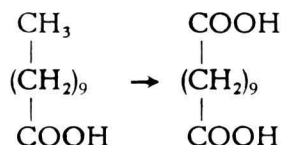


Chemistry. — *Untersuchungen über den Fettstoffwechsel. II.* Von P. E. VERKADE und J. VAN DER LEE. (Communicated by Prof. J. BÖESEKEN).

(Communicated at the meeting of February 25, 1933.)

§ 1. In der ersten Mitteilung dieser Reihe ¹⁾ wurde nachgewiesen, dass bei zwei gesunden Versuchspersonen (V. und v. D. L.) nach Verabfolgung von Triundecylin, von uns Undekafett genannt, bedeutende Mengen Undekandisäure im Harn ausgeschieden wurden. Im menschlichen Organismus wird also — und zwar, wie wir später sehen werden, mit grosser Leichtigkeit — die endständige Methylgruppe der Undekansäure zu einer



Carboxylgruppe oxydiert. Für diesen Oxydationstypus wurde die Benennung *ω-Oxydation* eingeführt.

Selbstverständlich stellten wir uns nun zunächst die Frage, ob Verabfolgung der chemisch reinen *einfachen* Triglyceride von anderen, höheren und niedrigeren, geraden und ungeraden, gesättigten Fettsäuren ebenfalls die Ausscheidung der korrespondierenden Disäuren zur Folge hat, und im bejahenden Falle, in welchem Masze. Untersuchungen zur Beantwortung dieser Frage sind nunmehr von uns durchgeführt worden und haben unseres Erachtens zu sehr merkwürdigen und wichtigen Ergebnissen geführt, welche im Nachstehenden besprochen werden.

§ 2. Während unserer ursprünglichen Versuche mit Undekafett bildete dieses einen Teil einer Kost, die sehr arm an Kohlenhydraten war; es bekam z.B. die Versuchsperson V. damals täglich 23 g Kohlenhydrat, 136 g Eiweiss, 192 g gewöhnliches Nahrungsfett und 100 g Undekafett. Beim fortgesetzten Studium der durch Undekafett verursachten *Diacidurie* haben wir nun gefunden, dass Hinzufügung einer reichlichen Menge Kohlenhydrat zur Kost bei den meisten Personen, darunter auch den Versuchspersonen V. und v. D. L., zu einer ausgesprochenen Erhöhung der Disäureausscheidung führt. Von diesem merkwürdigen und gewiss bedeutsamen Ergebnis, das sehr vermutlich auf eine Rolle der Leber bei den sich hier abspielenden Prozessen hindeutet und in einer späteren Abhandlung ausführlich behandelt werden wird, haben wir bei den Untersuchungen, die uns jetzt beschäftigen werden, wiederholt profitiert.

¹⁾ Diese Proceedings 35, 251 (1932).

§ 3. *Trinonylin*.

Die Herstellung des benutzten Trinonylins ist schon an anderer Stelle beschrieben worden²⁾. Der Erstarrungspunkt dieses Fettes war 8,7°, die Verseifungszahl 328,7 (berechnet 328,5).

Der gesunden Versuchsperson v. D. L. wurde eine Kost verabreicht, welche neben 100 g Trinonylin u.a. eine reichliche Menge Kohlenhydrat enthielt; von einer eingehenden Besprechung dieser Kost und ebenfalls derjenigen bei den übrigen hier behandelten Versuchen sehen wir in dieser Mitteilung ab. Das flüssige Trinonylin wurde als solches in Portionen von 20 g im Laufe von 10½ Stunden getrunken; auch das Kohlenhydrat wurde in Portionen und zwar jedesmal kurze Zeit vor dem Fett genommen. Von dem Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Fettportion an wurde der Harn der Versuchsperson sorgfältig gesammelt, und zwar einschliesslich desjenigen, der am nächsten Morgen gleich nach dem Aufstehen entleert wurde. Auf Grund später zu publizierender Untersuchungen wussten wir, dass länger fortgesetztes Auffangen des Harns völlig überflüssig war.

