

Pyridoxine (Vitamin B<sub>6</sub>) and Pyridoxal Phosphate in the Liver and Heart of thyroxinized Rats treated with Vitamin B<sub>6</sub> and ATP  
(means alues  $\pm$  S.E.)

| Treatment              | D, L-Thyroxine<br>mg/kg | Organ | Pyridoxine      |                  | Pyridoxal Phosphate |                 |
|------------------------|-------------------------|-------|-----------------|------------------|---------------------|-----------------|
|                        |                         |       | Concentration   | Total Content    | Concentration       | Total Content   |
|                        |                         |       | $\mu\text{g/g}$ | $\mu\text{g}$    | $\mu\text{g/g}$     | $\mu\text{g}$   |
| —                      | —                       | Liver | $8.13 \pm 0.41$ | $44.23 \pm 1.98$ | $1.55 \pm 0.08$     | $7.23 \pm 0.39$ |
| —                      | 0.1                     | Liver | $4.98 \pm 0.26$ | $27.93 \pm 1.31$ | $0.79 \pm 0.03$     | $4.43 \pm 0.16$ |
| —                      | 0.2                     | Liver | $3.66 \pm 0.20$ | $20.86 \pm 1.04$ | $0.56 \pm 0.02$     | $3.19 \pm 0.11$ |
| Vitamin B <sub>6</sub> | 0.2                     | Liver | $6.71 \pm 0.32$ | $37.04 \pm 1.43$ | $0.65 \pm 0.02$     | $3.58 \pm 0.14$ |
| ATP                    | 0.2                     | Liver | $3.80 \pm 0.19$ | $21.09 \pm 0.87$ | $1.09 \pm 0.06$     | $4.14 \pm 0.22$ |
| —                      | —                       | Heart | $4.92 \pm 0.27$ | $2.21 \pm 0.16$  | $1.08 \pm 0.04$     | $0.48 \pm 0.02$ |
| —                      | 0.1                     | Heart | $4.06 \pm 0.22$ | $2.15 \pm 0.12$  | $0.55 \pm 0.01$     | $0.29 \pm 0$    |
| —                      | 0.2                     | Heart | $3.13 \pm 0.18$ | $2.06 \pm 0.07$  | $0.28 \pm 0$        | $0.18 \pm 0$    |
| Vitamin B <sub>6</sub> | 0.2                     | Heart | $4.75 \pm 0.25$ | $3.04 \pm 0.09$  | $0.31 \pm 0.01$     | $0.19 \pm 0$    |
| ATP                    | 0.2                     | Heart | $3.22 \pm 0.15$ | $1.96 \pm 0.08$  | $0.66 \pm 0.02$     | $0.40 \pm 0.02$ |

veloped by BOXER *et al.*<sup>7</sup> and PARRISH *et al.*<sup>8</sup> respectively.

The results tabulated are referred to 12 subjects from each lot.

It will be observed that, percentage-wise, the decrease in tissue concentrations of pyridoxal-5-phosphate is greater in the liver than in the heart, and that slighter changes have occurred in the pyridoxine rates.

This seems to lead to the obvious conclusion that the drop in the tissue contents of pyridoxal phosphate is the result of two separate causes: a reduction in vitamin availability and a reduction in the amounts of adenosintri-phosphate, as determined by the dissociation, induced by thyroxine, of the oxydative phosphorylation processes.

This view was confirmed by the results of such tests as were performed on those animals which had been treated with either pyridoxine or sodium adenosintri-phosphate. As a matter of fact, the pyridoxine treatment was found to promote a fairly marked increase in vitamin concentrations in both the heart and liver tissues, without however inducing any significant increase in pyridoxal-5-phosphate concentrations. Conversely, no changes are induced by adenosintri-phosphate in the pyridoxine contents, while the pyridoxal phosphate concentrations are increased to a significant extent.

Since the availability of high-energy phosphoric esters in thyroxinized rats can be enhanced by adenosintri-phosphate<sup>4</sup>, the conclusion may be drawn that the results observed should be attributed to an improvement in phosphorylation processes.

