

161. Cholin-esterase und B₁-Avitaminose

von E. Albert Zeller und Hans Birkhäuser.

(26. X. 40.)

Die von *Williams* und *Spies* angegebene Beziehung¹⁾, dass eine Kost mindestens 0,3 γ Aneurin pro Nichtfettkalorie enthalten muss, wenn sie nicht eine B₁-Avitaminose (Beri-Beri) erzeugen soll, weist darauf hin, dass Aneurin nicht nur mit dem Kohlehydratstoffwechsel, wie das bis jetzt fast ausschliesslich untersucht wurde, sondern auch mit dem Eiweiss- und dem von diesem abhängigen Basenstoffwechsel in Zusammenhang steht. Wohl zum ersten Male gelang es *Zeller*, *Schär* und *Stachlin*²⁾ bei einem Ferment des Basenstoffwechsels, der Diamin-oxydase³⁾, eine Beeinflussung durch Aneurin experimentell festzulegen. In ähnlicher Weise ist von *Süllmann* und *Birkhäuser*⁴⁾ und *Antopol*, *Glaubach* und *Glick*⁵⁾ eine Hemmung der Cholin-esterase (ChE) durch Aneurin gefunden worden. Schliesslich beobachteten *Edlbacher* und *Becker*⁶⁾ eine Veränderung des enzymatischen Abbaus von Histidin und Arginin bei B₁-avitaminotischen Tieren.

Wenn eine Hemmung der ChE durch Aneurin nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* stattfindet, dann ist zu erwarten, dass bei B₁-avitaminotischen Tieren, bei denen der Aneurin Gehalt der Organe auf einen Bruchteil des normalen gesunken ist, die ChE-Aktivität gesteigert ist, sofern nicht sekundäre Mechanismen den erwarteten Effekt überdecken. Tatsächlich stellten *Antopol* et al. fest⁵⁾, dass im Serum und Dünndarm Beri-Beri-kranker Tauben die ChE-Aktivität erhöht ist. Wichtig ist, den Einfluss von Hunger auf den Fermentgehalt zu untersuchen, da mehrere Symptome des Krankheitsbildes der B₁-Avitaminose durch die obligate Anorexie verursacht oder verstärkt werden.

Methodik.

Wir untersuchten Leber und Gehirn von Albinoratten, die aus einer sehr homogenen Zucht stammten. Um bei diesen eine B₁-Avitaminose zu erzeugen, wurden sie mit einer Kost folgender Zusammensetzung gefüttert: Casein fettfrei 18%, Arachidfett 10%,

¹⁾ R. R. Williams und T. D. Spies, Vitamin B₁, New York (1939).

²⁾ E. A. Zeller, B. Schär und S. Stachlin, Helv. **22**, 837 (1939).

³⁾ 7. Mitteilung über den enzymatischen Abbau von Polyaminen, Helv. **23**, 1418 (1940).

⁴⁾ H. Süllmann und H. Birkhäuser, Schweiz. med. Wschr. **69**, 688 (1939).

⁵⁾ W. Antopol, S. Glaubach und D. Glick, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **42**, 679 (1939).

⁶⁾ S. Edlbacher und M. Becker, Z. physiol. Ch. **265**, 72 (1940).

Maisstärke 50%, Lebertran 5%, Salzgemisch 5%, autoklavierte Hefe 12%. Die Bestandteile wurden mit warmem Wasser zu einem Teig angerührt und bei 60° getrocknet. Diesen Kuchen und Wasser erhielten die Tiere ad libitum, bis sie entweder die typischen Beri-Beri-Symptome oder eine starke Senkung der elektrokardiographisch gemessenen Pulsfrequenz aufwiesen. Gehirn und Leber werden in der früher beschriebenen Weise extrahiert¹⁾. Es wird manometrisch die durch enzymatische Hydrolyse von Acetyl-cholin gebildete Essigsäure gemessen, die aus einer bicarbonat-haltigen Lösung die äquivalente Menge Kohlendioxyd frei setzt²⁾. Bezüglich der Ansätze vgl. nachstehende Arbeit³⁾. In den Tabellen sind als Mass für die ChE-Aktivität die nach 60 Minuten gebildeten mm³ CO₂ angegeben.

Ergebnisse.

Bei der Untersuchung einer grössern Zahl von normal ernährten Tieren wurde gefunden, dass Weibchen mit voll entwickelter geschlechtlicher Funktion einen viel höhern ChE-Gehalt in der Leber als die übrigen Tiere besitzen³⁾. Für die vorliegenden Untersuchungen wurden deshalb nur weibliche Tiere im geschlechtsreifen Alter (mindestens 4—5 Monate alt) berücksichtigt. In den Tabellen 1 und 2 sind die ChE-Werte für normale und B₁-avitaminotische Tiere zusammengestellt.

Tabelle 1.

ChE-Gehalt in Gehirn und Leber normaler geschlechtsreifer weiblicher Ratten.

Alter	Hirn	Leber
5 Mon.	146	45
5 „	144	73
5 „	123	52
5 „	144	66
5 „	129	48
5 „	111	60
5 „	—	68
5 „	125	53
7 „	115	69
6 „	102	50
5 „	119	53
15 „	102	93
15 „	93	98
15 „	92	85

Tabelle 2.

ChE-Gehalt in Gehirn und Leber B₁-avitaminotischer weiblicher Ratten.

No.	Alter	Hirn	Leber
169	4½ Mon.	124	2
170	4½ „	139	5
172	4½ „	140	12
173	4½ „	138	17
174	4½ „	122	10
283	5 „	114	11
189	6 „	110	10
292	4 „	131	11
296	7 „	102	8
296	7 „	109	14
297	7 „	114	8
349	12 „	120	18
349	12 „	91	23

1) H. Birkhäuser, Helv. **23**, 1071 (1940).