Der gesammelte Harn wurde mittels Kalilauge stark alkalisch gemacht und darauf auf einem Wasserbade soweit wie möglich eingedampft. Einerseits findet hierbei Hydrolyse vorhandener Hippursäure statt, wodurch die weitere Aufarbeitung nur erleichtert werden kann; andererseits ist es wohl fast sicher, dass auch etwa vorhandene Verbindungen von Dicarbonsäuren mit Glykokoll, Glucuronsäure und dergl. — für deren Auftreten wir jedoch bisher niemals irgendeine Andeutung erhalten haben — hierbei hydrolysiert werden. Der Eindampfrückstand wurde nun in Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert und lange Zeit kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der ätherische Extrakt wurde filtriert und der nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Rückstand in vacuo bei etwa 80° getrocknet. Dieser Rückstand wurde darauf fünfmal mit jedesmal 50 cm³ trockenem Benzen ausgekocht. Die ungeraden Dicarbonsäuren der Bernsteinsäurereihe sind, mit Ausnahme von Malonsäure, sehr gut in siedendem Benzen löslich und werden also auf diese Weise flott extrahiert; in kaltem Benzen dagegen sind sie sehr wenig löslich³⁾, Azelainsäure z.B. nur 9 mg in 100 g Benzen bei 25°,0. Die aus der kalten benzenischen Lösung ausgeschiedene Krystallmasse wurde abgesogen und aus 75 cm³ siedendem Wasser unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle umkrystallisiert. Beim Abkühlen schied sich hieraus 0,60 g reine *Azelainsäure* (*Nonandisäure*) aus. Der Schmelzpunkt dieses Produktes war 104—105°; der Mischschmelzpunkt mit einer in üblicher Weise aus Rizinusöl dargestellten und bei 106,5—107,5° schmelzenden Säure war 105—106°. Aus den benzenischen und wässerigen Mutterlaugen wurde noch 0,05 g derselben Säure gewonnen. Insgesamt konnte somit aus dem Harn 0,65 g Azelainsäure isoliert werden.

0,2020 g → 20,53 cm³ 0,1041 n. NaOH. Äq. gew. 94,5; berechnet 94,1.

²⁾ VERKADE, VAN DER LEE und FrI. MEERBURG, *Rec. trav. chim.* **51**, 850 (1932).

³⁾ VERKADE und COOPS, *Rec. trav. chim.* **49**, 578 (1930).

Ein ähnlicher Versuch wurde bei der Versuchsperson V. angestellt. Diese schied nach Genuss von 85 g Trinonylin 0,35 g Azelainsäure im Harn aus. Mit dieser Säure wurde eine Mikroelementaranalyse nach PREGL ausgeführt:

4,348 mg → 9,15 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O : C 57,39 % H 8,26 %
 4,491 mg → 9,48 mg CO₂ und 3,37 mg H₂O : C 57,57 % H 8,40 %
 Berechnet für C₉H₁₆O₄ : C 57,41 % H 8,56 %

§ 4. *Tricaprin.*

Das verwendete Tricaprin war wieder in der an anderer Stelle beschriebenen Weise hergestellt und gereinigt. Als Ausgangsmaterial diente Caprinsäure, die mittels einer auf n-Oktylbromid angewandten Malonestersynthese erhalten worden war. Tricaprin schmilzt bei 31,1°, also unter Körpertemperatur und ist daher für Versuche wie die vorliegenden ohne weiteres gut brauchbar (vergl. § 6).

Wir vermuteten — und wie sich nachstehend zeigen wird, mit Recht —, dass eine Menge von 25 g Tricaprin reichlich genügen würde um die Ausscheidung von Sebacinsäure im Harn leicht beweisen zu können; den Grund dieser Vermutung brauchen wir hier nicht zu erörtern. Daher wurden die Versuche hier in der Standardausführung vorgenommen, die wir bei anderen Arbeiten anwenden und die in einer späteren Abhandlung etwas ausführlicher besprochen werden wird:

