

Über die Acetessigsäurebildung aus Glykolsäure in der Leber.

Von

Adam Loeb.

(Aus dem städtischen chemisch-physiologischen Institut der Universität Frankfurt.)

(Der Redaktion zugegangen am 30. Oktober 1914.)

Vor kurzem haben in unabhängig voneinander ausgeführten Untersuchungen Mochizuki¹⁾ (unter Leitung von E. Friedmann) sowie G. Embden und A. Loeb²⁾ die Einwirkung der Glykolsäure auf den Umfang der Acetessigsäurebildung in der Leber untersucht.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete in beiden Arbeiten der Befund A. Loeb's,³⁾ daß Essigsäure in der Leber ein Acetessigsäurebildner von erheblicher Stärke ist, und der Wunsch, über den Chemismus der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure etwas näheres zu erfahren. Mochizuki konnte nun eine Beeinflussung der Acetessigsäurebildung durch Glykolsäure nicht beobachten, während Embden und Loeb in vier von sechs Versuchen eine sehr deutliche Vermehrung der Acetessigsäurebildung fanden; in einem weiteren Versuch wurden 41 mg Aceton pro Liter gebildet, ein Wert, der nach den überaus zahlreichen Erfahrungen Embdens und seiner Mitarbeiter merklich über die jemals in Leerversuchen beobachteten Maximalzahlen hinausgeht. Nur einer von den 6 Versuchen zeigte keine vermehrte Acetessigsäurebildung (31 mg Aceton). Auch Embden und Loeb heben übrigens hervor, daß die Acetessigsäurebildung aus Glykolsäure entschieden geringer ist, als aus Essigsäure, und halten es deshalb für höchst unwahrscheinlich, daß die Glykolsäure ein intermediäres Produkt bei der Umwandlung von Essigsäure in Acetessigsäure ist.

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

²⁾ G. Embden und A. Loeb, Diese Zeitschr., Bd. 88, S. 254, 1913.

³⁾ Loeb, Biochem. Zeitschr., Bd. 46, S. 118, 1912.

Die Angaben Mochizukis über das Ausbleiben der vermehrten Acetessigsäurebildung nach Glykolsäure-Zusatz sind im Laboratorium Friedmanns nochmals einer Nachprüfung durch Honjio¹⁾ unterzogen worden, der zu den gleichen Ergebnissen wie Mochizuki gelangte.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist es, die Ursache der abweichenden Resultate von Mochizuki und Honjio einerseits, von Embden und Loeb andererseits aufzuklären.

Ein wesentlicher Unterschied in der Versuchsanordnung der beiden Arbeiten aus dem Friedmannschen Laboratorium und der von Embden und Loeb ausgeführten Untersuchungen besteht darin, daß Mochizuki und Honjio ihre Durchblutungsversuche unter Zusatz von je 2,0 g Glykolsäure anstellten, während Embden und Loeb in den 5 positiven Versuchen 4,0 g Glykolsäure verwendeten.²⁾ Es ergab sich nun in neuen von mir in gleicher Versuchsanordnung wie früher angestellten Versuchen ohne weiteres, daß die Verschiedenheit der Versuchsergebnisse tatsächlich durch die verschiedene Größe des Glykolsäurezusatzes bedingt sein kann (siehe nebenstehende Tabelle).

In der Tabelle I sind 7 Versuche mit Glykolsäurezusatz zusammengestellt. In den 5 ersten Versuchen kamen je 2,0 g, in den beiden letzten je 4,0 g Glykolsäure, mit Ammoniak neutralisiert, zur Anwendung. Übereinstimmend mit den früheren Versuchen von Embden und Loeb zeigen die mit 4,0 g Glykolsäure angestellten Versuche 6 und 7 eine ganz erhebliche Vermehrung der Acetessigsäurebildung (53 und 106 mg Aceton pro Liter Durchblutungsblut), während von den 5 ersten mit je 2,0 g vorgenommenen Versuchen nur Versuch 1 (Acetonbildung 90 mg) eine fraglose Steigerung der Acetessigsäurebildung aufweist. Die 4 übrigen Versuche zeigen sämtlich entweder hohe Normalwerte oder solche, die nur unwesentlich über die früher in Leerversuchen beobachteten Maximalzahlen hinausgehen. Es muß hierbei allerdings hervorgehoben werden,

¹⁾ Honjio, Biochem. Zeitschr., Bd. 61, S. 286, 1914.

²⁾ In dem einen negativen Versuch von Embden und Loeb kamen 5,0 g Glykolsäure zur Anwendung.

Tabelle I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsnummern	Datum	Gewicht des Hundes	Gewicht der Leber	Menge der zugesetzten Glykolsäure	Strömungsgeschwindigkeit in ccm pro 1'	Druck in mm Hg	Aceton in mg pro Liter Durchblutungsblut	Bemerkungen
1	19. V. 14	7.7	184	2,0 in 34 ccm Wasser	360—480	30—54	90	
2	26. V. 14	7.7	200	2,0 in 30 ccm Wasser	300—320	105—135	31	Die Durchblutung kam erst 15' nach dem Tode des Tieres in Gang.
3	5. VI. 14	9,4	226	,	450—530	25—39	28	
4	9. VI. 14	8,9	220	,	580—600	37—42	37	
5	17. VI. 14	7.2	174	2,0 in 50 ccm Wasser	400—540	57—92	36	
6	11. VI. 14	10,0	245	4,0 in 75 ccm Wasser	430—740	24—35	53	
7	15. VI. 14	8.0	247	,	400—640	35—40	106	Versuchsdauer nur 56'

daß in Versuch 2, in dem die Durchblutung erst 15 Minuten nach dem Tode des Tieres in Gang kam, während gewöhnlich dieser Zeitraum nur 4—5 Minuten beträgt, von vornherein ungünstige Bedingungen für die Acetessigsäurebildung bestanden.