The fact is well known that the coenzymatic functions of vitamins may be reduced by any of the following four main factors: (a) low vitamin availability resulting from either stepped-up consumption or low-vitamin diets, (b) changes in the vitamin-absorption capacity of either the stomach or intestine, (c) reduced conversion of free vitamins into the corresponding coenzymes, or (d) inhibition of the coenzymatic activity. Factors (a) and (c) appear to be the ones most likely to come into play in the case of thyroxine.

Such an inhibiting action as would, according to HORVATH<sup>2</sup>, be exerted by thyroxine on cysteine-desulph-hydraz, pyruvic-glutamic transaminase, serine, and threonine-dehydrogenase would therefore appear to be confirmed by the results of our research, the only discrepancy being that HORVATH found no appreciable changes in the

glutamic-oxalacetic-transaminase activity, which also required pyridoxal-5-phosphate as a coenzyme and, lacking this, should have been found to be depressed to a fairly considerable extent. This might however be explained by the possible 'adaptive' properties of the enzymes, meaning that if thyroxine lowers the tissue concentration of pyridoxal phosphate, it is no less true that it increases the amount of transaminable ketoacids in the organism, i.e. the substratum on which the glutamic-oxalacetic transaminase exerts its action.

E. MASCITELLI-CORIANDOLI and R. BOLDRINI

*Farmavigor S.p.A., Research Department, Milan (Italy), February 24, 1959.*

#### Riassunto

Negli animali trattati con tiroxina si rileva una considerevole diminuzione del contenuto in piridossale fosfato del fegato e del cuore. Tale diminuzione sembra principalmente connessa ad un difetto dei processi di fosforilazione piuttosto che ad una carenza di piridossina.

### Der Serotoningehalt im Blut bei Magenresezierten

Bekanntlich ist die Bildung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) beim Carcinoidsyndrom gesteigert. Die Konzentrationen im Tumorgewebe und im Blut sowie die Ausscheidung des Abbauproduktes 5-Oxyindollessigsäure im Harn sind erhöht<sup>1</sup>. An klinischen Symptomen stehen hierbei Durchfälle und Darmkoliken im Vordergrund. Exogen zugeführtes Serotonin und 5-Hydroxytryptophan stimulieren beim Menschen die Dünndarmmotilität<sup>2</sup> und hemmen gleichzeitig die Magen- und Dickdarmbewegungen (SCHMID und KINZELMEIER<sup>3</sup>).

Der Nachweis einer *verminderten* Serotoninbildung gelang bisher lediglich in einem einzigen Fall mit ausge-

<sup>1</sup> F. LEMBECK, *Nature* 172, 910 (1953). – A. SJOERDSEMA, H. WEISSBACH und S. UDENFRIEND, *Amer. J. Med.* 20, 520 (1956). – P. J. D. SNOW, J. E. LENNARD-JONES, C. CURZON und R. S. STACEY, *Lancet* ii, 1955, 1004. – J. WALDENSTRÖM, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 62, 652 (1956).

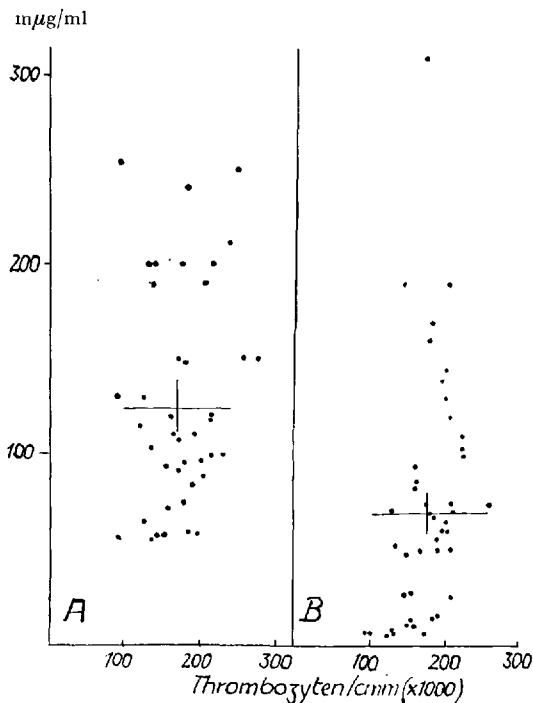
<sup>2</sup> B. J. HAVERBACK, C. A. M. HOGBEN, N. C. MORAN und L. L. TERRY, *Gastroenterology* 32, 1058 (1957). – B. J. HAVERBACK und P. J. D. DAVIDSON, *Gastroenterology* 35, 570 (1958). – T. R. HENDRIX, M. ATKINSON, J. A. CLIFTON und F. J. INGELFINGER, *Amer. J. Med.* 23, 886 (1957). – E. SCHMID und H. KINZELMEIER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236, 51 (1959); *Gastroenterologia* (im Druck).