Die gesunde Versuchsperson V. nahm kurz nach dem Aufstehen auf nüchternen Magen 25 g Tricaprin und eine reichliche Menge Kohlenhydrat zu sich. Von diesem Zeitpunkt an wurde mit Zwischenpausen von 1—2 Stunden der Harn aufgefangen und in jeder Portion auf das Vorhandensein von Sebacinsäure reagiert. Es genügt hierfür, den Harn mit etwas konzentrierter Phosphorsäure zu versetzen; bereits bei sehr geringer Konzentration an Sebacinsäure scheidet sich diese dann in charakteristischer Weise mikrokristallinisch ab. Das Auffangen des Harns wurde solange fortgesetzt, bis zwei aufeinanderfolgende Portionen keine positive Reaktion mehr ergaben. Die Versuchsperson, die bis zu diesem Augenblick keine weitere Nahrung zu sich genommen hatte, nahm dann ihre normale Lebensweise wieder auf.

Der in der oben (§ 3) beschriebenen Weise erhaltene Ätherextrakt wurde mit siedendem Wasser extrahiert. Die heiss filtrierte Lösung wurde bis auf etwa 50 cm³ eingedampft; beim Abkühlen schied sich schon fast reine *Sebacinsäure (Dekandisäure)* aus. Diese Säure wog 0,55 g und schmolz bei 129,5—130,5°; der Mischschmelzpunkt mit einer in der üblichen Weise aus Rizinusöl hergestellten und bei 132,5—133,5° schmelzenden Säure lag bei 131—132°. Die Titration dieser rohen Säure ergab folgendes Resultat:

0,1202 g → 11,26 cm³ 0,1046 n. NaOH. Äq. gew. 102,0; berechnet 101,1.

Bei einem anderen derartigen Versuch schied diese Versuchsperson nach Genuss von 25 g Tricaprin 0,11 g Sebacinsäure im Harn aus.

Auch bei der Versuchsperson v. D. L. wurden zwei ähnliche Versuche angestellt. Bei diesen wurde nach Genuss von 25 g Tricaprin nebst einer reichlichen Menge Kohlenhydrat, 1,10 g, bzw. 0,29 g Sebacinsäure im Harn ausgeschieden. In Anbetracht der grossen Bedeutung dieser Tatsache geben wir noch einige Analysendaten der bei dem letzten Versuch isolierten, noch einmal unter Zusatz von etwas Entfärbungskohle aus Wasser umkrystallisierten und dann bei 131,5—133° schmelzenden Säure:

0,1198 g → 11,26 cm³ 0,1046 n. NaOH. Äq.gew. 101,7

Mikroelementaranalyse nach PREGL:

4,094 mg → 8,95 mg CO₂ und 3,22 mg H₂O : C 59,62 % H 8,80 %

4,240 mg → 9,26 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O : C 59,56 % H 8,79 %

Berechnet für C₁₀H₁₈O₄ : C 59,36 % H 8,98 %.

§ 5. *Triundecylin.*

Hier genügt jetzt die Bemerkung, dass unter Anwendung der obenerwähnten Standardausführung der Versuche und bei Verabreichung von 25 g dieses Fettes nebst einer reichlichen Menge Kohlenhydrat von den Versuchspersonen V., bzw. v. D. L. Mengen *Undekandisäure*, die von 0,29 g bis 0,66 g, bzw. von 0,60 g bis 1,59 g wechselten, ausgeschieden wurden. Diese Versuche werden in derjenigen Abhandlung, in welcher wir die Rolle des Kohlenhydrats behandeln, näher zur Sprache kommen.

§ 6. *Trilaurin.*

Das benötigte Trilaurin wurde mit einer Ausbeute von reichlich 85 % durch wiederholtes Umkrystallisieren von Tangkallakfett (welches von *Litsea sebifera* Bl. herrührt) aus einem Gemisch von 2 Vol. 96 %-igem Alkohol und 1 Vol. Äther erhalten⁴⁾. Die Verseifungszahl betrug 263,0 (berechnet 263,5), der Erstarrungspunkt 44,75°.