Wenn nach den Ergebnissen der vorstehenden Versuche der Unterschied in den Resultaten von Mochizuki und Honjio und von Embden und Loeb als im wesentlichen aufgeklärt angesehen werden darf, so möchte ich doch auf einige weitere Verschiedenheiten in der Technik hinweisen, die möglicherweise nicht ohne Einwirkung auf die Acetessigsäurebildung waren. Honjio gibt an, wie oft die verwendete Blutmenge während der mitgeteilten Versuchszeit die Leber passierte. Daraus läßt sich die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit pro Minute berechnen, was in der folgenden Tabelle II geschehen ist.

Tabelle II.

1	2	3	4	5	6
Versuchsnummern	Lebergewicht in g	Versuchsdauer in Minuten	Strömungsgeschwindigkeit pro 1' in ccm (abgerundet)	Temperatur des Blutes	Acetonwerte in mg pro Liter Durchblutungsblut
1	213	72'	230	35—36°	40
2	165	76'	200	37°	45
3	148	80'	100	35—37°	17
4	243	76'	355	35—37°	34
5	207	75'	240	36—40°	36
6	80	78'	135	36—38°	28

Wie man sieht, schwankt diese durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit in den Versuchen Honjios zwischen etwa 100 ccm pro Minute (Versuch 3, bei einem Lebergewicht von 148 g) und etwa 360 ccm (Versuch 4, bei einem Lebergewicht von 243 g). Ein Vergleich mit Spalte 6 der Tabelle I ergibt, daß in meinen Versuchen die Strömungsgeschwindigkeit

wesentlich größer war. Hier sind die beobachteten Minimal- und Maximalzahlen für die Strömungsgeschwindigkeiten in unseren Versuchen angegeben; hierbei sei bemerkt, daß die Durchschnittswerte den Maximalzahlen näher als den Minimalzahlen liegen dürften, da im Falle eines Heruntergehens der Strömungsgeschwindigkeit durch entsprechende Druckregulierung oder vermehrte Pumpenleistung die Geschwindigkeiten wieder auf den Maximalwert gebracht wurden. Mit Ausnahme des schlecht verlaufenen Versuchs 2 beträgt die maximale Durchströmungsgeschwindigkeit 2 ccm oder mehr als 2 ccm pro Gramm Leber und Minute, und auch die Minimalgeschwindigkeit bleibt in den meisten Versuchen nicht wesentlich hinter dem Wert von 2 ccm zurück, während in den Versuchen von Honjio diese Strömungsgeschwindigkeit nirgends erreicht wird.

Ferner weichen auch die Temperaturen des Durchblutungsblutes in den Versuchen Honjios von der im hiesigen Institut üblichen Versuchstemperatur von $40,0^{\circ}$ ab; sie schwanken in den verschiedenen Versuchen zwischen 35 und 40° und sind auch innerhalb der einzelnen Versuche um mehrere Grade verschieden. Bei der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung kommt es im allgemeinen nur zu Temperaturschwankungen von wenigen Zehntel-Graden um die Temperatur von 40° , und auch diese Abweichungen sind längstens nach 1—2 Minuten beseitigt.

Nach einer größeren Reihe in der letzten Zeit von mir angestellter Atmungsversuche an der künstlich durchströmten Leber muß ich annehmen, daß es bei wesentlich geringerer Strömungsgeschwindigkeit als den von mir verwendeten, wenigstens bei der Versuchstemperatur von 40° , unter Umständen schon zu einem gewissen O_2 -Mangel kommen kann.

Daß Glykolsäure in einer Menge von 2,0 g die Acetessigsäurebildung der Leber nicht steigert, wohl aber fast regelmäßig bei der Verwendung von 4,0 g, spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dagegen, daß bei der Acetessigsäurebildung aus Essigsäure Glykolsäure intermediär gebildet wird, da bereits 0,5 g Essigsäure die Acetessigsäurebildung deutlich zu steigern vermag.

Voraussichtlich ist die Acetessigsäurebildung aus Glykolsäure nur eine Nebenreaktion,¹⁾ oder Glykolsäure wird in der isolierten Leber überhaupt nur schwer angegriffen. Hierüber müßten Versuche über das Verschwinden dieser Säure während der Durchströmung Aufschluß geben.

Auf Grund des relativ geringen Acetessigsäurebildungsvermögens der Glykolsäure etwa eine indirekte Einwirkung dieser Substanz auf die Acetessigsäurebildung in der Leber anzunehmen, dafür liegt meines Erachtens kein Grund vor. — Wir kennen viele Substanzen, die bereits, in sehr geringer Menge dem Durchblutungsblut zugesetzt, Acetessigsäure bilden, während von anderen etwas größere Mengen nötig sind. Es sei hier nur daran erinnert, daß z. B. natürliches l-Leucin nach den Versuchen Embdens²⁾ in Mengen von 2,0 g den Umfang der Acetessigsäurebildung in der Leber noch nicht deutlich beeinflußt, während die gleiche oder auch etwas geringere Menge d-l- oder d-Leucin eine deutliche Steigerung der Acetessigsäurebildung hervorruft. Größere Mengen von l-Leucin unterscheiden sich in ihrer Einwirkung auf die Acetessigsäurebildung nicht von den optischen Isomeren.

¹⁾ Das ist von vornherein sehr wahrscheinlich, wenn unsere Annahme richtig ist, daß die Acetessigsäurebildung aus Glykolsäure auf einem teilweise reduktiven Wege (vielleicht über Essigsäure) erfolgt.

²⁾ Hofmeisters Beiträge, Bd. 11, S. 348, 1908.