2) R. Ammon, Arch. ges. Physiol. **233**, 486 (1934).

3) H. Birkhäuser und E. A. Zeller, Helv. **23**, 1460 (1940).

Während die Zahlen für das Gehirn bei normalen und Beri-Beri-kranken Tieren identisch sind, ist bei den letztern der ChE-Gehalt der Leber auf fast einen Sechstel heruntergegangen.

In der Tabelle 3 sind vergleichshalber die entsprechenden Werte von Tieren, die 4 Tage vor der Tötung gehungert hatten, angeführt.

Tabelle 3.

ChE-Gehalt in Gehirn und Leber hungernder weiblicher Ratten.

Alter	Hirn	Leber	Alter	Hirn	Leber
5 Mon.	—	35	18 Mon.	87	26
5 „	—	63	18 „	96	64
18 „	99	52	18 „	106	61
18 „	100	42	18 „	101	40
18 „	94	40	18 „	112	75

Hier sind gegenüber der Norm sowohl die Hirn- wie auch die Leberwerte etwas verringert, ein wesentlicher Unterschied ist aber nicht vorhanden. In der Tabelle 4 sind die aus den voranstehenden Tabellen errechneten Mittelwerte samt den dazugehörigen mittleren Fehlern (mittlere Abweichung des Mittelwerts) zusammengefasst.

Tabelle 4.

Mittlerer ChE-Gehalt in Leber und Gehirn normaler, B₁-avitaminotischer und hungernder Tiere.

	Gehirn	Leber
Normale Tiere	120 ± 4,6	65 ± 4,6
B ₁ -avitaminotische Tiere.	119 ± 4,2	11 ± 1,4
Hungertiere	99 ± 2,2	50 ± 4,8

Diskussion und Ergebnisse.

Bei weitgehendem Entzug von Aneurin kommt es bei weiblichen Ratten, die das Alter geschlechtlicher Reife erreicht haben, zu einer starken Herabsetzung des ChE-Gehalts in der Leber, während der Gehalt im Gehirn unverändert bleibt. Das spricht dafür, dass es sich hier nicht um allgemeine Herabsetzung der ChE-Aktivität handelt, sondern um eine Anpassung der Leber an den durch B₁-Mangel primär oder sekundär veränderten Acetyl-cholin-Stoffwechsel, in ähnlicher Weise wie das in der nachstehenden Arbeit für die Beeinflussung des ChE der Leber durch weibliche Sexualhormone dargelegt wird. Diese Reaktion hat den erwarteten Effekt, dass es zu einer Aktivitätssteigerung kommen müsse, wie es *Antopol et al.* für den Dünndarm und das Serum der Tauben gefunden hatten, überdeckt, sofern er überhaupt für die Organe der untersuchten Tierspezies existiert. Über den Mechanismus dieser ChE-Abnahme

soll in einer spätern Mitteilung berichtet werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint es sich nicht um die Folgen von Hunger zu handeln.

Zusammenfassung.

Bei der B₁-Avitaminose von Ratten ist der Cholin-esterase-Gehalt der Leber sehr stark herabgesetzt, während im Gehirn keine Änderung auftritt. Akuter Hunger vermindert den Gehalt beider Organe nur geringfügig.

Wir danken Fr. T. Müller für die Vorbereitung der Tiere und Fr. A. Buser für die Durchführung der ChE-Bestimmungen.

Physiologisch-chemisches Institut und
Medizinische Klinik der Universität Basel.

162. Cholin-esterase und Sexualhormone

1. Mitteilung über Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Fermenten

von Hans Birkhäuser und E. Albert Zeller.

(26. X. 40.)

Im Verlauf von Untersuchungen über die Beziehung zwischen Cholin-esterase und B₁-Haushalt bei Ratten¹⁾ fiel eine starke Unregelmässigkeit im Cholin-esterase(ChE)-Gehalt der Leber auf, während das Ferment im Gesamtgehirn geringere Schwankungen zeigt.

Dieser Erscheinung wurde nachgegangen und dabei ein klarer Zusammenhang zwischen dem ChE-Gehalt der Leber und weiblichen Sexualhormonen festgestellt.

1. Methode.

Manometrische Messungen des Kohlendioxyds, das durch die enzymatische hydrolytische Spaltung des zugesetzten Acetyl-cholin-chlorid (*Roche*) in bicarbonathaltigem Milieu freigesetzt wird. *Warburg-Apparatur*²⁾.

Organextrakt: 0,5 cm³ einer Zerreibung im Verhältnis 1 g Gewebe zu 40 cm³ *Ringer-30*, in den Anhang gebracht. Zubereitung siehe *H. Birkhäuser*³⁾.

Acetyl-cholin-chlorid: 1 cm³ einer Lösung von 0,1 g in 25 cm³ *Ringer-30* im Hauptgefäss.

Kontrollen: Extrakt allein + *Ringer-30*. Extrakt + Acetyl-cholin + 0,2 cm³ einer 0,02-proz. Physostigmin-sulfatlösung. Spezifische Hemmung der ChE. Acetyl-cholin allein. Spontanhydrolyse entsprechend rund 10 mm³ CO₂/60 Min.

Endvolumen in allen Gefässen: 2 cm³, wenn nötig erreicht durch Auffüllen mit *Ringer-30*.

¹⁾ Zeller und Birkhäuser, *Helv.* **23**, 975 (1940).

²⁾ Ammon, *Arch. ges. Physiol.* **233**, 486 (1934).

³⁾ Birkhäuser, *Helv.* **23**, 1071 (1940).