<sup>7</sup> G. E. BOXER, M. P. PRUSS, and R. S. GOODHART, *J. Nutr.* 63, 623 (1957).

<sup>8</sup> W. P. PARRISH, H. W. LOY, and O. L. KLINE, *J. Ass. off. agric. Chem., Wash.* 39, 157 (1956).

dehnter Darmresektion (HAVERBACK und DAVIDSON<sup>2</sup>). Da beim Hund besonders hohe Serotoninmengen in den präpylorischen Anteilen der Magenmukosa enthalten sind<sup>3</sup>, ergab sich die Frage, ob nach Magenresektion die Konzentration dieses biogenen Amins im menschlichen Blut erniedrigt ist.

**Methodik.** Azetonextrakte aus Vollblut wurden am isolierten Rattenuterus nach GADDUM *et al.*<sup>4</sup> mit Lösungen von 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat<sup>5</sup> bekannter Konzentrationen verglichen. Zum Ausschluss anderer Uterus-erregender Substanzen wurde an die Serotoninbestimmung der Blockadeversuch mit *d*-Lysergsäurediäthylamid<sup>6</sup> oder dessen 2-Brom-Derivat<sup>5</sup> angeschlossen. Die Zählung der Thrombozyten erfolgte nach FONIO.



Der Blut-Serotoningehalt wurde bei 45 Magenoperierten im Alter von 32 bis 70 Jahren (40 Männer, 5 Frauen) bestimmt. Bei zwei Patienten lag eine Exstirpation des gesamten Magens vor. 41mal war die Operation nach BILLROTH II, zweimal nach BILLROTH I durchgeführt worden. Der Eingriff lag 10 Tage bis 34 Jahre, im Mittel 9 Jahre zurück. Vergleichsuntersuchungen erfolgten an 41 Personen gleichen Alters, bei denen ein organisches Leiden des Magendarmkanals oder eine Blutkrankheit (vgl. <sup>6</sup>) ausgeschlossen werden konnte. Ausserdem wurden 16 Patienten mit peptischem Geschwür sowie 11 Kranke mit Hepatitis oder Leberzirrhose untersucht.

**Ergebnisse und Diskussion.** Der Serotoningehalt des Blutes magenresezierter Patienten betrug im Mittel  $68 \pm 10$  mµg/ml (Abb. B), bei der normalen Vergleichsgruppe  $127 \pm 9$  mµg/ml (Abb. A; vgl. HARDISTY und

STACEY<sup>6</sup>). Die Unterschiede beider Gruppen sind signifikant ( $P < 0,001$ ). Eine Abhängigkeit des Serotonin-Blutspiegels vom Lebensalter fand sich nicht. Bei den Magenresezierten bestand auch keine Relation der 5-Hydroxytryptaminwerte zur Dauer des postoperativen Intervalls oder zum Auftreten eines Dumping-Syndroms. Da bei 9 Kranken mit Resektion und einem mit Total-exstirpation des Magens Serotonin-Blutspiegel gefunden wurden, die dem oberen Bereich der Vergleichsgruppe entsprachen<sup>7</sup>, scheint der Verlust Serotonin-bildenden Gewebes durch den operativen Eingriff nicht der einzige Faktor beim Zustandekommen erniedrigter Blutwerte zu sein.

