

(Aus dem Yohsin-in Hospital, Taihoku, Japan [Direktor: Prof. *Syuzo Naka*.])

Über Cholin im Liquor cerebrospinalis und seine pathologische Bedeutung.

Von
Koichi Yuhki.

(Eingegangen am 4. Oktober 1938.)

Einleitung.

Cholin ist die basische Komponente des Lecithins. Es findet sich in relativ großen Mengen im ZNS. (*Hirose, Gulewitsch, Gautrelet*) und spielt auch in den vegetativen Nervenendigungen, als sog. Vagusstoff, eine große Rolle.

Halliburton und *Mott* (1899—1901) fanden es im Liquor bei progressiver Paralyse, Tabes dorsalis, multipler Sklerose und alkoholischer Polyneuritis, *Donath* bei Epilepsie. *Gumprecht* und *Kopetzky* konnten es auch im normalen Liquor nachweisen. Die letztgenannten Autoren berichteten auch über eine deutliche Vermehrung des Liquorcholins bei Meningitis.

Andere Forscher jedoch machten damit nicht übereinstimmende Beobachtungen. So fand *Kaufmann* kein Cholin in einem Liter von ihm sorgfältig untersuchten Epileptikerliquors. *Kutscher* und *Rieländer* und *Handelsmann* erhielten dasselbe negative Resultat bei der Untersuchung von 6,5 l paralytischen Liquors im akuten Stadium. In einer kürzlich erschienenen Arbeit gibt *Hiller* den Cholingerhalt im normalen Liquor mit 0,87—2,1 mg-% an. Dieser Wert steigt auf das 2—3fache bei degenerativen oder entzündlichen Prozessen an. Leider fehlt noch die geeignete Methode auch an kleineren Mengen von Material rasch ein exaktes Resultat zu bekommen.

Meines Erachtens ist eine klinisch brauchbare Methode nur die von *Takayama*. Ich habe sie nachgeprüft und verbessert. Damit konnte ich den Gehalt an Cholin im Gehirn, im Serum, im Blut und im Liquor bestimmen. In dieser Arbeit wird hauptsächlich diese Methode und der Gehalt des Liquorcholins bei den verschiedenen Gehirnerkrankungen besprochen.

Methodik.

Wada hat, unter der Leitung von Prof. *Takayama* eine neue Bestimmungsmethode des Cholins beschrieben. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Acetylcholin krystallisiert mit Jodkalium zu hellgelblich-braunen Prismen aus, die so charakteristisch sind, daß man sie unter dem Mikroskop von anderen Kry stallen gut unterscheiden kann.

Man stelle sich eine Reihe von bekannten Cholinlösungen her und sucht die Verdünnung, bei der das Cholin gerade noch auskristallisiert. Damit bekommt man den Grenzwert der Verdünnung, der immer konstant bleibt. Eine unbekannte Cholinlösung verdünnt man solange bis auch sie diesen Grenzwert erreicht hat. Sie ist damit der bekannten Cholinlösung äquivalent.

Nach der von mir verbesserten Methode gibt man 1 ccm Serum oder 2 ccm Liquor zur Enteiweißung in ein Glasgefäß von 10—15 ccm (mit Stopfen), das vorher mit 6—7 ccm 92% Alkohol beschickt worden war und läßt etwa 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert und gut mit 92% Alkohol nachgewaschen; das Filtrat fängt man in einer Porzellanschale auf und dampft es bei 50° C zum Trocknen ein; da man trockene Hitze haben muß, eignet sich dazu am besten eine elektrische Heizplatte. Den trockenen Rückstand nimmt man mit absolutem Alkohol unter Umrühren auf, filtriert, wäscht gut mit Alkohol nach, dampft wie vorher zur Trockne ein, versetzt mit 1 ccm Aqua dest. und läßt einige Minuten stehen. Die überstehende Flüssigkeit ist die Stammlösung zur Herstellung einer Verdünnungsreihe, die zunächst nur über die Größenordnung der Konzentration, dann über den genauen Wert orientieren soll. Sie wird noch einmal bei 50° zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit einem Tropfen 2% Jodkaliumkaliumjodatlösung (*Takayamasche Lösung I*) unter Umrühren mit einem feinen Glasstäbchen gelöst. Man mißt mit einer Blutpipette von 0,1 ccm (dieselbe, die auch für die *Hagedorn-Jensen*-Methode verwendet wird) genau 0,02 ccm (gerade einen Tropfen) ab und gibt ihn auf einen Objektträger. Daneben tupft man 0,02 ccm 10% Essigsäure (*Takayamasche Lösung II*) so, daß sich die beiden Tropfen noch nicht berühren; mit einem Deckglas von normaler Kantenlänge bringt man sie in der Weise zum Zusammenfließen, indem man die Kante des Deckglases seitlich neben dem Jod-Jodkaliumtropfen mit der gelösten Substanz aufsetzt, bis dicht an den Tropfen langsam neigt und schnell in dem Augenblick herunterklappt, indem sie zusammenfließen. Es ist sehr wichtig für die Herstellung einer ausreichenden Konzentration, daß die Breite der Berührungsfläche möglichst schmal ist. Man läßt den Objektträger bei Zimmertemperatur liegen, dabei verdampft etwas von der Flüssigkeit. Wenn das Präparat so trocken geworden ist, daß das Deckglas beim Neigen des Objektträgers nicht mehr verrutscht und wenn von der Seite Luftblasen einzudringen beginnen, mikroskopiert man die entstandenen Jodcholin-Kristalle.

Um die Konzentration zu bestimmen, stellt man sich aus der wäßrigen Stammlösung eine Verdünnungsreihe her, verfährt nach oben beschriebener Weise bis zur Krystallisation und sucht die Konzentration, bei der gerade noch die Krystalle nachweisbar sind (= $4 \cdot 10^{-7}$ g pro Kubikzentimeter).

Aus der Formel ergibt sich dann die Cholinkonzentration; C in mg-% und K als Gesamtmenge:

$$K = 1000 \cdot \frac{a \cdot n}{0,02 \cdot m} \cdot \frac{1}{40\,000\,000} = \frac{a \cdot n}{m \cdot 800} \text{ mg}$$

$$C = \frac{10 \cdot a \cdot n}{8m} \text{ mg-}\% \text{ oder}$$

$$= 1,25 \cdot \frac{a \cdot n}{m} \text{ mg-}\%.$$

a ist die Wassermenge in Kubikzentimeter, gewöhnlich 1,

m ist die Serum- oder Liquormenge im Kubikzentimeter,

n ist der Verdünnungsgrad.

Tabelle 1 zeigt die Fehlergrenze mit meiner verbesserten Methode, mikroskopiert, nachdem die Luftblasen in das Präparat eingedrungen waren. Zur Kontrolle wurden jeweils zwei Präparate des gleichen Verdünnungsgrades untersucht.

Zeigte das eine noch Jodcholinkrystalle, das andere nicht mehr, so wurde diese Konzentration als Grenzwert angenommen.

Tabelle 1.

| Nr. | Verdünnungsgrad | mg Cholin der Stammlösung berechnet | mg Cholin der Stammlösung gefunden | Fehler in mg | Fehler in % |
|-----|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------|
| 1 | 2 | 0,1 | 0,1 | 0 | 0 |
| 2 | 3 | 0,1 | 0,12 | + 0,02 | 20,0 |
| 3 | 3 | 0,1 | 0,0975 | - 0,0025 | 2,5 |
| 4 | 3,5 | 0,1 | 0,1006 | + 0,0006 | 0,6 |
| 5 | 3,5 | 0,1 | 0,0875 | - 0,0125 | 12,5 |
| 6 | 4,5 | 0,1 | 0,1013 | + 0,0013 | 1,3 |
| 7 | 4,5 | 0,1 | 0,09 | - 0,01 | 10,0 |
| 8 | 6 | 0,1 | 0,0975 | - 0,0025 | 2,5 |
| 9 | 5,5 | 0,1 | 0,0756 | - 0,0244 | 24,4 |
| 10 | 8 | 0,1 | 0,1 | 0 | 0 |
| | | | | | Im Mittel 7,5 |
| | | | | | Maximal 24,4 |
| | | | | | Minimal 0 |

Tabelle 2.
(Dieselben Präparate nach 5 Stunden mikroskopiert.)

| Nr. | Verdünnungsgrad | mg Cholin der Stammlösung berechnet | mg Cholin der Stammlösung gefunden | Fehler in mg | Fehler in % |
|-----|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------|
| 1 | 19 | 0,01 | 0,00907 | - 0,00093 | 9,3 |
| 2 | 140 | 0,05 | 0,004773 | - 0,00227 | 4,5 |
| 3 | 160 | 0,06 | 0,05818 | - 0,00182 | 3,0 |
| 4 | 7 | 0,002 | 0,001909 | - 0,00009 | 4,6 |
| 5 | 11 | 0,003 | 0,00325 | + 0,00025 | 8,3 |
| 6 | 15 | 0,005 | 0,005113 | + 0,00011 | 2,3 |
| 7 | 21 | 0,007 | 0,00814 | + 0,001114 | 15,9 |
| 8 | 5 | 0,0015 | 0,001477 | - 0,000023 | 1,5 |
| 9 | 7 | 0,0025 | 0,002386 | - 0,000114 | 4,6 |
| 10 | 11 | 0,0045 | 0,00475 | + 0,00025 | 5,6 |
| | | | | | Im Mittel 6,0 |
| | | | | | Maximal 15,9 |
| | | | | | Minimal 1,5 |

Wenn man noch kleinere Mengen von Cholin bestimmen will, so muß man den Tropfen der Stammlösung auf dem Deckglas verdoppeln oder verdreifachen. Der zweite Tropfen wird jedoch erst nach dem Trocknen des ersten zugefügt. Die Tabelle 3 (S. 238) zeigt eine Verdünnungsreihe, die ich gern gebraucht habe.

Vergleichende Untersuchung zwischen der biologischen und der mikroskopisch-chemischen Methode.

Da die vorher beschriebene Methode für kleine Mengen von Cholin im Gewebe oder im Serum ungenau ist, wendet man als Kontrolle die gebräuchlichen biologischen Methoden an.

Es wurde Kaninchengehirn verwendet. Seine graue und weiße Substanz wurde getrennt, gewogen und im Mörser zermahlen. Zu jeder

Menge dieses zermahlenen Materials fügt man etwa 90% Alkohol hinzu, spült die Masse in einem kleinen Glasgefäß aus und verdünnt mit demselben Alkohol bis zu einer Gesamtmenge von je 30 ccm. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur filtriert man ab, nimmt den Rückstand in 10 ccm 90% Alkohol auf und zentrifugiert. Die überstehende

Tabelle 3. Verdünnungsreihe.

| Versuchslösung | Wasser | Verdünnungsgrad |
|---------------------------------|--------|-----------------|
| Stammlösung 0,1 | 0,05 | 1,5 |
| | 0,1 | 2 |
| | 0,15 | 2,5 |
| | 0,2 | 3 |
| | 0,25 | 3,5 |
| | 0,3 | 4 |
| | 0,4 | 5 |
| | 0,5 | 6 |
| | 0,6 | 7 |
| | 0,7 | 8 |
| 5mal verdünnte Stammlösung 0,1 | 0,1 | 10 |
| | 0,15 | 12,5 |
| | 0,2 | 15 |
| | 0,25 | 17,5 |
| | 0,1 | 20 |
| | 0,15 | 25 |
| | 0,2 | 30 |
| | 0,25 | 35 |
| | 0,3 | 40 |
| | 0,4 | 50 |
| 10mal verdünnte Stammlösung 0,1 | 0,5 | 60 |
| | 0,6 | 70 |
| | 0,7 | 80 |
| | 0,1 | 100 |
| | | |
| | | |
| | | |
| 50mal verdünnte Stammlösung 0,1 | | |
| | | |

Tabelle 4.

| Zahl der Schichten und Grad der Verdünnungen | 1 ccm Blut oder 1 g Gewebe (mg-% Cholin) | 2 ccm Liquor (mg-% Cholin) |
|--|--|----------------------------|
| 4 mal gesichtet . | 0,31 | 0,16 |
| 3,5 „ „ | 0,36 | 0,18 |
| 3 „ „ | 0,42 | 0,21 |
| 2,5 „ „ | 0,50 | 0,25 |
| 2 „ „ | 0,63 | 0,31 |
| 1,5 „ „ | 0,83 | 0,42 |
| Stammlösung . . . | 1,25 | 0,63 |
| 1,5mal verdünnt . | 1,88 | 0,94 |
| 2 „ „ | 2,50 | 1,25 |
| 2,5 „ „ | 3,13 | 1,56 |
| 3 „ „ | 3,75 | 1,88 |
| 3,5 „ „ | 4,18 | 2,19 |
| 4 „ „ | 5,00 | 2,50 |
| 5 „ „ | 6,25 | 3,13 |
| 6 „ „ | 7,25 | 3,13 |
| 7 „ „ | 8,75 | 4,38 |
| 8 „ „ | 10,00 | 5,00 |
| 10 „ „ | 12,00 | 6,25 |
| 12,5 „ „ | 15,63 | 7,81 |
| 15 „ „ | 18,75 | 9,38 |
| 17,5 „ „ | 21,88 | 10,94 |

Flüssigkeit füge man zu dem Filtrat. Das wird 2mal wiederholt. Dann wird die Lösung genau geteilt: a) für unsere Methode, b) für den biologischen Nachweis. Für beide Nachweise wird das Filtrat nach *Sieburg* und *Putzschke* acetyliert. Zu dem vom Äther abzentrifugierten Rückstand setzt man 1 ccm 10% Essigsäure, mischt und dampft ihn auf dem Wasserbad ein. Dann wird er je 2mal mit etwa 10 ccm 70% Alkohol und Aqua dest. extrahiert und wieder eingedampft. Den Rückstand löst man mit 2,5 ccm Acidum aceticum anhydricum purum (Merek) und dampft ihn wieder solange ein, bis der Geruch des Essigs vollständig verschwunden ist. Dieses Verfahren wird 4mal wiederholt. Nun wird der Rückstand in 10 ccm Ringerlösung — ohne NaHCO_3 — (= 0,88% NaCl , 0,02% CaCl_2 , 0,02% KCl) aufgenommen. Diese Lösung, als „10fache Lösung“ bezeichnet, wird in Ampullen gefüllt und im Eisschrank aufbewahrt. Als Kontrolle dient eine 100000fach verdünnte Lösung von

Acetylcholin, die man aus Cholin chlorat (Merck) nach oben beschriebem Verfahren gewonnen hatte. Auch diese Lösung muß im Eisschrank aufbewahrt werden.

Nach der biologischen Methode von *Hartung* und *Yagi* setzt man einer Ringerlösung, die ein Froschherz künstlich ernährt, von dieser „10fachen Lösung“ zu, um die Veränderung der Herzfunktion zu prüfen.

Zusammensetzung der Ringerlösung:

| | |
|-------------------------|--------------------------|
| 0,67% NaCl | 0,02% KCl |
| 0,02% CaCl ₂ | 0,02% NaHCO ₃ |

Als Testobjekt diente nach *Ohno* eine japanische Froschart, „Rana nigromaculata“. Man bindet die Venenkanüle in die Vena cava und die Arterienkanüle in die Aorta ein. Dann wird das Herz herauspräpariert, mit einem Schreibheber verbunden und seine Zuckungen auf ein Kymographion übertragen. Da die Wirkung des Acetylcholins auf Froschherzen verschieden ist, muß man jedes Herz mit einer bekannten Lösung von Acetylcholin prüfen, und zwar angefangen mit einer stark verdünnten Lösung, die aber noch wirksam ist bis zu einer konzentrierteren (100000000 bis 10fach verdünnten). Erst wenn das Herz mit diesen bekannten Verdünnungen konstante Ausschläge gibt, prüft man mit der unbekannten

Tabelle 5.

| Kaninchen Nr. | Körper- gewicht | Geschlecht | Angewandte Gehirnsubstanz- menge in g | Gefundenes Cholin in γ | | Gehirncholin in mg-% | | Vergleich | | | |
|------------------|--------------------|------------|---|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|--|--|
| | | | | biolog- isch | chemisch- mikro- skopisch | biolog- isch | chemisch- mikro- skopisch | biolog- isch | chemisch- mikro- skopisch | | |
| 1 | 1730 | ♂ | graue Substanz 2,25 | 150 | 164 | 67 | 73 | 100 | 109 | | |
| | | | weiße Substanz 1,53 | 150 | 164 | 98 | 107 | 100 | 109 | | |
| 2 | 1955 | ♂ | graue Substanz 2,30 | 175 | 130 | 76 | 56 | 100 | 74 | | |
| | | | weiße Substanz 1,90 | 150 | 177 | 79 | 93 | 100 | 118 | | |
| 3 | 1890 | ♀ | graue Substanz 2,24 | 140 | 68 | 63 | 30 | 100 | 49 | | |
| | | | weiße Substanz 1,65 | 130 | 68 | 79 | 41 | 100 | 52 | | |
| 4 | 1945 | ♀ | graue Substanz 2,55 | 150 | 157 | 59 | 62 | 100 | 105 | | |
| | | | weiße Substanz 1,62 | 150 | 136 | 93 | 84 | 100 | 91 | | |
| Im Mittel | | | graue Substanz | | | 66 | 55 | | | | |
| | | | weiße Substanz | | | 87 | 68 | | | | |
| 5 | 2155 | ♂ | graue und weiße Substanz | 140 | 280 | 32 | 64 | 100 | 200 | | |
| 6 | 2360 | ♀ | desgl. | 75 | 82 | 20 | 22 | 100 | 109 | | |
| 7 | 2195 | ♂ | „ | 250 | 148 | 54 | 32 | 100 | 59 | | |
| Alles im Mittel | | | | 65,39 | 60,62 | 100 | 98 | | | | |

Acetylcholinlösung. Zeigt sie dieselben Ausschläge wie die Testlösung, so ist sie auch der Konzentration der Testlösung äquivalent.

Tabelle 5 (S. 239) zeigt den Vergleich der beiden Methoden an der Gehirnsubstanz von Kaninchen.

Die beiden Verfahren zeigen also ziemlich übereinstimmende Werte. Der Cholingerhalt der grauen Substanz beträgt 66 mg-% nach der biologischen, 55 mg-% nach der chemisch-mikroskopischen Methode im Mittel. Der Cholingerhalt der weißen Substanz 37 mg-% bei der ersten, 68 mg-% bei der zweiten Methode im Mittel. Da die weiße Substanz aber viel leichter als die graue ist, würde die wirkliche Verteilung des Cholins im gleichen Volumen ein ganz anderes sein.

Über den erhöhten Cholingerhalt im Liquor bei verschiedenen Gehirnerkrankungen.

Man bestimmte bei 117 Fällen der verschiedensten Gehirn- und Nervenerkrankungen den Liquorcholin- und den Blutcholingerhalt. Man

Tabelle 6. Paralyse.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Liquor cerebrospinalis | | | | | Blut | | Ausgang |
|-----|---------|-----------------|-------|------------------------|--------------|-------------|-------|----------------|-------|----------------|-------------|
| | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% | Wa.R. | Cholin mg-% | |
| 1 | Sima | ♂ | 54 | ++ | 36 | 175—125 | +++ | 5,00 | +++ | 8,75 | Tod |
| 2 | Koh | ♂ | 43 | + | 26 | 350—80 | ++ | 3,75 | — | 8,75 | unverändert |
| 3 | Katsu | ♂ | 48 | ± | 5 | 120 | — | 1,25 | +++ | 6,25 | Tod |
| 4 | Simi | ♂ | 48 | ++ | 109 | 170—130 | +++ | 1,25 | +++ | 8,75 | „ |
| 5 | Sai | ♂ | 31 | ++ | 13 | 140—110 | +++ | 0,94 | ++ | 6,25 | geheilt |
| 6 | Mae | ♂ | 36 | ++ | 63 | 110—60 | +++ | 0,94 | ++ | 5,00 | Tod |
| 7 | Kyuh | ♂ | 40 | +++ | 113 | 135—85 | ++ | 0,94 | ++ | 6,25 | „ |
| 8 | Saito | ♂ | 52 | — | 13 | 110—60 | — | 0,94 | — | — | unverändert |
| 9 | Suzuk | ♂ | 49 | ++ | 19 | — | +++ | 0,63 | — | — | geheilt |
| 10 | An | ♂ | 31 | + | 7 | — | + | 0,63 | — | — | „ |
| 11 | Kobot | ♂ | 41 | — | 235 | — | +++ | 0,63 | — | — | „ |
| 12 | Kiyos | ♂ | 32 | ++ | 147 | — | +++ | 0,63 | — | — | Tod |
| 13 | Isid | ♂ | 32 | +++ | 347 | 95—45 | +++ | 0,63 | ++ | 8,75 | geheilt |
| 14 | Oh | ♂ | 38 | +++ | 465 | 80—35 | +++ | 0,63 | +++ | 12,50 | „ |
| 15 | Gi | ♂ | 37 | + | 35 | 135—85 | ± | 0,63 | — | 21,88 | Tod |
| 16 | Ri | ♂ | 46 | +++ | 146 | — | — | 0,63 | — | 25,00 | „ |
| 17 | Ra | ♂ | 39 | ++ | 184 | 120—90 | +++ | 0,63 | +++ | 11,25 | „ |
| 18 | Oh. R. | ♂ | 27 | ++ | 191 | 100—70 | +++ | 0,63 | +++ | 5,00 | geheilt |
| 19 | Synto | ♂ | 39 | +++ | 62 | 160—70 | +++ | 0,63 | +++ | 10,00 | Tod |
| 20 | Kishi | ♂ | 51 | + | 296 | 145—120 | +++ | 0,63 | + | 18,75 | Remission |
| 21 | Ochi | ♂ | 48 | +++ | 31 | 170—110 | — | 0,63 | ++ | 1,25 | unverändert |
| 22 | Yana | ♂ | 51 | ± | 8 | 200—105 | +++ | 0,42 | — | — | unverändert |
| 23 | Rin | ♂ | 48 | ++ | 23 | 95—50 | + | 0,42 | +++ | 10,0 | Remission |
| 24 | Tin | ♂ | 50 | + | 32 | 130—90 | — | 0,31 | — | 5,0 | unverändert |
| 25 | Sid. R. | ♂ | 50 | + | 15 | 150—50 | — | 0,31 | ++ | 8,75 | geheilt |
| 26 | Cho | ♂ | 46 | +++ | 190 | 115—85 | +++ | 0,31 | +++ | 2,50 | unverändert |
| 27 | Bau | ♂ | 33 | ++ | 316 | 165—85 | +++ | 0,31 | ++ | 1,88 | unverändert |
| 28 | Sugit | ♂ | 30 | +++ | 179 | 165—85 | +++ | 0,21 | — | 5,63 | „ |
| 29 | Oka | ♂ | 35 | + | 71 | — | +++ | (—) | +++ | 3,13 | geheilt |
| 30 | Yama | ♂ | 52 | + | 48 | — | +++ | (—) | +++ | 7,50 | „ |
| 31 | Sya | ♂ | 35 | ++ | 94 | 170—120 | +++ | (—) | +++ | — | — |
| | | | | | | Im Mittel | | 0,82 | | | |

untersuchte: 31 Paralytiker, 8 Hirnsyphilitiker (zusammen mit Tabes dorsalis), 26 Schizophrene, 23 manisch-depressive Irre, 9 Epileptiker und 20 verschiedene andere Kranke.

Tabelle 7. Syphilitische Krankheiten außer Paralyse.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Liquor cerebrospinalis | | | | | Blut | | Ausgang | Diagnose |
|-----|------|-----------------|-------|------------------------|--------------|-------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|-------------------|
| | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% _{eo} | Wa.R. | Cholin mg-% _{eo} | | |
| 1 | Tin | ♂ | 37 | ++ | 852 | 260—130 | +++ | 1,25 | — | 10,00 | Poliklin. | Hirn- syphilis |
| 2 | Ryu | ♂ | 39 | — | 12 | 280—130 | — | 0,42 | — | — | Poliklin. | Hirn- syphilis |
| 3 | Ya | ♂ | 48 | — | 7 | 120—50 | — | 0,31 | — | 10,00 | geheilt | “ |
| 4 | Sib | ♂ | 40 | ± | 17 | 125 | ± | 0,25 | +++ | — | unver- ändert | “ |
| 5 | Iwa | ♂ | 52 | ± | 4 | 175 | — | — | — | 7,50 | gebessert | Tabes |
| 6 | Oh | ♂ | 34 | + | 137 | 270 | +++ | 0,42 | — | 2,50 | ” | “ |
| 7 | Yama | ♂ | 57 | — | 17 | 145—40 | ++ | 0,16 | — | 7,50 | ” | “ |
| 8 | Mori | ♂ | 52 | + | 5 | 240 | + | 0,31 | — | 18,75 | Tod | Gumma |
| | | | | Im | Mittel | 0,39 | | | | | | |

Tabelle 8. Schizophrenie.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Diagnose | Liquor cerebrospinalis | | | | | Blut | | Ausgang |
|-----|----------|-----------------|-------|--------------|------------------------|--------------|-------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------------|
| | | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% _{eo} | Wa.R. | Cholin mg-% _{eo} | |
| 1 | Kiyo. A | ♀ | 51 | Spätkata. | — | 8 | 85—45 | — | 0,94 | — | 8,75 | unverändert |
| 2 | Ban | ♀ | 23 | Hebeph. r. | — | 2 | 50—25 | — | 0,94 | — | 0,31 | “ |
| 3 | Rin | ♀ | 23 | “ | — | — | — | — | 0,63 | — | gebessert | “ |
| 4 | Aki | ♀ | 34 | “ | — | — | — | — | 0,63 | — | unverändert | “ |
| 5 | Ya | ♀ | 28 | “ | — | — | — | — | 0,63 | — | — | “ |
| 6 | Ima | ♀ | 25 | Kata. | — | 6 | 200—110 | — | 0,63 | — | 7,50 | “ |
| 7 | Fudi | ♀ | 32 | “ | — | 4 | 265—130 | — | 0,63 | — | 12,50 | “ |
| 8 | Matu | ♀ | 30 | “ | — | 2 | 190—100 | — | 0,63 | — | — | “ |
| 9 | Yasu | ♀ | 18 | “ | — | 4 | 100—40 | — | 0,63 | — | 1,25 | “ |
| 10 | Ori | ♀ | 35 | Hebeph. r. | — | 2 | — | — | 0,42 | — | — | unverändert |
| 11 | Ko | ♀ | 33 | “ | — | 6 | 120—100 | — | 0,31 | — | 11,25 | “ |
| 12 | Ryo | ♀ | 25 | Propfhebe. | — | 5 | 130—100 | — | 0,31 | — | 0,31 | “ |
| 13 | Ran | ♀ | 22 | Kata. | — | 7 | — | — | 0,31 | — | 3,13 | “ |
| 14 | Syuh | ♀ | 30 | “ | — | 3 | 175—115 | — | 0,31 | — | 1,25 | “ |
| 15 | Toku | ♀ | 27 | “ | — | 5 | — | — | 0,31 | — | 3,13 | Tod |
| 16 | Oh | ♀ | 31 | D. simpl. | — | 4 | 210—120 | — | 0,31 | — | 6,25 | unverändert |
| 17 | Syu | ♀ | 25 | Kata. | — | 62 | 140—65 | — | 0,31 | — | 1,25 | “ |
| 18 | Kiyo. T. | ♀ | 38 | D. simpl. | + | 10 | 55—50 | — | 0,31 | — | — | geheilt |
| 19 | Kage | ♀ | 30 | “ | — | 2 | 165—100 | — | 0,25 | — | 7,50 | “ |
| 20 | Seki | ♀ | 48 | D. paranoid. | — | 4 | 180 | — | 0,21 | — | — | unverändert |
| 21 | Kimu | ♀ | 24 | Hebeph. r. | — | — | — | — | (—) | — | — | “ |
| 22 | Ohb | ♀ | 20 | “ | — | 2 | 190—120 | — | (—) | — | — | “ |
| 23 | Zin | ♀ | 20 | “ | — | — | — | — | (—) | — | 7,50 | Tod |
| 24 | Ri | ♀ | 27 | Kata. | — | 6 | 150—65 | — | (—) | — | 11,25 | unverändert |
| 25 | Sugi | ♀ | 27 | “ | — | 6 | 210—130 | — | (—) | — | 3,13 | “ |
| 26 | Ari | ♀ | 53 | Spätkata. | — | 6 | — | — | (—) | — | — | “ |
| | | | | Im | Mittel | 0,371 | | | | | | |

Tabelle 9. Manisch-depressives Irresein.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Diagnose | Liquor cerebrospinalis | | | | Blut | | Ausgang | | |
|-----|--------|-----------------|-------|----------------------|------------------------|--------------|-------------|---------|----------------|-------|----------------|-------------|-------------|
| | | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% | Wa.R. | Cholin mg-% | | |
| 1 | Sai | ♂ | 38 | Manie | — | 34 | 240—90 | — | 1,25 | — | 5,0 | geheilt | |
| 2 | Rin | ♀ | 21 | „ | — | 5 | 150—60 | — | 0,94 | — | 1,25 | gebessert | |
| 3 | Shibat | ♂ | 25 | Mania grav. | — | — | — | — | 0,64 | — | 1,88 | unverändert | |
| 4 | Tei | ♂ | 65 | Manie | — | 6 | — | — | 0,64 | ++ | — | geheilt | |
| 5 | Taka | ♂ | 26 | Depression | — | 4 | 255—130 | — | 1,88 | — | 18,75 | gebessert | |
| 6 | Ino | ♂ | 57 | Präsenile Depression | — | 4 | 245—125 | — | 0,94 | — | 17,50 | geheilt | |
| 7 | Koh | ♂ | 57 | desgl. | — | 2 | 85—80 | — | 0,94 | — | 3,13 | „ | |
| 8 | Kiyos | ♂ | 17 | Reaktive Depression | — | — | 6 | 200—130 | — | 0,94 | — | 17,50 | „ |
| 9 | Nisi | ♂ | 62 | Depressiv. Wahnsinn | — | — | 2 | 190—90 | — | 0,63 | — | 5,63 | unverändert |
| 10 | Kata | ