

(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik zu Fukuoka, Japan  
[Vorstand: Prof. Dr. *M. Shimoda*.])

## Studien über die Fermente im Gehirn.

### II. Mitteilung.

Über Nadioxydase, Katalase, Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn von dauernd unter etwa 38° C gehaltenen Kaninchen und von Sommerencephalitikern.

Von

Dr. Hirotoshi Maruyama, Generalarzt.

(Eingegangen am 16. Februar 1935.)

#### I. Einleitung.

Nach Meinung vieler Autoren<sup>1-8</sup> entsteht bei Oxydation des lebenden Gewebes Wasserstoffperoxyd, das aber durch Katalase im Gewebe sofort zu Sauerstoff und Wasser gespalten und entgiftet wird. Um die Frage hier zu entscheiden, ob eine bedeutende Abnahme des Gehaltes an Katalase des Gehirns im Sommer, wie aus meiner ersten Mitteilung<sup>9</sup> hervorgeht, eine gewisse Beziehung zu der nur im Sommer auftretenden Sommerencephalitis<sup>10</sup> hat, bestimmte ich zunächst im Winter bei lange Zeit unter etwa 38° C gehaltenen, mit einer verdünnten, neutralisierten Wasserstoffperoxydlösung etwa 60 Tage lang täglich eingespritzten Kaninchen, dann im Sommer bei Sommerencephalitikern und bei Krebskranken gleichzeitig die Nadioxydase, Katalase, Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn und im Blut.

#### II. Über die Nadioxydase, Katalase, Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn von dauernd unter etwa 38° C gehaltenen und mit Wasserstoffperoxydlösung eingespritzten Kaninchen, von Sommerencephalitikern und Krebskranken.

Das Material der Versuche wurde beim Gehirn von 10 dauernd bei etwa 38° C gehaltenen, 7 mit Wasserstoffperoxydlösung gespritzten Kaninchen, 7 Encephalitikern und 4 Krebskranken entnommen, während es beim Blut, wobei nur Nadioxydase und Katalase bestimmt wurden, von 7 Encephalitikern und 5 Gesunden stammte. Die Untersuchung wurde bei den unter etwa 38° C verbleibenden Kaninchen im Winter — bei mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchen einerseits (3 Fällen) in der Zeit vom 8.—15. 6., andererseits (4 Fällen) im Winter —, bei den übrigen ganz im Sommer angestellt. Die Bestimmung wurde nach der in meiner ersten Mitteilung beschriebenen Methode ausgeführt, indem bei Blut-Nadioxydase 0,1 ccm (1 ccm einer 10%igen Blut-Ringer-

lösung), bei Blutkatalase 0,002 ccm Blut ( $\frac{1}{5}$  von 1 ccm einer 1% Blut enthaltenden Ringerlösung) zur Anwendung kamen.

Um zunächst der Frage nachzugehen, ob im Winter der Gehalt an Katalase vom Gehirn bei lange Zeit unter etwa 38° C gehaltenen Tieren ebenso herabgesetzt wird, wie im Sommer, wurden 20 Kaninchen und 1 Affe in einem Raum bei etwa 38° C 3—60 Tage hindurch gehalten. 9 (wegen zu weniger Tage wurde die Untersuchung hierbei meist nicht durchgeführt) unter 20 Kaninchen gingen dabei innerhalb 3—8 Tagen, die übrigen innerhalb 16—60 Tagen meist unter allgemeinen Krämpfen zugrunde (bei der Obduktion war ohne Ausnahme eine bedeutende Kongestion im Schädel nachweisbar), während der Affe dabei ganz gesund blieb. Der Gehalt an Katalase (mit  $\frac{n}{10}$  KMnO<sub>4</sub>-Lösung in Kubikzentimeter repräsentiert) in 0,1 g Gehirn gab bei 3 unter 10 Versuchskaninchen den geringen Wert von 11,8—15,6 ccm bei 3stündigem Stehenlassen im Brutschrank, während bei den übrigen der Katalasegehalt mit 18,2—23,6 ccm wie bei normalen Tieren ermittelt wurde. Daraus geht hervor, daß auch im Winter die Katalase des Gehirns, wenn auch bei nur 3 unter 10 Fällen, bei dauerndem Verweilen unter etwa 38° C, herabgesetzt werden kann.

Während bei der subcutanen Injektion von Wasserstoffperoxyd (als neutralisierte, 0,5% Wasserstoffperoxyd enthaltende Ringerlösung) in Dosen von 0,05 ccm pro Kilogramm Körpergewicht das Kaninchen unter allgemeinen Krämpfen zum Tode (der auf Gehirnembolie des durch Katalase aus dem im Blutgefäß resorbierten Wasserstoffperoxyd gespaltenen Sauerstoffs beruht) geführt wurde, konnte man bei intraperitonealem Einspritzen desselben die Lebensgefahr mit Sicherheit vermeiden. Daher wurde das Wasserstoffperoxyd dem Kaninchen in der Dosis von 0,025—0,05 ccm pro Kilogramm Körpergewicht etwa 60 Tage hindurch täglich intraperitoneal eingespritzt. Wenn das Tier infolge der dadurch meist auftretenden allgemeinen intensiven Peritonitis im Agonalzustand lag, so wurde es getötet und kam zur Untersuchung.

Die Ergebnisse meiner Versuche über den Gehalt an Nadioxydase im Gehirn und Blut bei dauernd unter etwa 38° C gehaltenen, bei mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchen, bei Sommerencephalitikern und bei Krebskranken ließen sich in der Tabelle 1 in Durchschnittswerten zusammenfassen. Der Gehalt an Nadioxydase in 0,1 g Gehirn blieb, wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, bei lange Zeit unter etwa 38° C gehaltenen und bei mit Wasserstoffperoxydlösung eingespritzten Kaninchen im Vergleich mit einer 10 mm dicken Schicht einer 0,006%igen Fuchsinlösung mit 10,5 und 9,0 mm im Mittel innerhalb normaler Grenzen. Der Nadioxydasegehalt des Gehirns wird also durch die obengenannten Bedingungen nicht beeinflußt. Der Nadioxydasegehalt in 0,1 g Gehirn gab sowohl bei Sommerencephalitikern

als auch bei Krebskranken einen im Vergleich zu normalem Kaninchenhirn nur wenig niedrigeren Wert von 15,4 bzw. 14,4 mm im Mittel.

Tabelle 1. Der einer 10 mm dicken Schicht einer 0,0006%igen Fuchsinslösung entsprechende, durchschnittliche Gehalt an Nadioxydase in 0,1 g Gehirn und 0,1 ccm Blut von Kaninchen unter untenstehenden Bedingungen sowie von verschiedenen Kranken in mm.

Vorbehandlung der Versuchstiere sowie Materialname	Dauer der Vorbehandlung in Tagen	Jahreszeit bei der Untersuchung	Zeitpunkt nach dem Tode in Stunden	Bei Kontrolle	Bei Nadioxydase
Dauernd bei etwa 38° C gehaltene {	33	Winter	etwa 1½	9,5	10,5
Tiere (Hirn) . . . . .	30		„ 15	10,1	10,5
Dauernd eine $H_2O_2$ -Lösung injizierte Tiere (Hirn) . . . . .	60	Juni und Winter	„ 2 „ 62	10,0 9,1	9,0 15,4
Sommerencephalitikergehirn . . . . .	—	Sommer	„ 23	7,5	14,4
Krebskrankengehirn . . . . .	—	Sommer	„ 78	8,2	12,4
Sommerencephalitikerblut . . . . .	—	Sommer	„ 2	8,4	11,9
Gesundenblut . . . . .	—	Sommer			

Anmerkungen. 1. Bei der Kontrolle wurde hier der einer 10 mm dicken Schicht einer 0,0002%igen Fuchsinslösung entsprechende, durchschnittliche Wert in Millimeter gezeigt. 2. Über den normalen Nadioxydasewert im Kaninchenhirn siehe meine I. Mitteilung.

In 0,1 ccm Blut betrug er bei Sommerencephalitikern bzw. Gesunden 12,4 bzw. 11,9 mm im Mittel. Daraus ergibt sich, daß der Gehalt an Nadioxydase von 0,1 ccm Menschenblut ungefähr dem von 0,1 g Menschenhirn entspricht. Bei dauernd unter etwa 38° C gehaltenen Kaninchen ergibt er sowohl bei etwa 1½ Stunden als auch bei etwa 15 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn genau denselben Wert. Es verhielt sich auch beim etwa 60 bzw. 23 Stunden nach dem Tode untersuchten Sommerencephalitiker bzw. Krebskrankengehirn ähnlich. Der Gehalt an Nadioxydase im Gehirn geht also im Verlauf von etwa 60 Stunden nach dem Tode kaum herunter.

