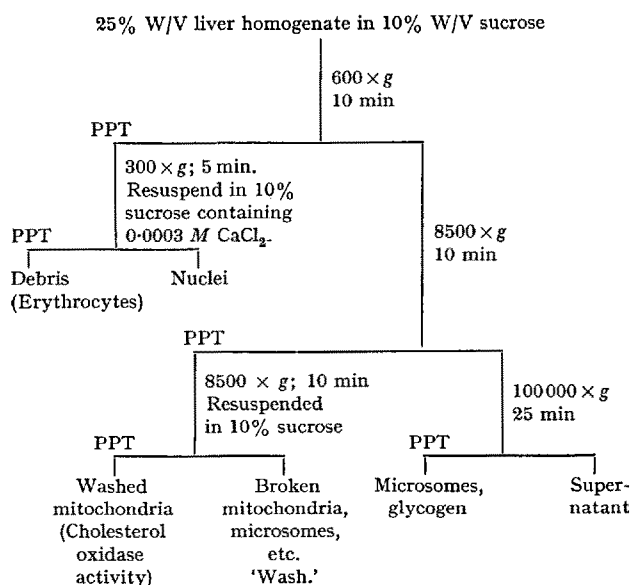


## Scheme of Liver Fractionation



**Acknowledgements.** We wish to thank Mrs. R. KOLMAN and Mrs. M. COTTRELL for skillful technical assistance. We are grateful to Dr. S. COOPERBAND for making the human liver available to us and to Dr. L. FERRIGAN for the monkey liver.

This work was supported, in part, by grants from The National Institutes of Health (H-3299) and the John A. Hartford Foundation, Inc.

D. KRITCHEVSKY, J. LANGAN,  
and M. W. WHITEHOUSE<sup>11</sup>

Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia (Pennsylvania) and Department of Biochemistry, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, March 7, 1960.

## Zusammenfassung

Der Cholesteringehalt der subzellulären Komponenten von Lebergewebe verschiedener Tierarten wurde untersucht. Die subzellulären Fraktionen bestanden hauptsächlich aus Mitochondrien und waren relativ frei von Mikrosomen.

### Transaminasenaktivität nach Methyltestosteron-, Testosteronpropionat-, Chlorpromazin- und Methylthiouracilbehandlung

Eingehendere Untersuchungen über Aktivitätsänderungen der Transaminasen im Serum (SGO-T, SGP-T) liegen vor allem bei Herzinfarkt und bei Lebererkrankungen vor. Anfangs glaubte man, dass bei Lebererkrankungen der Fermentanstieg im Serum von dem Ausmass der Zellschädigung abhängig sei. Später jedoch haben experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen gezeigt, dass die Höhe der Serum-Fermentaktivität nicht nur durch die Freisetzung der Fermente aus dem erkrankten Organ beeinflusst wird, sondern auch von der Grösse des Fermentschwundes aus der Blutbahn abhängig ist. Nach AMELUNG *et al.*<sup>1</sup> können an dem Fermentschwund folgende Vorgänge beteiligt sein:

1. intra- oder extravasaler Abbau bzw. Inaktivierung der Transaminasen;

2. Aufnahme der Fermente in aktiver Form durch die Zellen;

3. Ausscheidung der Fermente durch Leber oder Niere. Auf eine Diskrepanz zwischen dem Ausmass der Lebernekrosen und der Aktivitätszunahme der Transaminasen im Blutserum machten schon MOLANDER *et al.*<sup>2</sup> aufmerksam, die bei Kranken mit cholangiolitischer Zirrhose, wo in der Leber weniger eine Nekrose zu finden war, eine höhere Transaminasenaktivität vorfanden als bei Kranken mit Laenecscher Zirrhose. Einige Arzneimittel (Salvarsan, Methyltestosteron, Paraaminosalicylsäure, Methylthiouracil, Chlorpromazin, Phenothiazin, Toluylen-diamin, Dinitrophenol, Atophan) können eine cholangiolitische Hepatitis mit Icterus hervorrufen. Grösste Aufmerksamkeit widmet man in letzter Zeit dem Icterus nach der Chlorpromazinbehandlung und seiner Derivate. Der Icterus nach diesem Arzneimittel tritt ungefähr in 1% der Fälle ein, jedoch haben SHAY und SIPLET<sup>3</sup> eine Aktivitätszunahme der SGO-T während 1–4wöchiger Therapie bei fast 30% ihrer Kranken festgestellt.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, nicht nur den Einfluss des Chlorpromazins, sondern auch des Methyltestosterons und Methylthiouracils auf die Fermentaktivität der SGO-T und SGP-T zu verfolgen. Wir untersuchten 62 Kranke der Psychiatrischen Abteilung, die mit Chlorpromazin etwas über 2 Wochen behandelt wurden. Eine Aktivitätserhöhung der SGO-T mit einem Maximalwert von 248 Einheiten fanden wir bei 12 Kranken. Die Aktivitätsbestimmung wurde jedoch nicht in allen Fällen von Beginn der Chlorpromazinbehandlung an durchgeführt. Eine 14tägige perorale Methylthiouracilbehandlung (200 bis 400 mg täglich), die bei 6 Kranken angesetzt wurde, rief keinen bemerkenswerten Aktivitätsanstieg hervor. Weitere 40 Kranke bekamen vorwiegend wegen Osteoporose 30 mg Methyltestosteron *per os* täglich. Bei 31 Kranken (77%) wurde nach durchschnittlicher 10tägiger Behandlung ein Anstieg der SGO-T (Maximalwert 275 Einheiten) und der SGP-T (Maximalwert 260 Einheiten) gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung festgestellt. Die Leberfunktionsteste (Bilirubinämie, Thymoltrübungstest, Takatareaktion und Weltmannkoagulationsband) blieben unverändert. Bei 10 Patienten, die täglich 30 mg Testosteronpropionat i. m. mindestens 14 Tage hindurch erhielten, wurde keine Aktivitätsveränderung der Transaminasen beobachtet. Bei 6 Versuchsratten (3 weibliche und 3 männliche), denen 10 Tage lang täglich 5 mg Methyltestosteron verabreicht wurde, haben wir keine histologischen Veränderungen in der Leber vorgefunden.

