

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik [Vorstand: Prof. Dr. O. Pötzl] und dem Physiologischen Institut [Vorstand: Prof. Dr. A. Durig] der Wiener Universität.)

Über die Cholinesterase im Blut bei Myasthenie und Morbus Parkinson.

Von
E. Pichler.

(Eingegangen am 24. November 1937.)

Seit der Entdeckung der Prostigminwirkung bei der Myasthenie durch *M. Walker*¹ hat man wiederholt versucht, den Mechanismus dieser Wirkung zu analysieren. Es hat den Anschein, als ob Prostigmin eine wenn auch nur vorübergehende kausale Beeinflussung der myasthenischen Grundstörung bewirkt. Da unser Wissen über die Pathogenese der Myasthenie noch keine befriedigenden Ergebnisse aufweist, steht zu hoffen, daß eine experimentelle Analyse der Prostigminwirkung zumindest einen Beitrag zum Myasthenieproblem erbringen würde. Das Prostigmin ist eine der vielen der Physostigminreihe angehörigen Substanzen, und unterscheidet sich vom Physostigmin nur durch das Fehlen der emetischen Wirkung beim Menschen. Die genaue Analyse der Physostigminwirkung verdanken wir *Loewi* und *Navratil*², die seine hemmende Wirkung auf das acetylcholinzerstörende Ferment (Cholinesterase) sicherstellen konnten. Nun wissen wir durch *Dale* und Mitarbeiter³, daß zu den cholinergischen Fasern, also solchen, bei denen die neurohumorale Übertragung durch Acetylcholin erfolgt, nicht nur vegetative Nerven gehören, sondern auch der zum quergestreiften Muskel ziehende motorische Nerv. Acetylcholin (Ac.ch.) und Cholinesterase (Ch.est.) spielen also wohl im System Nerv-Muskel prinzipiell die gleiche Rolle wie beim ursprünglichen *Leowischen* Modell Vagus-Herz. Angesichts der günstigen Beeinflussung des myasthenischen Muskels durch Prostigmin schien daher die Annahme gerechtfertigt, daß bei der Myasthenie entweder eine Störung der Bildung des Ac.ch. oder seiner Inaktivierung durch Esterase vorliegt. Prostigmin würde dann entweder das ungenügend gebildete Ac.ch. vor Zerstörung durch Esterase schützen oder im Falle einer pathologischen Steigerung der Esterase diese auf ein normales Ausmaß reduzieren. Bevor wir diese Frage untersuchten, mußten wir zunächst bei Gesunden und Myasthenikern untersuchen, ob Prostigmin überhaupt eine nachweisliche Hemmung der Ch.est. verursache.

Zu diesem Zweck verabreichten wir 0,001—0,0015 Prostigmin i.m., eine Menge, die nach *Walker* beim Myastheniker nach etwa 20 Min. eine stundenlang anhaltende Wirkung erzeugt. Die Blutabnahme erfolgte nüchtern unmittelbar vor

und 20 Min. nach der Prostigmininjektion. Zu diesem Zeitpunkt war die klinische Wirkung bei den Myasthenikern schon deutlich zu beobachten. Als Methode zur Ch.est.-Bestimmung im Blut wurde die von *Ammon*⁴ angegebene gewählt, bei der die Ac.ch.-Spaltung auf gasanalytischem Wege durch den *Warburg*schen Apparat gemessen wird. 2 ccm des abgenommenen Blutes wurden mit 0,2 ccm des von *Ammon* angegebenen Ringer, in dem 0,001 Liquoid (*Hoffmann-La Roche*) gelöst ist, gemischt und im Eisschrank aufbewahrt. Liquoid hat in dieser Konzentration nach *Ammon* keinen Einfluß auf den Spaltungsablauf des Ac.Ch., verhindert aber vollkommen die Gerinnung des Blutes. Als Substrat diente im Nikolaitrog 1,5 ccm einer 0,5% Ac.Ch.-Lösung (*Hoffmann-La Roche*), als Ferment 0,5 ccm einer Blutverdünnung von 0,2 ccm auf 10 ccm Ringer. Die Ablesung der Manometer erfolgte alle 10 Min. durch eine Stunde, oder alle 7 Min. durch 42 Min. Die Eigenhydrolyse des Ac.Ch. wurde jedesmal abgezogen. Bezüglich weiterer Einzelheiten der Methode sei auf die ausführlichen Angaben von *Ammon* verwiesen.