Der Katalasegehalt des Gehirns und des Blutes von dauernd bei etwa 38° C gehaltenen und mit Wasserstoffperoxydlösung eingespritzten Kaninchen, von Sommerencephalitikern und Krebskranken wurde in Durchschnittszahlen in der Tabelle 2 zusammengestellt. Im Winter betrug der Gehalt an Katalase von 0,1 g Gehirn, bei dauernd unter etwa 38° C gebliebenen Kaninchen, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, bei 3ständigem Stehenbleiben im Brutschrank durchschnittlich 19,1 ccm. Bei etwa 60 Tage lang mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchen zeigte er den normalen Wert von 18,2 ccm im Mittel. Während er im Sommer beim Krebskrankengehirn einen ebenso geringen Wert von 11,8 ccm im Mittel wie bei normalen Kaninchen im Sommer gab, wies er beim Sommerencephalitikerhirn eine geringe Steigerung bis auf 16,7 ccm im Mittel auf, die auf der in der Gehirnsubstanz desselben nicht selten auftretenden

Capillarblutung zu beruhen scheint. Daraus erhellt, daß eine auffallende Abnahme des Gehaltes an Katalase im Gehirn im Sommer keine Beziehung zu der Sommerencephalitis hat, bei welcher der Gehalt des Gehirns an Katalase keineswegs herabgesetzt worden ist. Im Sommer zeigte der Katalasegehalt in  $\frac{1}{50}$  ccm (0,002 ccm) Blut bei Sommerencephalitikern bzw. Gesunden 16,3 bzw. 13,6 ccm im Mittel, während er in 0,1 g Gehirn derselben, wie schon erwähnt, 16,7 bzw. 11,8 ccm im Mittel betrug. Im Sommer entspricht der Gehalt an Katalase von 0,1 g Menschengehirn also ungefähr dem von  $\frac{1}{50}$  ccm Menschenblut. Ferner sinkt auch beim etwa 60 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn der Gehalt an Katalase ebensowenig ab, wie an Gehirn-Nadioxydase.

Tabelle 2. Der durchschnittliche Gehalt an Katalase (mit  $\frac{n}{10}$   $\text{KMnO}_4$ -Lösung ausgedrückt) in 0,1 g Gehirn und 0,002 ccm Blut von Kaninchen unter untenstehenden Bedingungen sowie von verschiedenen Kranken in ccm.

Vorbehandlung der Versuchstiere sowie Materialname	Jahreszeit bei der Untersuchung	Zeitpunkt nach dem Tode in Stunden	Zeit des Stehenlassens bei 37° C in Stunden				
			0	$\frac{1}{2}$	1	2	3
Dauernd bei etwa 38° C gehaltene Tiere (Hirn) . . . . .	Winter	etwa 3	4,5	13,3	16,1	18,1	19,1
		„ 17	5,8	14,9	17,4	18,6	18,8
Dauernd mit einer $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung injizierte Tiere (Hirn) . . . . .	Juni und Winter	„ 4	5,6	16,3	17,6	18,0	18,2
Sommerencephalitikerhirn . . . . .	Sommer	„ 64	5,2	14,3	15,9	16,3	16,7
Krebskrankengehirn . . . . .	Sommer	„ 25	4,4	11,1	11,5	11,8	11,8
Sommerencephalitikerblut . . . . .	Sommer	„ 80	10,3	16,3	16,0	15,6	
Gesundenblut . . . . .	Sommer	„ 4	9,1	13,6	13,2		

*Anmerkungen.* 1. Im Winter bei lange Zeit unter etwa 38° C gehaltenen Kaninchen zeigte der Gehalt an Katalase von 0,1 g Gehirn bei 3 unter 10 Versuchskaninchen einen geringen Wert von 11,8—15,6 ccm bei 3ständigem Stehenbleiben im Brutschrank, während er bei den übrigen den normalen Wert mit 18,2—23,6 ccm gab. 2. Über den normalen Wert von Kaninchenhirnkatalase siehe meine I. Mitteilung.

Den Gehalt an Glykolyse und Glykogenolyse im Gehirn von lange Zeit bei 38° C verbliebenen und mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchen, von Sommerencephalitikern und Krebskranken stellte ich in den Tabellen 3 und 4 in Durchschnittszahlen zusammen. Der Gehalt an Glykolyse im dauernd unter etwa 38° C gehaltenen und mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchenhirn (etwa 2½ Stunden nach dem Tode untersucht) betrug, wie aus der Tabelle 3 zu ersehen ist, ungefähr den normalen Wert von 139,4, 246,9 bzw. 396,0 mg-% im Mittel bei 2, 4 bzw. etwa 13ständigem Stehenbleiben im Brutschrank. Es ist hier vor allem bemerkenswert, daß die Glykolyse im etwa 12 bis 50 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn (sowohl beim Kaninchen- als auch beim Menschenhirn) bei 2 bzw. 4ständigem Stehenbleiben

im Brutschrank fast völlig ausblieb, während sie bei etwa 13stündigem Stehenlassen darin in Wirkung trat. Sie erreichte dabei immer den normalen Wert von 380,6—454,4 mg-% im Mittel.