Durch Zusammenschmelzen von 1 Teil Trilaurin mit 1 Teil *Kokosfett* wurde ein Gemisch erhalten, das bei Körpertemperatur völlig flüssig wurde. Den Gebrauch eines solchen Gemisches hielten wir zur Erzielung einer sicherlich guten Resorption des Fettes für notwendig. Bei Verabfolgung von in Kaffee oder magerer Fleischbrühe völlig aufgeschmolzenem *unvermishtem* Trilaurin wurde dieses zu einem erheblichen Prozentsatz mit dem Kot in der Form grösserer und kleinerer festen Stücke ausgeschieden. Aus zwei Gründen haben wir für den genannten Zweck gerade Kokosfett und nicht irgendein bei niedriger Temperatur erstarrendes Öl verwendet. Zunächst ist es aus der Speisefettindustrie bekannt, dass gerade ein Zusatz von Kokosfett besonders geeignet ist, den Schmelzpunkt eines Fettes herabzusetzen; zweitens enthält auch das Kokosfett als Säurekomponente eine

⁴⁾ Vergl. VAN ELDIK THIEME, Dissertation, Delft, 1911. S. 26 u.f.

bedeutende Menge (etwa 50 %) Laurinsäure. Selbstverständlich kann gegen diesen Zusatz von Kokosfett der Einwand erhoben werden, dass dieses Fett als Säurekomponente noch verschiedene andere, höhere und niedrigere Fettsäuren in wechselnden, sei es denn auch immer viel geringeren Mengen enthält. Aus dem Nachstehenden wird sich zeigen, dass dieser Einwand rein theoretischer Art ist, und, unter Berücksichtigung der quantitativen Zusammensetzung von Kokosfett⁵⁾, zugleich, weshalb dies der Fall ist.

Wir haben dieses Fettgemisch verschiedenen Versuchspersonen verabreicht, schliesslich, weil keine positiven Resultate erzielt wurden, in sehr grossen Mengen. So nahm z.B. die gesunde Versuchsperson B., die bei Verabfolgung von 25 g Triundecylin nebst einer reichlichen Menge Kohlenhydrat eine recht beträchtliche Menge Undekandisäure ausschied — die betreffenden Daten werden in anderem Zusammenhang veröffentlicht werden —, nach einem Hungertage 225 g dieses Gemisches als Bestandteil einer sehr kohlenhydratarmen Kost im Laufe von 8 Stunden und später noch einmal 190 g zusammen mit einer reichlichen Menge Kohlenhydrat im Laufe von $8\frac{1}{4}$ Stunden zu sich. Bei dem erstgenannten Experiment gelang es uns, aus dem bis zum folgenden Morgen aufgefangenen Harn einige Milligramme einer Substanz zu isolieren, die bei 118—122° schmolz und deren Mischschmelzpunkt mit einer nach WALKER und LUMSDEN⁶⁾ hergestellten und bei 125—127° schmelzenden Dodekandisäure 119—124° betrug. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Benzen schmolz diese Substanz bei 122,5—125,5°. Unter Mitberücksichtigung der Löslichkeitsverhältnisse dieser Substanz — dieselbe war kaum in kaltem Wasser und in kaltem Benzen³⁾, besser in kaltem Äther und siedendem Wasser, ziemlich gut in siedendem Benzen löslich — ist der Schluss wohl berechtigt, dass es sich hier sehr wahrscheinlich um *Dodekandisäure* handelt. Für eine Bestätigung der Identität durch Titration oder Mikroelementaranalyse war die geringe Menge der erhaltenen Substanz durchaus unzulänglich. Bei dem letztgenannten Experiment wurden nur Andeutungen für das Vorhandensein eines sehr kleinen Quantum der selben Substanz erhalten.

Diese Versuche sollen an anderer Stelle ausführlicher besprochen werden.

§ 7. *Tritridecylin.*

Die Herstellung des benutzten Tritridecylicins ist schon an anderer Stelle beschrieben worden²⁾. Die Verseifungszahl dieses Fettes war 246,1 (berechnet 247,3) und der Erstarrungspunkt 42,65°.