Die vier zu Versuchen herangezogenen Myastheniker sind durchwegs weiblichen Geschlechts. Zwei davon (St. und K.) zeigen ein voll ausgebildetes Krankheitsbild, Fall W. ist ein ganz initialer Fall mit Näseln bei längerem Sprechen, Fall J. ist ein stationäres Zustandsbild, bei dem im wesentlichen nur Augen-, Sprech- und Schluckmuskulatur betroffen sind. Bei allen 4 Patienten ist Prostigmin in der bekannten Weise wirksam.

In Tabelle 1 sind die nach der *Ammonschen* Methode gefundenen Werte für Ch.est. bei Normalen und Myasthenikern vor und nach

Tabelle 1.

Nr.		ccm CO ₂ in 1 Std.		Differenz
		Vor Prostigmin	Nach Prostigmin	
35, 37	Normal	66	57	— 14
45, 46		55	36	— 35
33, 34	Myasthenie K.	43	35	— 19
47, 48		50	34	— 32

Prostigmin wiedergegeben. Die Zahlen bedeuten Kubikmillimeter CO₂-Entwicklung in einer Stunde. Es zeigt sich, daß Prostigmin die fermentative Spaltungsfähigkeit des Blutes für Ac.ch. zu hemmen imstande ist, ebenso wie dies *Loewi* und *Navratil* für Physostigmin am Froschherzen nachgewiesen haben. Wenn auch nach Versuchen von *Feldberg* und *Rempel*⁵ dies für Prostigmin bei Versuchen in vitro bereits nachgewiesen ist, mußte erst sichergestellt werden, daß am Menschen so relativ kleine Mengen von Prostigmin eine nachweisliche Hemmung der Ch.est. bewirken können. Es zeigt sich weiterhin, daß Prostigmin bei Myasthenikern und Nichtmyasthenikern die Ch.est. nicht nur in der gleichen Richtung, sondern auch in annähernd gleichem Ausmaß beeinflusst. In einer nach Abschluß dieser Untersuchungen erschienenen Arbeit kommt *MacMurray*⁶ zu dem gleichen Resultat. Er konnte auch zeigen, daß durch Wegschaffen des Prostigmis mittels Dialyse die Aktivität des Blutes vollkommen wiederhergestellt wird, daß es sich also nicht um eine Verminderung, sondern um eine reversible teilweise Inaktivierung der Ch.est. handelt.

Nun war die Frage zu beantworten, auf welche Weise Prostigmin in das Stoffwechselgeschehen beim myasthenischen Muskel so günstig eingreift. Sollte die Wirksamkeit des Prostigmins auf der Esterasehemmung beruhen, so mußte daran gedacht werden, daß bei der Myasthenie ein Zuviel an Esterase vorhanden ist, dessen Wirksamkeit durch Prostigmin auf ein normales Ausmaß reduziert wird. Um darüber Aufschluß zu erhalten, mußte bei einer möglichst großen Zahl von Myasthenikern und bei Normalen die Ch.est. vergleichend untersucht werden. Dabei mußten wir uns auf Blutanalysen beschränken, deren Ergebnisse für die Verhältnisse im Muskel natürlich nur bedingten Wert haben können. Die mit der *Ammonschen* Methode erzielten Werte sind in der Tabelle 2 wiedergegeben. Es ist ersichtlich, daß nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch beim gleichen Patienten ziemlich

Tabelle 2.

