigsäurebildung aus verschiedenen Substanzen nicht zu (vgl. Embden und Wirth, l. c.)

Die Acetessigsäurebildung bei Durchströmung mit 3—4 g Ameisensäure beträgt hier 18, 37 und 21 mg, hält sich also innerhalb der früher für Leerversuche ermittelten Grenzen (Versuch 9 und 11) oder geht nur unwesentlich über diese Grenze hinaus (Versuch 10). — Wie die Versuche 10 und 11 der Tabelle II lehren, verschwinden bei der Durchblutung von 3,0 g zugesetzter Ameisensäure nur die recht geringen Beträge von 0,18 und 0,27 g. Dieser schweren Angreifbarkeit der Ameisensäure in der durchbluteten Leber möchten wir es zuschreiben, daß sie auf die Bildung der Acetessigsäure nicht hemmend einwirken kann.

Ebenso wie dem Durchblutungsblute zugefügte Fettsäuren vermochte auch in der Leber abgelagertes Glykogen die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure vollkommen zu hemmen, wie aus sechs übereinstimmenden Versuchen der Tabelle III (Versuch 12—17: Acetonbildung pro Liter 21—30 mg) ersichtlich ist. Wir gelangten hier also unabhängig von Friedmann zu dem gleichen Ergebnis wie dieser (l. c.).

Tabelle III.

1	2	3	4	5	6	7
Ver- suchs- Nr.	Datum 1912	Ge- wicht des Hundes kg	Ge- wicht der Leber in g	Dem Durch- blutungsblute zugeetzte Menge Essigsäure in g	Gebildete Menge Ace- ton pro Liter Durch- blutungsblut in mg	Bemerkungen
12	25. VII.	10,7	395	2,2 als Na-Salz	23 (18)	Die eingeklammerten Zahlen ergeben die aus dem Ergebnis der Titration nach Redestillation aus alkalischem Medium berechneten Aceton- werte. Glykogenbestimmung in einem abgebandenen Leberlappen ergibt 3,7% Glykogen.
13	30. VII.	6,3	190	2,2 ,	30 (30)	
14	24. IX.	7,2	180	2,0 ,	25 (25)	
15	1. X.	6,0	305	2,0 ,	22 (22)	
16	15. X.	7,5	310	2,0 ,	21 (21)	
17	5. XI.	7,9	550	2,0 ,	23	

Die Essigsäure verhielt sich also bei der Leberdurchblutung ganz ebenso wie Isovaleriansäure, bei der ebenfalls die Acetessigsäurebildung, wie bereits Embden und Wirth¹⁾

¹⁾ Embden und Wirth, l. c., S. 7, Tab. II und S. 16, Tab. X.

gezeigt haben, durch n-Valeriansäure und durch einen hohen Glykogengehalt der Leber völlig oder nahezu völlig gehemmt wird. Mochizuki,¹⁾ der unter Friedmanns Leitung die Versuche von Embden und Wirth an der stark glykogenhaltigen Leber wiederholte, fand keine oder nur eine geringe Herabsetzung der Acetessigsäurebildung aus Isovaleriansäure, was durch abweichende Versuchsbedingungen (geringeren Glykogengehalt (?) und etwas längere Versuchszeit) verursacht sein mag.

Wenn die oben geäußerte Vorstellung, daß die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure ohne intermediäre Oxydationsprozesse erfolgt, richtig ist, so kann die von Embden und Wirth geäußerte Vorstellung, daß die Hemmung ausschließlich durch konkurrierende Oxydation auftritt, nicht zu Recht bestehen.