Jeder der Versuchspersonen V. und v. D. L. wurde, unter Anwendung der obenerwähnten Standardausführung der Versuche, 25 g in magerer Fleischbrühe, bzw. Kaffee vollständig aufgeschmolzenes Fett nebst einer

⁵⁾ Vergl. z. B. TAYLOR und CLARKE, J. amer. chem. soc. **49**, 2829 (1927).

⁶⁾ J. chem. soc. **79**, 1197 (1901).

reichlichen Menge Kohlenhydrat verabfolgt. In dem bis zum nächsten Morgen aufgefangenen Harn konnte keine Tridekandisäure nachgewiesen werden. Jedoch wurde auch hier ein ansehnlicher Teil des verabfolgten Fettes als grössere und kleinere feste Stücke mit dem Kot ausgeschieden.

Zur Herabsetzung des Schmelzpunktes bis unter Körpertemperatur haben wir darauf Tritridecylin mit dem gleichen Gewicht an Kokosfett zusammengeschmolzen. Aus den in § 6 besprochenen Versuchen war uns bekannt, dass nach Genuss von Kokosfett im Harn keine Substanzen ausgeschieden werden, welche bei der Isolierung in reinem Zustand von eventuell ausgeschiedener Tridekandisäure hinderlich sein könnten, sodass aus diesem Grunde gegen die Vermischung mit Kokosfett kein Einwand erhoben werden konnte. Die Versuchsperson V. nahm in der üblichen Weise 50 g dieses Gemisches zusammen mit einer reichlichen Menge Kohlenhydrat zu sich; auch hiernach war jedoch im Harn keine Tridekandisäure vorhanden.

Schliesslich wurde ein Gemisch von 25 g Tritridecylin mit 10 g Paraffinöl hergestellt; ein solches Gemisch zeigt bei 37° sehr wenig Neigung zur Krystallisation. Bei dem vorhergehenden Versuch bildete Tritridecylin nur 50 % des verabfolgten Fettgemisches; in dem soeben genannten Gemisch dagegen war Tritridecylin die einzige, durch Lipase spaltbare Verbindung. Es ist denn auch denkbar und sogar nicht unwahrscheinlich, dass bei Verabfolgung eines solchen Gemisches Tridekansäure in schnellerem Tempo resorbiert wird als bei Verabreichung des Gemisches von Tritridecylin und Kokosfett und mithin eher Aussicht auf die Anhäufung von Tridekandisäure im Blut und auf die Ausscheidung derselben im Harn bestehen wird. Die Versuchsperson V. nahm das genannte Gemisch, völlig zerschmolzen in magerer Fleischbrühe, zusammen mit einer reichlichen Menge Kohlenhydrat zu sich; das Paraffinöl übte in keinerlei Weise einen störenden Einfluss aus. In dem bis zum folgenden Morgen aufgefangenen Harn fand sich auch jetzt wieder keine Tridekandisäure.

§ 8. Wie aus dem Vorstehenden erhellt, *führt die unter möglichst übereinstimmenden Umständen erfolgende Verabreichung einer Reihe einfacher Triglyceride in sehr verschiedenem Masse zu Disäureausscheidung.*

Eine sehr beträchtliche Disäureausscheidung fanden wir allein nach Verabfolgung von Triundecylin und Tricaprin. Bei Verabreichung einer immer gleichen Menge desselben Triglycerids an dieselbe Versuchsperson unter äusserlich gleichen Verhältnissen kann die Menge ausgeschiedener Disäure ziemlich stark wechseln, während sich auch verschiedene Versuchspersonen gegenüber demselben Triglycerid sehr verschieden verhalten können. Auf diese Tatsachen, bezüglich deren oben schon einige Daten zu finden sind, gehen wir in späteren Abhandlungen ein. Es ist infolgedessen schwierig, jetzt schon anzugeben, ob Triundecylin oder Tricaprin am meisten zu Disäureacidosis und Disäureausscheidung Anlass gibt, m.a.W. — wie wir

dies bezeichnen werden — am stärksten *diacidogen* ist; wir vermuten, dass dies seitens des erstgenannten Fettes der Fall ist. Tricaprin ist dann etwas weniger und Trinonylin ist fraglos bedeutend weniger diacidogen. Bei den beiden von uns untersuchten höheren Triglyceriden, Tritridecylin und Trilaurin, wurde, trotz ihrer Verabfolgung an stark zu Diacidurie neigende Versuchspersonen Disäure gar nicht, bezw. höchstens in Spuren im Harn angetroffen.