Nr.	Normal cmm CO ₂	Nr.	Datum	Myasthenie cmm CO ₂	
35	66	13	2. 12. 36	St.	30
45	55	17	7. 12. 36	J.	50
6	61	24	17. 12. 36	W.	49
7	86	29	21. 12. 36	St.	27
8	76	31	21. 12. 36	K.	21
9	80	33	23. 12. 36	K.	43
10	69	47	16. 1. 37	K.	50
11	67				
16	76				
17	76				
18	76				
20	65				
21	59				
22	61 ¹				
Mittel	69,5				38,6

Normalen zu liegen kommt, glauben wir annehmen zu dürfen, daß das Spaltungsvermögen des Myasthenikerblutes für Ac.ch. ein geringeres ist als normal. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Untersucher stößt wegen Anwendung verschiedener Methoden auf Schwierigkeiten. *MacMurray*⁶ untersuchte nach der Titrationsmethode von *Stedman* 132 Personen auf ihren Ch.est.-Gehalt und fand, daß die 3 Fälle von Myasthenie im Bereich der Norm liegen. *Stedman*⁷ teilt in einer kurzen Notiz ohne Angabe von Zahlen mit, daß im defibrinierten Myasthenikerblut die Ch.est.-Werte die Tendenz haben, geringer zu sein als normal. Da nach *Ammon* die *Stedmansche* Methode durchaus nicht frei von Fehlerquellen ist, andererseits die *Ammonsche* Methode gerade zur statistischen Erfassung solcher Fragestellungen nach *Dale* und *Gaddum*⁸ besonders geeignet erscheint, halten wir unsere mit dieser Methode ermittelten Werte der Mitteilung wert und auch wegen ihres gleichsinnigen Verhaltens für verlässlich. Unsere Frage-

¹ Die Normalwerte wurden zum Teil von *E. Navratil* am gleichen Apparat mit der gleichen Methode bestimmt.

stellung kann also dahin beantwortet werden, daß bei der Myasthenie zumindest kein gesteigertes Ac.ch.-Spaltungsvermögen des Blutes, also *keine primäre Störung des Ch.est.-Stoffwechsels im Sinne einer Überfunktion* vorliegt.

Welche Schlußfolgerungen können wir aber daraus ziehen, daß bei der Myasthenie das Ac.ch.-Spaltungsvermögen des Blutes geringer ist als normal? Um darüber etwas aussagen zu können, muß vorerst die Frage besprochen werden, ob und welche Beziehungen zwischen Blutesterase und Gewebsesterase und weiterhin zwischen Gewebsesterase und Ac.ch.-Gehalt des betreffenden Organes bestehen.

