

Zusammenfassung.

1. Es wurde die katalytische Reduktion der Diäthylester der aliphatischen Dicarbonsäuren mit 2 bis 13 C-Atomen untersucht. Die Ester wurden vorwiegend zu den entsprechenden Glykolen reduziert. Die Verbindungen mit 4 und 5 C-Atomen gingen zum Teil in cyclische Verbindungen über.

2. Es wurde die katalytische Reduktion der freien aliphatischen Dicarbonsäuren mit 4 bis 21 C-Atomen untersucht. Bei Verwendung von Kupfer-Chrom-Barium-Oxyd als Katalysator wurden die Säuren mit mehr als 13 C-Atomen vorwiegend zu den entsprechenden Glykolen reduziert. Bei Verwendung von Kupfer-Oxyd als Katalysator gelang es, diesen Reaktionsverlauf auch bei Säuren mit 7 bis 13-C-Atomen zu erzielen. Es wurde ferner gefunden, dass die Bildung von Glykolen als Reaktionsprodukte durch Anwendung von Dioxan als Lösungsmittel begünstigt werden kann.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

113. Über den ^{14}C -Acetat-Einbau in die Fettsäuren von Schnitten durch Cholinmangel bedingter Fettlebern

von Karl Bernhard, Margarete Ulbrecht und Heribert Wagner.

(27. IV. 55.)

Kürzliche Untersuchungen über die Fettsäuresynthese in der Leber cholinfrei ernährter Ratten unter Verwendung von ^{14}C -Acetat ergaben keine nennenswerten Unterschiede gegenüber den Kontrollen¹⁾. In der verfetteten Leber verlaufen die Fettsäurebildungen vornehmlich im gleichen Ausmaße wie in Organen mit normalem Fettgehalt, vorausgesetzt dass nicht bereits durch den Cholinmangel bedingte histologisch nachweisbare Leberschädigungen vorliegen.

Bei diesen Versuchen gelangte die Gesamtleber vier Stunden nach erfolgter Acetat-Verabreichung an die Tiere zur Untersuchung. Es schien angezeigt, auch Leberschnitte zu prüfen, um festzustellen, ob nach Acetatzugabe zu solchen von gesunden oder verfetteten Organen Acetatoxydation und Fettsäure-Aktivität gleichfalls analog ausfallen.

Die Ergebnisse zweier solcher Versuche unter Verwendung gleichaltriger Tiere ähnlichen Gewichtes, die einerseits mit cholinhaltigem und anderseits mit cholinfreiem fettarmem Futter während 18 Tagen ernährt wurden, sind aus den Tab. 1 und 2 ersichtlich.

¹⁾ K. Bernhard, G. Ulbrecht, M. Ulbrecht & H. Wagner, Helv. 37, 1439 (1954).

Tabelle 1.

Acetatoxydation und Fettsäuresynthese in Leberschnitten von während 18 Tagen cholinfrei ernährten Ratten.

Tier Nr.	Leber		Aktivitäten		
	% Fett- säuren	% N	Leber- Fett- säuren ¹⁾	Leber- Sterine	Aus- atmungs- CO ₂ ²⁾
a) Kontrollen (Cholin-Tiere)					
1	2,64	3,03	30100	174	14400
2	2,53	2,98	42600	86	10500
3	2,48	2,70	25400	125	16700
4	3,25	3,01	21500	74	13300
5	2,93	3,45	16500	264	13700
Mittel	2,77	3,05	27200	145	13700
b) Fettleber-Tiere					
6	6,02	2,77	4000	185	19850
7	13,6	2,35	2820	290	20200
8	13,3	2,25	9350	140	17400
9	15,1	2,65	9800	96	20200
10	13,4	2,83	13900	69	23200
Mittel	12,3	2,57	7970	161	20200

Tabelle 2.

Acetatoxydation und Fettsäuresynthese in Leberschnitten von während 18 Tagen cholinfrei ernährten Ratten.

Tier Nr.	Leber		Aktivitäten		
	% Fett- säuren	% N	Leber- Fett- säuren	Leber- Sterine	Aus- atmungs- CO ₂
a) Kontrollen (Cholin-Tiere)					
11	2,45	2,54	20200	150	8850
12	3,49	2,71	–	94	11500
13	3,91	2,78	23600	276	12500
14	3,22	2,74	36900	395	10800
15	2,84	2,52	18200	112	14000
Mittel	3,18	2,67	24700	205	11500
b) Fettleber-Tiere					
16	17,2	2,30	15200	77	17600
17	8,1	2,20	9040	160	17700
18	11,8	2,36	4700	35	12900
19	10,3	2,12	7600	67	14200
20	16,3	2,64	–	71	14000
Mittel	12,5	2,32	9150	82	15300

¹⁾ Spez. Aktivität des BaCO₃ (Fettsäuren) · 12,5 · mg Fettsäuren/mg N (Leber).

²⁾ Spez. Aktivität des BaCO₃ (Atmungskohlensäure) · mg BaCO₃/mg N (Leber).

Die Aktivität der Fettsäuren aus den verfetteten Lebern ist in signifikanter Weise geringer als bei den Cholin-Tieren. Hinsichtlich der Exspirations-Kohlensäure ergaben sich indessen nur beim ersten Versuch gesicherte Unterschiede, bei den Fettleber-Schnitten wurden höhere Aktivitäten als bei den Normalleber-Schnitten gefunden. Dem verminderen Einbau von Acetat entsprach eine gesteigerte Veratmung desselben. Die Aktivitäten des Leber-Cholesterins waren nicht verschieden.

Tabelle 3.

Acetatoxydation und Fettsäuresynthese in Leberschnitten von während 6 Tagen cholinfrei ernährten Ratten.

Tier Nr.	Leber		Aktivitäten		
	o/ Fett- säuren	o/ N	Leber- Fett- säuren	Leber- Sterine	Aus- atmungs- CO ₂
a) Kontrollen (Cholin-Tiere)					
21	3,25	2,76	32200	682	47800
22	3,31	3,15	49000	390	31300
23	2,51	2,75	42600	1050	21400
24	2,48	2,81	35900	300	31400
Mittel	2,89	2,87	39900	607	33000
b) Fettleber-Tiere					
25	2,96	3,14	42000	319	24600
26	3,21	2,74	35000	1210	39100
27	—	2,87	—	695	41000
28	3,15	2,83	63800	261	35000
29	3,28	3,04	46100	396	21500
30	3,73	3,18	67000	124	25100
31	5,90	3,11	46000	124	28100
32	5,12	3,54	19500	492	26100
Mittel	3,91	3,06	45600	440	30100

Wir haben festzustellen versucht, ob bereits auch nach kürzerer cholinfreier Ernährung, also in den Anfangsstadien der Entstehung einer Fettleber, Verschiedenheiten im Verhalten solcher und normaler Organe bestünden. Bei einem 6 Tage dauernden Versuch enthielten die Lebern der Cholinmangel-Tiere im Mittel 3,91% Fettsäuren gegenüber 2,87% bei den Kontrollen. Gesicherte Unterschiede bezüglich der Fettsäure- oder Exspirationskohlensäure-Aktivitäten bestanden aber nicht (Tab. 3). Wurde die cholinfreie Ernährung während 9 Tagen durchgeführt, so fanden wir 5,86% Fettsäuren gegenüber 2,34% bei den Kontrollen (Tab. 4). Die Aktivitäten der Leberfettsäuren betrugen im Mittel 35 600, diejenigen der Exspirationskohlensäure 64 600 gegenüber Werten von 62 500 bzw. 49 200 bei den Kon-

trollen. Die Schwankungen sind indessen gross und die Unterschiede aus diesem Grunde nicht mehr signifikant.

Bei all diesen Versuchen gelangten stets Leberproben zur histologischen Prüfung, welche ausser dem typischen Bilde beginnender oder fortgeschritten der Verfettung keine weiteren Schäden erkennen liessen.

Tabelle 4.

Acetatoxydation und Fettsäuresynthese in Leberschnitten von während 9 Tagen cholinfrei ernährten Ratten.

Tier Nr.	Leber		Aktivitäten		
	% Fett- säuren	% N	Leber- Fett- säuren	Leber- Sterine	Aus- atmungs- CO_2
a) Kontrollen (Cholin-Tiere)					
33	2,88	2,86	54000	243	47600
34	1,99	2,85	51500	924	50100
35	1,79	2,61	59000	279	51000
36	2,34	2,63	48100	196	51900
37	2,69	2,49	102000	–	45500
Mittel	2,34	2,69	62500	386	49200
b) Fettleber-Tiere					
38	5,53	2,65	71500	615	45700
39	6,09	2,40	35100	430	46400
40	6,20	2,44	23100	742	74300
41	5,00	2,35	58300	410	54800
42	4,58	2,26	17900	1210	73000
43	4,00	2,33	31200	243	99900
44	4,31	2,27	63000	1740	75000
45	11,20	2,41	12700	1700	47700
Mittel	5,86	2,39	35600	886	64600

Währenddem nach kurzfristigem Cholinmangel und kaum vorhandener oder geringfügiger Leberverfettung Acetatoxydation und Acetateinbau in die Fettsäuren dieses Organes gegenüber Befunden an Kontrollen nicht signifikant verschieden waren, traten bei bestehender Fettleber als Ergebnis einer 18-tägigen cholinfreien Fütterung deutliche Unterschiede zutage. Acetateinbau bzw. Fettsäuresynthese waren in solchen Schnitten gegenüber dem diesbezüglichen Verhalten der Kontrollen vermindert. Es kann sich dabei nicht um die Auswirkung einer herabgesetzten Acetatpermeabilität der Fettleberschnitte handeln, da ja hinsichtlich der Cholesterin-Aktivitäten keine signifikanten Unterschiede vorliegen. Im Gegensatz zu den analogen Untersuchungen am Gesamttier, wo gesicherte Unterschiede zwischen den synthetischen Leistungen der verfetteten und der

normalen Leber in bezug auf Fettsäureneubildung und auch Acetat-oxydation nicht beobachtet werden konnten, erwiesen sich die Leberschnitte verfetteter Organe in geringerem Masse zur Fettsynthese befähigt als solche normaler Organe.

Es wird nicht angängig sein, die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens nur auf einen einzigen Nenner zu bringen. *Frunder & Friedel*¹⁾ fanden z. B. die Sauerstoffaufnahme verfetteter Leberschnitte stark herabgesetzt, ferner soll die Lipogenese in der Leber von Insulin abhängig sein²⁾.

Die mitgeteilten Ergebnisse zeigen deutlich, wie sehr die quantitative Auswertung an Organ-Schnitten erhobener Befunde mit Vorbehalten behaftet bleibt und Versuche *in vitro* gegenüber solchen *in vivo* zu anderen Resultaten führen können.

Experimentelles.

Wir haben stets gleichaltrige Tiere von sehr ähnlichem Gewichte einerseits mit cholinhaltigem, anderseits mit cholinfreiem Futter ernährt³⁾ und nach 6, 9 und 18 Tagen getötet. Von der rasch herausgenommenen Leber verwendeten wir einen Teil zur Herstellung von Schnitten, den Rest zur Bestimmung des Gesamtstickstoffs und zur histologischen Prüfung.

Die Leberschnitte bebrüteten wir 2 Std. in einer Pufferlösung nach Zugabe von Acetat-1-¹⁴C und isolierten nach Verseifung möglichst quantitativ die Fettsäuren und das Cholesterin. Diese Fraktionen gelangten zur Aktivitätsmessung.

Wir danken der *Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz* für ihre finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

SUMMARY.

Following earlier investigations on the synthesis of fatty acids in the fatty liver we added ¹⁴C-acetate to liver slices of fatty livers and normal ones. After two hours incubation the isolated fatty acids deriving from fatty liver slices showed lower activities as those from normal livers. Contrarily to the results obtained on the whole animal the synthesis of fatty acids from acetate in fatty liver slices is reduced.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

¹⁾ H. Frunder & W. Friedel, Z. physiol. Chem. **295**, 77 (1953).

²⁾ S. S. Chernick & I. L. Chaikoff, J. biol. Chemistry **186**, 535 (1950).

³⁾ K. Bernhard, G. Ulbrecht, M. Ulbrecht & H. Wagner, Helv. **37**, 1439 (1954).