Eine selbstverständlich vorläufige, vergleichende Übersicht der diacidogenen Eigenschaften der untersuchten Triglyceride gestaltet sich folgendermassen:

	Terminnummer ⁷⁾		
Tritridecylin	12	nicht	diacidogen
Trilaurin	11	nahezu nicht	„
Triundecylin	10	stark	„
Tricaprin	9	etwas weniger	„
Trinonylin	8	ziemlich schwach	„

Wie rätselhaft dieser merkwürdige Verlauf der diacidogenen Eigenschaften zum guten Teile noch sein möge, Eines ergibt sich wohl sehr deutlich, nämlich *dass von einem Gegensatz in dieser Hinsicht zwischen den von geraden und ungeraden, d.h. von „körpereigenen“ und „körperfremden“ Fettsäuren abgeleiteten Triglyceriden zweifellos keine Rede ist*; man vergleiche das Verhalten der Triglyceride mit den Terminnummern 9 und 10, bezw. 11 und 12. Ohne viel Risiko lässt sich nun eine Prognose betreffs des Verhaltens anderer, höherer und niedrigerer, einfacher Triglyceride unter gleichen Umständen stellen. Bei den höheren Triglyceriden — wir lassen hier die Schwierigkeiten, welche diese Substanzen infolge ihrer hohen Schmelzpunkte bieten würden, ausser Betracht — würde von Disäureacidosis und Disäureausscheidung fraglos keine Rede sein. Dagegen erscheint es uns, was die niedrigeren Fette betrifft, keineswegs unwahrscheinlich, dass es möglich sein wird, bei Verabfolgung einer grösseren Menge *Tricaprylin* (Terminnummer 7) an eine stark zu Diacidurie neigende Versuchsperson, ohne Mühe aus dem Harn *Korksäure* (*Oktandisäure*) zu isolieren. Wir werden die diesbezügliche Untersuchung dieses Triglycerids in der nächsten Zeit in Angriff nehmen.

§ 9. In folgenden Abhandlungen werden wir nachweisen, dass die geraden und ungeraden Fettsäuren ausser längs dem klassischen, von KNOOP gefundenen Wege der β -Oxydation, die wir fortan als *einseitige β -Oxydation* bezeichnen werden, zugleich noch auf eine andere Weise abgebaut werden: *indem nämlich durch ω -Oxydation der Fettsäure die entsprechende Disäure gebildet wird, welche dann über niedrigere, durch zweiseitige β -Oxydation gebildete Disäuren als Zwischenprodukte weiter*

⁷⁾ VERKADE und COOPS, *Rec. trav. chim.* **49**, 569 (1930).

abgebaut wird. Beiläufig sei hier bemerkt, dass wir die Möglichkeit des Vorkommens noch anderer Abbaumechanismen keineswegs ausschliessen möchten.

Die oft sehr reichliche Ausscheidung von Disäure nach Genuss von Triundecylin und Tricaprin, besonders die im letztgenannten Falle, weil doch dieses Fett von einer natürlichen Fettsäure mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen abgeleitet ist, ist unseres Erachtens übrigens an sich schon ein starker Fingerzeig, dass diese Disäuren eine Rolle bei einer bis jetzt unbekanntem Abbaumechanismus der Fettsäuren spielen; die Annahme, dass bei dem Katabolismus dieser Substanzen so grosse Mengen Disäure als nutzloses Nebenprodukt entstehen sollten, ist doch zweifellos gar nicht akzeptabel.