Zur Frage der Beziehungen zwischen *Ch.est.-Gehalt der Gewebe und ihrem Ac.ch.-Äquivalent* liegen bereits einige Befunde vor. Nach Engelhardt⁹ sind dort, wo gleiche Mengen Vagusstoff zu finden sind, z. B. im Vorhof und Ventrikel des Frosches, auch die gleichen Mengen des den vagusstoffspaltenden Fermentes nachweisbar. In der Kammer des Säugetierherzens jedoch, wo nur ein geringer Bruchteil* des Ac.ch.-Gehaltes, der sich im Vorhof findet, vorhanden ist, ist auch der Fermentgehalt ein minimaler. Diese Parallelität zwischen Ch.est.- und Ac.ch.-Gehalt ist nach Dale und Gaddum in den meisten Geweben, so auch in der Skelettmuskulatur gewahrt. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, daß auch durch experimentelle Beeinflussung der Funktion, z. B. durch präganglionäre Entnervung des Ganglion cervicale ihr Ch.est.-Gehalt konform mit dem Ac.ch.-Äquivalent absinkt (Feldberg und Brown¹⁰, F. Th. v. Brücke¹¹). Der denervierte Muskel hat nach wenigen Tagen nur mehr einen Bruchteil seines normalen Esterasegehaltes (Martini und Torda¹⁷). Der Ch.est.-Gehalt des Gewebes wäre somit ein Indicator für die Funktion des betreffenden cholinergischen Systems. Sichere Anhaltspunkte über das Verhältnis zwischen *Gewebsesterase und Blutesterase* sind noch nicht bekannt. Die von uns bei der Myasthenie nachgewiesene Verminderung der Blut-Ch.est. könnte aber vielleicht als Ausdruck einer gleichzeitigen Esteraseverminderung an den motorischen Nervenendigungen der quergestreiften Muskulatur angesehen werden. Wenn man eine solche Verringerung der Ch.est. im myasthenischen Muskel zugrunde legt, kann nach dem oben Gesagten auf eine dauernde Unterfunktion des cholinergischen Mechanismus an den motorischen Nervenendigungen geschlossen werden. Dies würde eine gewisse Analogie zu den Befunden von Dale, Feldberg und Vogt¹² darstellen, die bei Ermüdung des Muskels jeweils eine Verminderung der Ac.ch.-Freimachung finden. Ob die Verminderung der Acetylcholinbildung an den motorischen Endplatten und die damit einhergehende Verminderung der Ch.est. die primäre Störung bei der Myasthenie darstellt, erscheint wahrscheinlich, ist aber nicht bewiesen. Die Prostigminwirkung bei der Myasthenie beruht nach alldem darauf, daß das Prostigmin durch eine partielle Inaktivierung der Esterase das in zu geringem Ausmaß gebildete

Ac.ch. vor Zerstörung schützt und so den fehlerhaften neurohumoralen Mechanismus reguliert.

Auf Grund dieser vorläufig nur hypothetischen Auffassung der Blut-cholinesterase als Indicator für die Funktion des neuromuskulären Apparats schien es naheliegend, eine andere Erkrankung, deren Beeinflussbarkeit durch vegetative Pharmaca bekannt ist, auf ihren Ch.est.-Gehalt zu untersuchen, nämlich den M. Parkinson und den postencephalitischen Parkinsonismus. Man kann sich die Wirksamkeit der Belladonna-Medikation so vorstellen, daß es den quergestreiften Muskel vor einem Übermaß an Ac.ch. schützt und auf diese Weise den Rigor abschwächt. Daß Ac.ch. den quergestreiften Muskel in eine Kontraktur versetzen kann, ist aus dem Tierversuch durch *Riesser* bekannt, ebenso, daß diese Kontraktur durch große Mengen von Atropin behebbar ist¹³. Man könnte also daran denken, daß die Starre beim Parkinson durch eine gesteigerte Ac.Ch.-Produktion im neuromuskulären Apparat zu erklären ist. Der Versuch, Ac.ch. selbst im Blut oder Liquor von Patienten mit M. Parkinson und postencephalitischem Parkinsonismus, wo es normalerweise auch nicht in Spuren vorhanden ist, nachzuweisen, mißlingt, auch dann, wenn man den Patienten vorher Prostigmin injiziert und Blut bzw. Liquor in Physostigmin auffängt. Bezüglich der dabei angewandten Methode s. *Hoff* und *Pichler*¹⁴. Das Ac.ch.-Spaltungsvermögen des Blutes ist gegenüber der Norm nicht verändert, wie aus Tabelle 3 hervorgeht. *Altenburger*¹⁵ kam in einer kürzlich erschienenen Arbeit zum

Tabelle 3.