An Hand unserer Ergebnisse müssen wir annehmen, dass Methyltestosteron im Vergleich zu Chlorpromazin wesentlich öfters einen Aktivitätsanstieg der Transaminasen hervorruft. Der Aktivitätsanstieg ist beim Methyltestosteron wahrscheinlich durch die Methylgruppe bedingt und braucht nicht immer eine toxische Schädigung der Leber zu bedeuten.

Wir danken Herrn Prof. E. VENCOVSKÝ von der Psychiatrischen Universitätsklinik Plzeň für die freundliche Überlassung des Krankengutes und Herrn Prof. J. VANĚK aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut für die Anfertigung der histologischen Präparate.

V. PETERA und V. LAHN

Medizinische Universitätsklinik Plzeň (Tschechoslowakei), 3. März 1960.

<sup>1</sup> D. AMELUNG, H. D. HORN und E. SCHRÖDER, *Klin. Wschr.* 36, 963 (1958).

<sup>2</sup> D. W. MOLANDER, E. SHEPHARD und A. M. PAYNE, *J. Amer. med. Ass.* 163, 1461 (1957).

<sup>3</sup> H. SHAY und H. SIPLET, *Gastroenterology* 32, 571 (1957).

Summary

The treatment of 62 patients with chlorpromazine was followed by a rise of SGO-T in the serum in 20% of them. Six other patients were treated with a daily dose of 200 to 400 mg Methylthiouracil for 14 days. No elevation of serum transaminases was observed. The application of a daily dose of 30 mg methyl testosterone to 40 other patients was followed by a rise of SGO-T and SGP-T in 77% of them. The maximal elevation of SGO-T was 275 U. and of SGP-T 260 U., and this was reached during 10 days of therapy on an average. This effect is bound to the methyl group of methyl testosterone, since in 10 patients, treated with the same dose of testosterone propionate, the serum transaminases activity were not influenced.

Einfluss der Wurzeln  
auf die Trigonellinsynthese bei *Coffea arabica*

In der letzten Zeit wird der Bedeutung der Wurzeln als Syntheseort sekundärer Pflanzenstoffe besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Das gilt vor allem für Alkaloide, deren Synthese zum Teil in den Wurzeln lokalisiert werden konnte. Die Biosynthese eines der einfachsten Alkaloide, des Trigonellins, ist bisher nicht aufgeklärt worden. ZEIJLEMAKER<sup>1</sup> konnte bei Erbsenpflanzen zeigen, dass die N-Methylierung von Nikotinsäure zu Trigonellin auch in abgeschnittenen Sprossen vor sich geht. In dieser vorläufigen Mitteilung möchten wir die Resultate von vergleichenden Versuchen über die Trigonellin-Synthese bei jungen Pflanzen von *Coffea arabica* bekanntgeben. Unter Verwendung von C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> sollte markiertes Trigonellin erhalten werden. Es zeigte sich, dass der Einbau von C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> in Trigonellin stark abhängig war vom Vorhandensein

Aus der Tabelle mit den Versuchsergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden.

1. Die Variation des absoluten Gehaltes an Trigonellin zeigt, dass in den jungen Blättern (1–2) eine intensive Synthese vor sich geht.
2. Vom 2. bis zum 5. Blatt nimmt der Trigonellin-gehalt ab.
3. Die spezifische Aktivität des Trigonellins ist in den älteren Blättern viel höher als in den jüngeren. Das trifft für alle drei Versuche zu. Die genauere Ursache dieser charakteristischen Altersunterschiede soll durch weitere Untersuchungen aufgeklärt werden.
4. Sowohl Entfernung des Wurzelsystems wie auch die Unterbrechung der Rindenverbindung Sprosswurzel wirken sich in einer beträchtlichen Erhöhung der spezifischen Aktivität des Trigonellins in den Blättern aus.