Wohl aber erscheint uns das Prinzip der gegenseitigen Verdrängung verschiedener Substanzen auch jetzt noch durchaus plausibel. Jedem oxydativen oder sonstigen intracellulären Angriff auf das Molekül einer bestimmten Substanz muß allem Anschein nach eine Bindung des Moleküls an bestimmte Molekularkomplexe der Zelle vorangehen. Wenn z. B. n-Valeriansäure die Acetessigsäurebildung aus Isovaleriansäure hemmt, so kommt diese Hemmung vielleicht dadurch zustande, daß die Molekularkomplexe, an die die Isovaleriansäure vor ihrem oxydativen Abbau zu Acetessigsäure gebunden werden muß, wenigstens zum Teil durch n-Valeriansäure gleichsam verstopft werden, in ganz ähnlicher Weise, wie das kürzlich für die Hemmungswirkung der in der isolierten Leber nicht direkt verbrennlichen Phenylbrenztraubensäure auf den Aminosäureabbau dargelegt wurde (Embden und Baldes).²⁾

In ganz analoger Weise dürfte auch das Ausbleiben der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure und Isovaleriansäure in der stark glykogenhaltigen Leber zu erklären sein: das intracellulär reichlich abgelagerte Glykogen sperrt, vielleicht ebenfalls unter Bindung an bestimmte Molekularkomplexe der Zelle, vielleicht auch auf mehr physikalischem Wege, diesen Sub-

¹⁾ Mochizuki, Biochem. Z., Bd. 55, S. 446, 1913.

²⁾ Embden und Baldes, Biochem. Z., Bd. 55, S. 301, 1913.

stanzen gleichsam den Weg zu ihren intracellulären Verbrennungsorten.

Trifft diese Vorstellung zu, so muß in einer abnorm glykogenhaltigen Leber, in der Essigsäure nicht in erkennbarem Grade als Acetessigsäurebildner dient, von zugesetzter Essigsäure weniger verschwinden, als in einer Hungerleber. Dies ist nun in der Tat der Fall, wie aus Tabelle IV hervorgeht.

Tabelle IV.

1	2	3	4	5	6	7	8
Ver- suchs- Nr.	Datum 1912	Gewicht des Hundes in kg	Gewicht der Leber in g	Acetonmenge pro Liter Durch- blutungsblut in mg	Zugesetzte Menge Essigsäure in g	Ver- brauchte Essig- säure in g	Bemer- kungen
Hungertiere.							
18	9. X.	5,6	190	60	2,0 g als Na-Salz	1,07	
19	23. X.	6,0	163	81	desgl.	1,14	
20	14. XI.	5,3	150	176	„	1,32	
21	30. V.	7,5	225	—	1,46 g als NH ₄ -Salz	1,32	} Schon als Versuch 1 und 2 der früheren Arbeit ver- öffentlicht.
22	6. VI.	7,0	260	—	3,88 g als NH ₄ -Salz	1,18	
Glykogentiere.							
23	24. IX.	7,2	180	25	2,0 g als Na-Salz	0,84	Siehe Versuch 14
24	1. X.	6,0	305	22	desgl.	0,64	desgl. 15
25	15. X.	7,5	310	21	„	0,65	„ 16
26	5. XI.	7,2	550	23	„	0,62	„ 17

In 5 Versuchen an der Hungerleber schwankte die während einer einstündigen Durchströmung mit Essigsäure aus dem Blute verschwundene Essigsäuremenge zwischen 1,07 und 1,32 g, wobei zu bemerken ist, daß in den Versuchen 18—20 die Menge der zugesetzten Essigsäure je 2 g betrug; in den bereits früher von A. Loeb veröffentlichten Versuchen 21 und 22 war die zugesetzte Essigsäuremenge, wie im einzelnen aus der Kolonne 6 der Tabelle IV hervorgeht, eine etwas andere. In

den Versuchen 18—20 war entsprechend unseren früheren Erfahrungen eine starke Steigerung der Acetonbildung vorhanden: 60—176 mg pro Liter. In den Glykogenversuchen (23—26) schwankte die Menge der verschwundenen Essigsäure zwischen 0,62 g in Versuch 26 und 0,84 g in Versuch 23. In dem letzteren Versuch bot die Leber äußerlich nicht das charakteristische Aussehen des abnorm glykogenhaltigen Organs: die Glykogenbestimmung in einem vor der Durchblutung abgetrennten Kontrollappen ergab 3,7% Glykogen, sehr viel weniger als früher bei der von uns angewandten Methodik der Glykogenmästung gelegentlich beobachtet wurde (vgl. Embden und Wirth l. c.). Die sämtlichen 4 Versuche an der abnorm glykogenhaltigen Leber lieferten eine Acetonmenge, die nicht über diejenige in Leerversuchen an der Leber nach 24 stündigem Hunger hinausgeht. (Diese Versuche sind schon in der Tabelle III, Versuch 14—17 aufgeführt.)