Selbstverständlich werden wir uns dann später auch mit der Frage beschäftigen müssen, *infolge welcher Umstände* Verabreichung der verschiedenen einfachen Triglyceride unter möglichst übereinstimmenden Verhältnissen an dieselben gesunden Versuchspersonen in so typisch verschiedenem Grade zur Anhäufung von Disäure im Blute und Ausscheidung derselben im Harn führt. Gegenwärtig ist diesbezüglich noch sehr wenig mit Bestimmtheit zu sagen. Die Verarbeitung von per os verabreichtem Fett geschieht durch einen höchst verwickelten Komplex von Prozessen, den wir sogar in grossen Zügen noch keineswegs gut überblicken können, und dessen einzelne Phasen durchweg wohl mit einer für jedes Triglycerid, bzw. jede Fettsäure charakteristischen Geschwindigkeit durchlaufen werden. Die Annahme liegt nun sehr nahe, dass es von den Geschwindigkeitsverhältnissen aller dieser Prozesse abhängig sein wird, ob, und bejahendenfalls in welchem Masse nach Verspeisen eines bestimmten Triglycerids Anhäufung von Disäure im Blut auftritt und infolgedessen — vielleicht bei Überschreitung einer bestimmten Konzentration — Ausscheidung hiervon durch die Niere. Versuche wie die in dieser Abhandlung beschriebenen können nur zu einer ersten Orientierung über die neu entdeckte Abbaumechanismus der Fettsäuren und die damit zusammenhängenden Erscheinungen dienen. Ein tieferer Einblick ist nur durch das Studium bestimmter einzelner Phasen des Gesamtprozesses des Fettstoffwechsels zu erlangen. Wir denken hier u. a. an eine vergleichende Untersuchung über die Verseifungsgeschwindigkeit der geraden und ungeraden einfachen Triglyceride, im besonderen unter Verhältnissen, die möglichst viel den im Darm herrschenden Verhältnissen ähneln, also unter Einfluss von Pankreaslipase, Gallensäuren usw.⁸⁾; an Versuche mit der Verabfolgung per os von Glyceriden der Dicarbonsäuren, eventuell von löslichen Salzen dieser Säuren und der Fettsäuren; an Injektion von Lösungen von Salzen der Fettsäuren und der Dicarbonsäuren; an Durchströmungen überlebender Organe mit solchen Lösungen. Untersuchungen in diesen und ähnlichen Richtungen behalten wir uns vor; das erstgenannte Problem ist in unserem Laboratorium bereits von Dr. DE WILLIGEN in Angriff genommen worden.

⁸⁾ Vergl. TERROINE, *Ann. des sciences naturelles, Zoologie*, (10) 4 (1920).

Beiläufig sei hier bemerkt, dass bei Annahme der vorstehend sehr kurz angedeuteten Auffassung bezüglich der Ursache des eigentümlichen Verlaufes der diacidogenen Eigenschaften bei den aufeinanderfolgenden Triglyceriden logischerweise auf die ebenfalls vorhandene Existenz irgend eines Verlaufes in den *ketogenen Eigenschaften* der Fettsäuren mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen, bezw. der hiervon abgeleiteten Triglyceriden geschlossen werden darf oder besser werden muss. Die Frage, ob Verabfolgung verschiedener natürlicher Fette oder Öle unter möglichst gleichen Umständen an dieselbe Versuchsperson in verschiedenem Masse Ketosis und Ketonurie zur Folge hat, wurde in der Literatur schon wiederholt beleuchtet und wird von einigen Untersuchern bejahend, von anderen verneinend beantwortet. Wir werden die diesbezügliche Literatur hier nicht besprechen. Von Untersuchern der erstgenannten Kategorie wird mehrmals als Resultat ihrer Versuche mitgeteilt, dass nach Genuss von Butter eine grössere Menge Ketonkörper im Harn ausgeschieden wird als nach Genuss der gleichen Menge eines Fettes mit einem kleinen Gehalt an niederen Fettsäuren; dies scheint uns in der Tat nicht unmöglich. Auch hier besteht wieder eine Möglichkeit für interessante und zweifellos wichtige Untersuchungen mit vollkommen definierten, synthetischen Fettsäurederivaten. Wir sind uns jedoch davon bewusst, dass es entschieden sehr schwer sein wird, auf diesem Gebiete wirklich unzweideutige Resultate zu erhalten.

§ 10. Wie bereits in der vorigen Abhandlung ¹⁾ dargelegt wurde, war der ursprüngliche Zweck unserer Untersuchungen Beiträge zur Kenntnis des Katabolismus der von Fettsäuren mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen abgeleiteten Fette zu liefern. Behufs dieser Untersuchungen stellten wir absichtlich ein Fett her, das als Säurekomponente *nur eine einzige* solche Fettsäure enthielt; hierdurch könnte die Isolierung in reinem Zustande und die Identifizierung eventuell im Harn ausgeschiedener partieller Abbauprodukte der Säurekomponente möglicherweise erleichtert werden. Wir wählten als solche die *Undekansäure*, eigentlich allein, weil diese Säure leicht in grossen Mengen rein zu erhalten ist und das entsprechende Triglycerid unter Körpertemperatur schmilzt. Diese Wahl erweist sich nun als eine sehr glückliche; ist doch unter den betreffenden Fetten *Triundecylin* dasjenige mit den weitaus stärksten diacidogenen Eigenschaften. Bei Gebrauch eines von einer höheren Fettsäure mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen abgeleiteten Fettes wären wir der ω -Oxydation wohl so gut wie sicher nicht auf die Spur gekommen und hätten sich unsere Untersuchungen vielleicht nicht auf solche über den Fettstoffwechsel im allgemeinen ausgedehnt. In diesem Zusammenhang sei auf eine Besprechung der von Anderen mit Intarvin und Diafett angestellten Untersuchungen in der nächstfolgenden Abhandlung hingewiesen.

In anderer Hinsicht ist die betreffende Wahl jedoch die ungünstigste gewesen, die möglich war, wenn wir nämlich auf die Möglichkeit therapeu-

tischer Anwendung solcher Fette, z.B. bei der Behandlung des Diabetes, achten. In der vorigen Abhandlung wurde nachgewiesen, dass unter den bei den dort besprochenen Untersuchungen gegebenen Umständen der teilweise Ersatz von Nahrungsfett durch Undekafett eine sehr deutliche Verminderung der Ketosis zur Folge hat. Es besteht a priori keinerlei Grund zu der Annahme, dass dies bei Verabreichung von Triglyceriden anderer Fettsäuren mit ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen nicht der Fall sein wird. Aus unseren hier beschriebenen Untersuchungen zeigt sich nun, dass die niedrigeren Triglyceriden in viel geringerem Grade als Undekafett und die höheren überhaupt nicht zu Disäureacidosis führen. *Aus diesem Grunde sind diese Produkte für therapeutische Anwendungen entschieden dem Undekafett vorzuziehen.* Auch in diesem Zusammenhange verweisen wir nach der Besprechung von Literatur über Intarvin und Diafett in der nächsten Abhandlung. In einem für medizinische Zwecke ins Auge gefassten derartigen Fett wird Undekansäure als Säurekomponente am liebsten fehlen müssen. Wir hoffen bald auch zu klinischen Untersuchungen mit hierfür am besten geeigneten Fetten Gelegenheit zu haben.

Gern entledigen wir uns schliesslich noch der Dankespflicht gegenüber der Verwaltung des „HOOGWERFF-Fonds“ und der „ERASMUS-Stichting“ zu Rotterdam für die von diesen Seiten gewährte Unterstützung für unsere Untersuchungen.

*Rotterdam. Laboratorium der Nederlandsche
Handels-Hoogeschool.*

Februar 1933.

Geology. — *The Malay double (triple) orogen.* By G. L. SMIT SIBINGA
(Communicated by Prof. G. A. F. MOLENGRAAFF).

(Communicated at the meeting of March 25, 1933).

PART II.

The Australian double-orogen.

According to several geologists there exist geological relations and connections between the Halmaheira Archipelago, especially its Eastern part and New Guinea. Others have joined parts of the Pelew-orogen and of the Australian orogen to tectonical units. In the writer's opinion the available data, as far as they may be considered to be well established geological facts, do not support these views.