Nr.		emm CO ₂		Differenz %
		in Ruhe	nach Arbeit	
27, 28	M. Parkinson W.	62	80	+ 29
43, 44	„ „ Stein	52	60	+ 15
41, 42	Parkinsonismus Z.	63	76	+ 20
53, 54	„ N.	56	72	+ 29
55, 56	„ Sta.	58	64	+ 10
39, 40	„ Loi.	53	53	0
Mittel		57,3	67,5	+ 17,1
35, 36	Normal	66	65	— 2
49, 50	Normal	62	67	+ 8
Mittel		64	66	+ 3
29, 30	Myasthenie St.	27	29	+ 7
31, 32	Myasthenie K.	21	22	+ 4
Mittel		24	25,5	+ 5,5

gleichen Resultat. Da Muskularbeit mit Ac.Ch.-Freimachung einhergeht, und wir Beziehungen zwischen dem Ac.ch.-Gehalt der Muskulatur und dem Ac.ch.-Spaltungsvermögen des Blutes annehmen, gingen wir dazu

über, vergleichsweise den Esterasegehalt des Blutes verschiedener Herkunft vor und nach Arbeit (Heben eines schweren Gegenstandes, Kniebeugen, beides 25mal ausgeführt) zu prüfen. Während normal und bei der Myasthenie nach der Arbeit keine Änderung nachzuweisen ist, steigt das Ac.ch.-Spaltungsvermögen des Parkinsonisten nach der Arbeit an und überschreitet in der Mehrzahl der Fälle die Fehlergrenze der Methode. Ein Patient (Loi.), der während einer Atropinkur (7,5 mg täglich) untersucht wurde, zeigte dieses Verhalten nicht. Rückschlüsse auf entsprechende abnorme Veränderungen im Acetyl-Cholingehalt der Muskulatur während der Arbeit (im Sinne einer übermäßig gesteigerten Ac.ch.-Freimachung) sind naheliegend, aber angesichts der zu geringen Differenzen noch nicht genügend fundiert.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Prostigmin hemmt das Acetylcholin-spaltungsvermögen des Blutes sowohl vom Normalen als auch vom Myastheniker. Das Acetylcholin-spaltungsvermögen des Myasthenikerblutes ist in allen untersuchten Fällen ein geringeres als normal. Dies spricht wahrscheinlich für eine Unterfunktion des neurohumoralen Mechanismus im neuromuskulären Apparat. Die Prostigminwirkung beruht somit darauf, daß es die Acetylcholin-spaltung durch Esterase hemmt.

2. Acetylcholin ist bei M. Parkinson weder im Blut noch im Liquor nachzuweisen. Nach Muskelarbeit zeigt das Acetylcholin-spaltungsvermögen des Blutes im Gegensatz zur Norm und zu Myasthenie eine Tendenz zum Ansteigen.

Literatur.

- ¹ Walker, M.: Proc. roy. Soc. Med. **28**, 33 (1935). — ² Loewi u. Navratil: Arch. ges. Physiol. **214**, 689 (1926). — ³ Brown, Dale u. Feldberg: J. of Physiol. **87**, 394 (1936). — ⁴ Ammon, R.: Z. ges. Physiol. **233**, 486 (1933). — ⁵ Feldberg u. Rempel: Zit. nach Minz, B.: Arch. f. exper. Path. **168**, 292 (1932). — ⁶ Murray, Mc. G.: Lancet **37**, 69. — ⁷ Stedman, J.: J. of Physiol. **84**, 56 (1935). — ⁸ Gaddum u. Dale: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Gg. Thieme 1936. — ⁹ Engelhart, E.: Arch. ges. Physiol. **225**, 721 (1930). — ¹⁰ Feldberg u. Brown: J. of Physiol. **88**, 265 (1937). — ¹¹ Brücke, F.: J. of Physiol. **89**, 429 (1937). — ¹² Dale, Feldberg u. Vogt: J. of Physiol. **86**, 353 (1936). — ¹³ Riesser u. Neuschloss: Arch. f. exper. Path. **31**, (1921). — ¹⁴ Hoff u. Pichler: Klin. Wschr. **1936 II**, 1599. — ¹⁵ Altenburger, K.: Klin. Wschr. **1937 I**, 398. — ¹⁶ Loewi u. Navratil: Arch. ges. Physiol. **206**, 123 (1924). ¹⁷ Martini u. Torda: Klin. Wschr. **1937 I**, 825.