Fraglos wird also in der abnorm glykogenhaltigen Leber die Essigsäure weitaus schwächer angegriffen als in der glykogenarmen. Dies steht in bestem Einklang mit der Vorstellung, daß die antiketogene Wirkung des Glykogens in der durchbluteten Leber — und übrigens auch im Gesamtorganismus — auf der Verdrängung ketoplastischer Substanzen aus dem Stoffwechsel beruht. Würde die antiketogene Wirkung des Glykogens etwa ausschließlich dadurch verursacht, daß die Essigsäure durch das Glykogen chemisch gebunden würde, etwa unter Acetylierung von Glykogen oder seinen Abbauprodukten, eine Möglichkeit, auf die neuerdings Friedmann hinweist, so wäre das umgekehrte Verhalten, d. h. ein stärkeres Verschwinden der Essigsäure in der abnorm glykogenhaltigen Leber zu erwarten. Freilich war das Verschwinden der Essigsäure auch in den Versuchen an der stark glykogenhaltigen Leber noch sehr erheblich, trotzdem es in diesen Versuchen nicht zu einer Steigerung der Acetessigsäurebildung kam.

Es ist also immerhin nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der verschwundenen Essigsäure in den Glykogenversuchen und übrigens auch in denjenigen an der Hungerleber zu irgend welchen Acetylierungsvorgängen benutzt wurde. Hiergegen

spricht allerdings, daß es weder in den Glykogenversuchen noch in denen an der glykogenarmen Leber gelang, durch Hydrolyse des durchbluteten Organs mit verdünnter Schwefelsäure mehr Essigsäure zu gewinnen, als der Menge freier Essigsäure entsprach. Ungeklärt bleibt auch noch die Tatsache, daß eine geringere Essigsäuremenge, als in unseren Versuchen an der stark glykogenhaltigen Leber verschwand, an der Hungerleber bereits eine deutliche Steigerung der Acetessigsäurebildung hervorruft, wie Tabelle V, Versuch 27 und 28 zeigt, in denen bei einem Essigsäurezusatz von 0,5 g 82 bzw. 46 mg Aceton pro Liter gebildet wurden.

Tabelle V.

1	2	3	4	5	6	7	8
Ver- suchs- Nr.	Datum 1912	Ge- wicht des Hundes in kg	Ge- wicht der Leber in g	Zu- gesetzte Menge Essig- säure in g	Gebildete Menge Aceton pro Liter Durch- blutungsblut in mg	Ver- schwun- dene Essig- säure in g	Bemerkungen
27	4 XII.	5,2	140	0,5 g als Na-Salz	82	0,5	
28	27. XI.	7,0	200	desgl.	46	0,37	Versuchsdauer nur 53 Minuten wegen Schäumens.

Es erscheint uns notwendig, noch auf verschiedene Punkte hinzuweisen, in denen teils die Versuchsergebnisse, teils die theoretischen Schlußfolgerungen Friedmanns und seiner Mitarbeiter von den unsrigen abweichen.

Mochizuki¹⁾ gelangt zu dem Ergebnis, daß Glykolsäure den Umfang der Acetessigsäurebildung in der durchbluteten Leber nicht zu steigern vermag.

Von unseren 6 Versuchen (Tabelle VI) weisen 5 (Versuch 30—34) eine deutliche Steigerung der Acetessigsäurebildung auf, während einer (Versuch 29) einen hohen Normalwert liefert.

Hierbei ist freilich auffällig, daß gerade im letztgenannten Versuch ebenso wie in sämtlichen 5 Versuchen Mochizukis die Neutralisation

¹⁾ Mochizuki, Biochem. Zeitschrift, Bd. 55, S. 443, 1913.

Tabelle VI.