Es zeigt sich somit, dass die Wurzeln offenbar einen Einfluss auf die Trigonellinsynthese in den Blättern haben. Dieser Einfluss ist wahrscheinlich indirekt. Entfernung der Wurzeln oder Ringelung verhindert den Abtransport der Assimilate in die Wurzeln. Es ist zu erwarten, dass dadurch die spezifische Aktivität von Stoffwechselprodukten, die aus Assimilation entstehen, höher werden kann. Andererseits haben weitere Untersuchungen an diesem Institut Anhaltspunkte dafür gegeben, dass auch Trigonellin aus Blättern abtransportiert werden kann. Wird dieser Transport unterbunden, so könnte eine vorübergehende Erhöhung der spezifischen Aktivität des Trigonellins gegenüber der intakten Kontrolle erwartet werden.

Herrn Prof. Dr. H. WANNER danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit. Für die technische Hilfe danke ich Frau M. STAMFELI und Fräulein R. WEGMAN. Diese Arbeit wurde durch ein Stipendium der Rockefeller Foundation ermöglicht. Für materielle Unterstützung danken wir ferner der Schweizerischen Kommission für Atomwissenschaft.

Blattpaar von oben nach unten	Trigonellin								
	intakte Pflanze			Pflanze ohne Wurzeln			Pflanze geringelt		
	mg <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	Spez. Aktivität <sup>c</sup>	mg	%	Spez. Aktivität	mg	%	Spez. Aktivität
1	0,99	0,29	6,30 · 10 <sup>6</sup>	1,21	0,32	14,39 · 10 <sup>6</sup>	0,18	0,13	12,88 · 10 <sup>6</sup>
2	6,05	0,22	10,27 · 10 <sup>6</sup>	5,83	0,27	15,36 · 10 <sup>6</sup>	4,96	0,23	19,18 · 10 <sup>6</sup>
3	2,96	0,12	2,09 · 10 <sup>6</sup>	2,40	0,14	8,29 · 10 <sup>6</sup>	3,71	0,17	2,05 · 10 <sup>6</sup>
4	1,28	0,19	23,91 · 10 <sup>6</sup>	1,48	0,20	32,07 · 10 <sup>6</sup>	2,02	0,23	49,59 · 10 <sup>6</sup>
5	0,22	0,05	38,36 · 10 <sup>6</sup>	0,34	0,07	48,93 · 10 <sup>6</sup>	0,51	0,09	45,76 · 10 <sup>6</sup>
Σ	11,50	—		11,26	—		11,39	—	

<sup>a</sup> Gesamtgehalt. <sup>b</sup> Gehalt bezogen auf Frischgewicht. <sup>c</sup> Impulse/min/mM (ipm/mM).

oder Fehlen eines Wurzelsystems. Es wurden 3 Versuchsbedingungen angewendet: 1. Intakte 1jährige Pflanzen mit 5 Blattpaaren über den Kotyledonen. 2. Gleichaltrige Pflanzen mit abgeschnittenem Wurzelsystem (Sprosse in Leitungswasser gestellt). 3. Gleich alte Pflanzen mit 5 mm breiter Ringelung unter den Kotyledonen. Die Pflanzen erhielten unter Belichtung je 200 µC C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>, die in 6–7 h assimiliert wurden. 24 h nach Versuchsbeginn kamen die Pflanzen zur Analyse. Den Trigonellengehalt ermittelten wir durch papierelektrophoretische (Abtrennung der löslichen Kohlehydrate) und papierchromatographische Isolierung der Substanz sowie spektrophotometrische Bestimmung der Konzentration (Absorptionsmaximum 265 mµ). Die Radioaktivität der Proben wurden mit einem Methan-Druckflusszähler in sehr dünner Schicht gemessen. Die Selbstabsorption konnten wir bei einer Schichtdicke von einigen γ/cm<sup>2</sup> vernachlässigen.

K. BLAIM<sup>2</sup>  
Institut für allgemeine Botanik, Universität Zürich,  
18. Februar 1960.

Summary

Young plants of *Coffea arabica* were fed 200 µC C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> each, the carbon dioxide being absorbed by photosynthesis. The specific activity of the alkaloid trigonelline contained in the leaves was shown to be strongly dependent of leaf age. Excised plants without root system or plants with an interrupted shoot-root connection as regards phloem transport (by girdling the stem below the cotyledons) incorporate more radioactive carbon into the molecule of trigonelline than intact plants.

<sup>1</sup> F. C. J. ZEIJLEMAKER, Acta bot. neerl. 2, 123 (1953).  
<sup>2</sup> Ständige Adresse: Pulawy J.U.N.G. Polen.