

## 21. Fettstoffwechsel-Untersuchungen mit Deuterium als Indikator. III. Lipidsynthese bei Inanition

von Karl Bernhard und Heidi Steinhäuser.

(24. XII. 43.)

Bekanntlich werden im Hunger<sup>1)</sup> nach raschem Verbrauch der Glykogenvorräte die Fettdépôts und das Körper-Eiweiss vermehrt angegriffen. Die reichliche Verbrennung ketogener Verbindungen führt bald zur Ausscheidung von Aceton im Harn. Man weiss indessen z. B. aus Tierversuchen, dass auch nach Hungertod der Körper ausser im Gehirn, Herz usw. noch geringe Fettmengen aufweist. Ein bestimmtes Minimum an Lipiden ist offenbar zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen notwendig.

Die Fettbestände des normalen Organismus unterliegen — was vor allem mit Hilfe der Isotopen-Technik gezeigt wurde — einem kontinuierlichen, rasch verlaufenden Auf- und Abbau. Es ergibt sich die Frage, ob auch unter den Bedingungen der Inanition eine Fett-Neubildung stattfindet, oder aber die nach Hunger anzutreffenden geringen Lipidmengen ihre Gegenwart lediglich weitgehenden Einsparungen verdanken, also restliche Fettvorräte darstellen. Da der Tierkörper aus Nahrungseiweiss Fett zu bilden vermag, könnte auch das eigene Eiweiss eine solche Umwandlung erfahren.

Frühere Arbeiten<sup>2)</sup> über Fettsynthesen in vivo mit Deuterium als Indikator, wobei die Fettneubildung durch den Gehalt der Fettsäuren an stabil gebundenem schweren Wasserstoff bewiesen wurde, legten die Möglichkeit einer Klärung dieser Frage nahe.

Normal gefütterten Ratten wurde zur Indizierung der Körperfüssigkeit schweres Wasser injiziert und während der Versuchsdauer auch als Trinkwasser verabreicht. Nach sechstägigem Hunger töteten wir die Tiere, welche 21–37 % ihres Gewichtes einbüssen, und isolierten aus der Leber, dem Magen-Darm-Traktus und dem nach Abtrennung dieser Organe verbleibenden Cadaver, die Fettsäuren. Von letzteren wurde der Gehalt an schwerem Wasserstoff bestimmt. In der folgenden Tabelle sind die gefundenen Werte in Beziehung zur Deuterium-Konzentration des Körperwassers dargestellt und die ermittelten Gesamt-Fettsäuregehalte angegeben.

<sup>1)</sup> T. Brugsch, Der Stoffwechsel bei Hunger und Unterernährung, Handb. Biochem. (Oppenheimer) 7, 1 (1927); E. Grafe, Der Stoffwechsel im Hunger, Handb. Physiol. (Béthe u. a.) 5, 213 (1928).

<sup>2)</sup> K. Bernhard und R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 133, 713 (1940); K. Bernhard und F. Bullet, Helv. 26, 1185 (1943) etc.

Tabelle I.

Ver- such- Nr.	Gesamt- Fettsäure- Gehalt der Tiere in %	D-Werte*) der Fettsäuren aus			
		Leber	Darm	Dépôts (Cadaver)	
				gesamt	gesättigte
1	0,6	26	28	17	27
2	0,9	26	29	20	39
3	1,1	11	13	8	12
4	1,4	9	11	5	10
5	2,5	10	9	7	9
6	2,6	5	—	4	6

$$*) \frac{\text{Atom}\% \text{ D der Fettsäuren}}{\text{Atom}\% \text{ D des Körperwassers}} \times 100$$

Die Fettsäuren aus Leber und Darm, den für die Fettsynthese wichtigsten Organen, sind in allen Versuchen D-haltig. Dasselbe gilt für die Fettsäuren aus den Cadavern, die in gesättigte und ungesättigte Säuren getrennt wurden, was bei den Organfettsäuren infolge Materialmangel unterbleiben musste.

Die Ergebnisse lassen deutlich erkennen, dass auch im Hunger (bei völligem Nahrungsentzug) in geringem Masse Fett entsteht. Diese Synthese nimmt zu, sobald der Organismus an Fett stark verarmt ist. Die höchsten D-Werte finden sich bei den Versuchen 1 und 2, in welchen der Gesamt-Fettsäuregehalt der Tiere bereits weniger als 1% beträgt<sup>1)</sup>. Die Ratten der Versuche 5 und 6, die noch höhere Fettbestände besassen, waren auf eine Neubildung offenbar weniger angewiesen, was aus den durchwegs geringeren D-Werten deutlich hervorgeht. Im Vergleich zu den Befunden bei reichlicher Kohlenhydrat-Fütterung der Tiere sind natürlich ausgeprägte Unterschiede vorhanden.

Das Unverseifbare aus den Cadavern wies gleichfalls Deuterium auf (vgl. Tabelle VI). Auch bei Inanition findet daher Sterin-Neubildung statt. Nach *Rittenberg*<sup>2)</sup> und *Schoenheimer* erfolgt die Regeneration des Cholesterins im Tierorganismus (Maus) bei Kohlenhydratfütterung mit einer Halbwertszeit von 15–25 Tagen, also langsamer als die Umsetzung der Fettsäuren.

### Experimentelles.

Die Versuchstiere — ausgewachsene, männliche, weisse Ratten und jüngere von mittlerem Körpergewicht — erhielten kein Futter, sondern nur 5 Atom % D enthaltendes Wasser. Sie wurden nach 6 Tagen mit Äther getötet. Die Sektion ergab Organe von frischer, fleischiger Farbe ohne erkennbares Fett, völliges Fehlen des Unterhautfettgewebes, sonst aber nichts Auffälliges. Über Gewichte und Gewichtsverluste der Tiere orientiert die folgende Tabelle:

<sup>1)</sup> Gesamt-Fettsäuregehalte Kohlenhydrat-reicher gefütterter Tiere 5–10%.

<sup>2)</sup> *D. Rittenberg und R. Schoenheimer, J. Biol. Chem.* **121**, 235 (1937).

Tabelle II.

Versuch-Nr.	Gewicht(g) der Ratten		Gewichts-Verlust	
	vor Versuch	nach Versuch	g	%
1	255	195	60	23
2	172	112	60	35
3	218	180	38	21
4	169	106	63	37
5	160	118	42	26
6	302	230	72	24

Die Aufarbeitungen, d. h. die Isolierung der Fettsäuren erfolgte wie bei früheren Versuchen. Die aus Cadaver und Darm erhaltenen Fettsäuremengen sind umstehend ersichtlich:

Tabelle III.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
g Fettsäuren aus:						
Cadaver . . . . .	0,988	0,811	1,414	1,295	2,394	5,534
Darm . . . . .	0,097	0,106	0,112	0,130	0,446	—

Für die Lebern betragen die Gewichte 4,3—8,2 g, die Fettsäuregehalte 1,2—2,7%. Letztere sind damit jedenfalls für die Versuche 1, 3 und 4 als niedrig zu bezeichnen.

Tabelle IV.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Leber-Gewicht g . .	7,0	4,3	6,7	4,7	4,3	8,2
Leber-Fettsäuren mg	83	86	104	82	96	220
% Fettsäuren . . .	1,2	2,0	1,6	1,8	2,3	2,7

Die Bestimmungen des schweren Wasserstoffes wurden wie üblich ausgeführt. Bei kleinen Proben (unter 200 mg) haben wir zur Beschaffung von genügend Wasser eine bekannte Menge eines Fettsäuregemisches aus normalem Rattenfett mitverbrannt. Tabelle V enthält die gefundenen D-Werte, ferner die Konzentrationen der Körperflüssigkeiten an Deuterium.

Tabelle V.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Atom % D von Körperwasser . . . .	2,04	0,69	2,16	1,55	3,29	1,30
Cadaver- { gesamt .	0,35	0,14	0,18	0,08	0,24	0,05
Fettsäuren { gesättigte	0,55	0,26	0,26	0,15	0,31	0,08
Leber-Fettsäuren . .	0,54	0,18	0,23	0,14	0,40	0,06
Darm-Fettsäuren . .	0,56	0,20	0,29	0,17	0,31	—

Das Unverseifbare wurde nur aus dem Cadaver, nicht aus den Organen isoliert. Die Schmelzpunkte betrugen 119—126°, in einem Falle nach Umkristallisieren aus Alkohol 138°. Zur Messung des D-Gehaltes vereinigten wir wegen Materialmangel die Proben von Versuch 1 und 3 und von Versuch 2 und 4. Zudem waren noch Beimischungen von Cholesterin notwendig. Die Ergebnisse enthält die Tabelle VI.

Tabelle VI.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Unverseifbares						
Gewicht mg . . .	94	51	83	90	127	131
Atom% D . . . .	0,27	—	0,27	0,32	—	0,31
D-Werte*) . . . .	13	—	13	21	19	24

$$*) \frac{\text{Atom \% D des Unverseifbaren}}{\text{Atom \% D des Körperwassers}} \times 100$$

#### Zusammenfassung.

Mit Deuterium als Indikator wurde gezeigt, dass Ratten auch bei fortgesetztem völligen Nahrungsentzug in geringem Umfang Fett synthetisieren.

Diese Fettbildung setzt stärker ein, wenn durch Inanition die Fettbestände des Körpers stark reduziert sind und bereits weniger als 1 % betragen.

Das Unverseifbare aus dem Cadaverfett erwies sich gleichfalls als D-haltig; es werden daher im Hunger auch Sterine neugebildet.

Diese Arbeit wurde mit Mitteln der Stiftung „Jubiläumsspende für die Universität Zürich“ ausgeführt, welche bestens verdankt werden.

Zürich, Physiologisch-chemisches Institut  
der Universität.