1	2	3	4	5	6	7
Ver- suchs- Nr.	Datum 1913	Ge- wicht des Hundes in kg	Ge- wicht der Leber in g	Zu- gesetzte Substanz in g	Gebildete Menge Aceton pro Liter Durch- blutungsblut in mg	Bemerkungen
29	17. VI.	7,0	186	5,0 g Glykolsäure mit NaOH neutralisiert	31	
30	8. VII.	6,1	210	4,0 g Glykolsäure mit NH ₃ neutralisiert	67	
31	9. VII.	6,0	182	desgl.	47	
32	14. VII.	8,0	160	›	85	
33	16. VII.	8,3	183	›	41	
34	17. VII.	4,2	96	›	53	Davon 34 mg aus Acetessigsäure. 500 Blut ergeben 81,5 mg Dibenzal- aceton. SP. (unkorr.) 110° C.

der Glykolsäure mit Natronlauge erfolgte, während in unseren 5 positiv ausgefallenen Versuchen Ammoniak als Neutralisationsmittel verwandt wurde. Eine Wirkung des Neutralisationsmittels auf den Umfang der Acetessigsäurebildung aus einer bestimmten Substanz haben wir allerdings bisher niemals beobachtet.

Insofern stimmen wir jedenfalls Mochizuki bei, als auch wir angesichts der Tatsache, daß die Acetessigsäurebildung aus Glykolsäure entschieden hinter der aus Essigsäure zurückbleibt, es für durchaus unwahrscheinlich halten möchten, daß Glykolsäure ein intermediäres Produkt bei der Umwandlung von Essigsäure in Acetessigsäure ist. Weit eher erscheint es uns möglich, daß der Weg von der Glykolsäure zu Acetessigsäure über die Essigsäure führt.

Mit Friedmann möchten wir glauben, daß unsere von ihm bestätigte Beobachtung, daß Essigsäure den Umfang der Acetessigsäurebildung in der überlebenden Leber erheblich steigert, von wesentlicher Bedeutung für die Erkenntnis der chemischen Vorgänge ist, die den physiologischen Abbau der Fettsäuren beherrschen, insofern, als beim Abbau mancher Substanzen intermediär gebildete Essigsäure zur Acetessigsäurebildung führen könnte.

Nach Friedmann müßten nun sämtliche normalen Fettsäuren, wenn sie bei ihrem physiologischen Abbau die um zwei C-Atome ärmeren Säuren lieferten, Essigsäure bilden. «Da nun Essigsäure die Größe der Acetessigsäurebildung in der überlebenden Leber beträchtlich erhöht, so wäre zu erwarten, daß sämtliche normalen Fettsäuren auch Acetessigsäure bilden» (Friedmann l. c., S. 442). Da dies nun, wie in früheren Versuchen dargetan wurde,¹⁾ nicht der Fall ist, sondern nur die normalen Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl sich als Acetessigsäurebildner erweisen, folgert Friedmann, daß «der paarige Abbau der normalen gesättigten Fettsäuren nicht unter Essigsäureabspaltung verläuft», und weiterhin, «daß die Annahme, daß die normalen gesättigten Fettsäuren über die β -Keton-säuren durch Säurespaltung zu den um zwei C-Atome ärmeren Fettsäuren abgebaut werden, nicht zu Recht besteht».

Dieser Schlußfolgerung Friedmanns können wir durchaus nicht beistimmen. Einmal braucht eine nach vorhergehender β -Oxydation einsetzende Spaltung zwischen α - und β -C-Atom keineswegs mit Notwendigkeit zur Abspaltung gerade eines Essigsäuremoleküls zu führen (vgl. Embden, Salomon und Schmidt.²⁾)

Aber auch, wenn das der Fall ist, was wir für durchaus möglich halten, gehen nach unserer Ansicht die Schlußfolgerungen Friedmanns viel zu weit. Friedmann berücksichtigt nämlich nicht, daß bei dem Abbau von unverzweigten Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl unter typischer β -Oxydation im Knoopschen Sinne stets Propionsäure auftreten muß, von der gerade durch die Versuche der vorliegenden Arbeit festgestellt ist, daß sie in Übereinstimmung mit n-Valeriansäure die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure hemmt. Welcher auch der hierbei in Betracht kommende Chemismus sein mag, jedenfalls ist durch das Auftreten von Propionsäure neben Essigsäure das Ausbleiben der Acetessigsäurebildung aus etwa beim Abbau von Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl auftretender Essigsäure ohne weiteres verständlich.