Da Anämien mit erniedrigten Serotoninwerten einhergehen können (HARDISTY und STACEY, SCHMID *et al.*<sup>6</sup>), war auch dieser Faktor in unserem Untersuchungsmaterial zu prüfen. Abgesehen von einem Fall mit fraglicher perniziöser Anämie liessen sich sonst Störungen der Blutbildung nicht erkennen. Hämorrhagische Diathesen waren bei den Magenresezierten nicht nachzuweisen, die Thrombozytenzahlen wiesen in beiden Gruppen keine Unterschiede auf. Die Blutungs- und Gerinnungszeiten lagen bei 8 Probanden mit stark erniedrigten Serotoninwerten im Bereich der Norm. Im Gegensatz zu früheren Anschauungen<sup>8</sup> stimmt dieser Befund überein mit der in letzter Zeit vertretenen Auffassung<sup>9</sup>, dass Serotonin keinen wesentlichen Einfluss auf die Blutstillung ausübt.

Bei 42 von 45 geprüften Fällen handelte es sich um operierte Ulkuskranke. Die bei 16 nichtoperierten Geschwürsträgern untersuchten Serotoninblutspiegel lagen mit  $117 \pm 3$  mµg/ml im Normalbereich. Beziehungen zwischen der Ulkuskrankheit und pathologischen Serotoninwerten bestehen somit nicht. An 11 von 13 Magenresezierten mit Leberschädigung fanden sich erniedrigte Serotoninwerte; in einer Vergleichsgruppe von 11 Leberkranken ohne Magenresektion waren die Blutkonzentrationen mit  $78 \pm 6$  mµg/ml ebenfalls erniedrigt. Ob bei Leberkranken und Magenresezierten gleiche kausale Faktoren von Bedeutung sind, etwa eine Störung im Tryptophanstoffwechsel<sup>10</sup>, müssen weitere Untersuchungen klären.

E. SCHMID, H. KINZELMEIER  
und I. SENG

Medizinische Universitätsklinik Erlangen, 13. März 1959.

#### Summary

Serotonin content of blood was subnormal in 22 out of 45 patients on whom a resection of the stomach had been performed. Disease of the liver may be an additional cause for low serotonin blood-levels.

<sup>7</sup> An einem weiteren Patienten waren 4 Jahre vor der Untersuchung 2 m Ileum reseziert worden. Der Serotoningehalt des Blutes lag hier mit 130 mµg/ml im Bereich der Norm.

<sup>8</sup> M. BRACCO und P. C. CURTI, *Exper.* 10, 71 (1954). – W. C. MILNE und S. M. COHN, *Amer. J. Physiol.* 189, 470 (1957).

<sup>9</sup> V. ERSFAMER, *Arzneimittelforsch.* 8, 571 (1958). – R. M. HARDISTY, G. I. C. INGRAM und R. S. STACEY, *Exper.* 12, 424 (1956). – P. A. SHORE, A. PLETSCHER und B. B. BRODIE, *J. Pharmacol.* 116, 51 (1956). – N. R. SHULMAN, G. I. PLITMAN und S. UDENFRIEND, *Clin. Res. Proc.* 4, 27 (1956).

<sup>10</sup> R. M. DONALDSON und S. J. GRAY, *Gastroenterology* 36, 7 (1959). – S. UDENFRIEND, E. TITUS, H. WEISSBACH und R. E. PETERSON, *J. biol. Chem.* 219, 335 (1956).

<sup>3</sup> W. FELDBERG und C. C. TOH, *J. Physiol.* 119, 352 (1953).

<sup>4</sup> J. H. GADDUM, W. S. PEART und M. VOGT, *J. Physiol.* 108, 467 (1949).

<sup>5</sup> Für die freundliche Überlassung von Serotonin sind wir der DEUTSCHEN HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzach/Baden, für LSD 25 und BOL 148 der SANDOZ AG, Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>6</sup> F. S. BIGELOW, *J. lab. clin. Med.* 43, 759 (1954). – R. M. HARDISTY und R. S. STACEY, *Brit. J. Haematol.* 3, 292 (1957). – E. SCHMID, S. WITTE, J. STERN und K. TH. SCHRICKER, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* (im Druck).