Tabelle 3. Der durchschnittliche Gehalt an Glykolyse des Gehirns von Kaninchen unter untenstehenden Bedingungen sowie von verschiedenen Kranken in mg-% Zuckerwert.

Vorbehandlung der Versuchstiere sowie Materialname	Zeitpunkt nach dem Tode in Stunden	Anfangs-glucosegehalt	Gehalt an Gehirnglykolyse			Kontrolle
			Zeit des Stehenlassens bei 37° C in Stunden			
		0	2	4	etwa 13	
Dauernd bei etwa 38° C gehaltene Tiere	etwa 2 $\frac{1}{2}$ , „ 16	515,1, 535,6	119,0, 3,5	184,3, 86,0	413,3, 452,4	498,0, 493,4
Dauernd mit einer H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Lösung injizierte Tiere	„ 3	457,0	139,9	246,9	396,0	506,2
Sommerencephalitiker	„ 47	410,9	0,9	25,6	380,6	467,2
Krebskranke	„ 24	431,0	4,4	13,0	406,6	544,1

Anmerkungen. 1. Die Glykolyse im etwa 12—19 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn von dauernd bei etwa 38° C gehaltenen Kaninchen blieb bei 2—4stündigem Stehenbleiben im Brutschrank fast völlig aus, während sie bei etwa 13stündigem Stehenlassen darin in Wirkung mit normalem Wert trat. Auch bei etwa 18—50 Stunden nach dem Tode untersuchtem Gehirn von Sommerencephalitikern und Krebskranken verhielt es sich ähnlich. 2. Über den normalen Wert von Glykolyse und Glykogenolyse im Kaninchenhirn siehe meine I. Mitteilung.

Tabelle 4. Der durchschnittliche Gehalt an Glykogenolyse des Gehirns von Kaninchen unter untenstehenden Bedingungen sowie von verschiedenen Kranken in mg-% Zuckerwert.

Vorbehandlung der Versuchstiere sowie Materialname	Zeitpunkt nach dem Tode in Stunden	Anfangs-glykogengehalt	Gehalt an Gehirnglykogenolyse			Kontrolle
			Zeit des Stehenlassens bei 37° C in Stunden			
		0	2	4	etwa 13	
Dauernd bei etwa 38° C gehaltene Tiere	etwa 2 $\frac{1}{2}$ , „ 16	445,7, 441,9	181,6, 207,2	274,8, 325,3	413,7, 420,2	464,0, 424,4
Dauernd mit einer H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Lösung injizierte Tiere	„ 3	466,4	78,0	154,2	412,7	481,6
Sommerencephalitiker	„ 47	431,8	112,2	180,6	352,3	429,0
Krebskranke	„ 24	418,4	42,8	99,4	353,7	402,3

Wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist, ging die Glykogenolyse bei etwa 12—50 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirnen von unter etwa 38° C gehaltenen Kaninchen und Sommerencephalitikern, im Gegensatz zur Gehirnglykolyse, bei 2 bzw. 4stündigem Stehenlassen im Brutschrank fast gar nicht herunter. Bei lange Zeit unter 38° C gehaltenen Kaninchen wurde sie etwas beschleunigt (bei 2 bzw. 4stündigem Stehenbleiben im Brutschrank 207,2 bzw. 325,3 mg-% Zuckerwert im Mittel),

aber bei mit Wasserstoffperoxydlösung eingespritzten Kaninchen wurde sie etwas gehemmt (78,0 bzw. 154,2 mg-% im Mittel). Es ist hier vor allem zu bemerken, daß sie bei Krebskranken auffallend gehemmt wurde (42,8 bzw. 99,4 mg-% im Mittel), während sie bei Sommerencephalitikern den gleichen Wert (von 112,2 bzw. 180,6 mg-% im Mittel) wie bei normalen Kaninchen aufwies.

### III. Schlußfolgerungen.

A. Im Winter geht das Kaninchen bei dauerndem Verbleiben im Raum mit etwa 38° C innerhalb relativ weniger Tage (frühestens innerhalb ein paar, höchstens innerhalb 16—60 Tagen) meist unter allgemeinen Krämpfen zugrunde, während der Affe dabei ganz gesund bleibt.

B. Nadioxydase. 1. Der Gehalt an Nadioxydase im Gehirn bleibt bei dauernd bei etwa 38° C verbliebenen bzw. mit Wasserstoffperoxydlösung injizierten Kaninchen innerhalb normaler Grenzen. 2. Der Gehalt an Nadioxydase von Krebskranken- bzw. Sommerencephalitikergehirn gibt einen nur wenig niedrigeren Wert als beim normalen Kaninchenhirn. 3. Der Gehalt an Gehirn-Nadioxydase sinkt bis etwa 60 Stunden nach dem Tode ganz minimal ab. 4. Der Gehalt an Nadioxydase von 0,1 ccm Menschenblut ist fast der gleiche wie der von 0,1 g Menschenhirn.

C. Katalase. 1. Im Winter gibt der Gehalt an Katalase (mit  $\frac{n}{10}$  KMnO<sub>4</sub>-Lösung repräsentiert) im Gehirn von lange Zeit bei etwa 38° C gehaltenen Kaninchen bei 3 unter 10 Fällen einen geringen Wert und bei den übrigen ungefähr einen normalen Wert, während er bei mit verdünnter Wasserstoffperoxydlösung etwa 60 Tage lang eingespritzten Kaninchen einen völlig normalen Wert aufweist. 2. Während er im Sommer beim Krebskrankengehirn einen ebenso geringen Wert wie beim normalen Kaninchen im Sommer ergibt, zeigt er bei dem Sommerencephalitikerhirn eine geringe Steigerung, die auf der in der Gehirnsubstanz desselben manchmal auftretenden Capillarblutung zu beruhen scheint. 3. Beim etwa 60 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn geht der Gehalt an Katalase fast gar nicht herunter. 4. Im Sommer entspricht der Gehalt an Katalase in 0,1 g Menschenhirn ungefähr dem von  $\frac{1}{50}$  ccm (0,002 ccm) Menschenblut.

D. Glykolyse. 1. Die Glykolyse im lange Zeit bei etwa 38° C gehaltenen und mit Wasserstoffperoxydlösung eingespritzten Kaninchenhirn (etwa  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach dem Tode untersucht) gibt ungefähr einen normalen Wert. 2. Während die Glykolyse im etwa 12—50 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn (sowohl beim Kaninchen- als auch beim Menschenhirn) bei 2 bzw. 4ständigem Stehenlassen im Brutschrank fast völlig ausbleibt, tritt sie bei etwa 13ständigem Stehenbleiben darin in Wirkung, die dabei immer einen normalen Wert erreicht.

E. Glykogenolyse. 1. Die Glykogenolyse im etwa 12—50 Stunden nach dem Tode untersuchten Gehirn wird, im Gegensatz zur Gehirnglykolyse, bei 2 bzw. 4stündigem Stehenbleiben im Brutschrank kaum herabgesetzt. 2. Bei dauernd bei etwa 38° C gehaltenen Kaninchen wird die Glykogenolyse des Gehirns etwas beschleunigt, bei mit Wasserstoff-peroxydlösung längere Zeit hindurch injizierten Kaninchen aber wird sie etwas gehemmt. 3. Während sie bei Sommerencephalitikern den gleichen Wert wie bei normalen Kaninchen zeigt, wird sie bei Krebskranken auffallend gehemmt.

---

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Laew: U. S. Depot agric. report 1901, Nr 68. Zit. nach Morgulis: Erg. Physiol. **23**, 308 (1924). — <sup>2</sup> Schaffer: Amer. J. Physiol. **14**, 299 (1905). — <sup>3</sup> Dalmady u. Torday: Wien. klin. Wschr. **20**, 457 (1907). — <sup>4</sup> Wieland: Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2606 (1906); **46**, 3327 (1913); **47**, 2085 (1914); **54**, 2353 (1921); **55**, 3639 (1922). Zit. nach Erg. Physiol. **20**, 474 (1922). — <sup>5</sup> Morgulis: Erg. Physiol. **23**, 308 (1924). — <sup>6</sup> Stern: Biochem. Z. **182**, 139 (1927). — <sup>7</sup> Leod u. Gordon: Biochemic. J. **16**, 499 (1922); J. of Path. **26**, 332 (1923). — <sup>8</sup> Avery u. Neil: J. of exper. Med. **39**, 347, 357, 543, 757 (1924). — <sup>9</sup> Maruyama: Arch. f. Psychiatr. **102**, 430 (1934). — <sup>10</sup> Kaneko u. Aoki: Erg. inn. Med. **34**, 342 (1928).
-