¹⁾ Embden und Marx, Hofmeisters Beiträge, Bd. 11, S. 318, 1908.

²⁾ Embden, Salomon und Schmidt, ebenda, Bd. 8, S. 145, 1906.

Wir glauben also, daß die Tatsache der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure in keiner Weise der Vorstellung der β -Oxydation widerspricht.¹⁾

Technik der Versuche.

Die Versuche wurden genau, wie in der vorigen Arbeit von A. Loeb (l. c.) beschrieben, in der im hiesigen Institut üblichen Weise angestellt.

Bemerkt sei, daß bei der Essigsäurebestimmung der Vakuumdampfdestillation nach Welde in einer Reihe von Versuchen eine Ätherextraktion im Lindschen Apparate nach Vakuumeinengung der entquecksilberten und neutralisierten Schenck-Filtrate und Phosphorsäurezusatz vorausgeschickt wurde. Wir überzeugten uns davon, daß man dadurch unter Zeitersparnis richtige Werte erhält.

Bei den Zusatzversuchen wurden stets Kahlbaumsche Präparate verwendet. Die d-l-Milchsäure wurde durch mehrstündiges Kochen der wässerigen Lösung am Rückflußkühler von Anhydrid befreit.

Zur Ameisensäurebestimmung wurden 100 ccm Blut mit der gleichen Menge destillierten Wassers versetzt, 150 g Ammonsulfat zugegeben, die Mischung eine halbe Stunde auf der Maschine geschüttelt und mit gesättigter Ammonsulfatlösung quantitativ in einen Meßzylinder unter Auffüllung bis zur Marke 350 ccm übergespült. In 100 ccm des klaren Filtrats wurde dann die Ameisensäure nach der von Dakin, Janney und Wakeman²⁾ für den Harn angegebenen Methode, die Herr Janney uns vorzuführen die Liebenswürdigkeit hatte, bestimmt.

¹⁾ Gänzlich unberechtigt erscheint es, wenn Neuberg (Die Gärungsvorgänge und der Zuckerumsatz der Zelle, Jena, 1913, Seite 18) die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure als eine indirekte Beeinflussung der Acetessigsäurebildung bezeichnet. Wenn, wie früher ausgeführt, die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure eine Umkehrung der Säurespaltung von Acetessigsäure darstellt, so ist die Acetessigsäurebildung ebensowenig ein indirekter Vorgang, wie etwa die Traubenzuckerbildung aus Milchsäure oder Dioxyaceton oder die Bildung von d-Sorbose aus d-l-Glycerinaldehyd.

²⁾ Dakin, Janney und Wakeman, Journal of Biological Chemistry, Bd. 14, S. 341, 1913.

Ergebnisse:

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind folgende:

1. Die anscheinend nicht auf oxydativem Wege erfolgende Acetessigsäurebildung aus Essigsäure wird durch n-Valeriansäure und Propionsäure völlig gehemmt.

Ameisensäure ist ohne Einfluß auf den Umfang der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure und wird in der isolierten Leber im Gegensatz zu Essigsäure nur wenig angegriffen.

Der Einfluß der d-l-Milchsäure auf den Umfang der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure ist zum mindesten weniger ausgesprochen, als derjenige der n-Valerian- und Propionsäure.

2. In der stark glykogenhaltigen Leber wird in Übereinstimmung mit der früher von Embden und Wirth für andere Acetessigsäurebildner festgestellten Tatsache und mit soeben veröffentlichten Versuchen von Friedmann die Acetessigsäurebildung aus Essigsäure gehemmt.

Bei der Durchblutung der abnorm glykogenhaltigen Leber verschwindet weit weniger Essigsäure als bei Durchströmung der Hungerleber.

3. Glykolsäure vermochte in unseren Versuchen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mochizuki den Umfang der Acetessigsäurebildung in der durchbluteten Leber zu steigern, wenn auch schwächer als Essigsäure.
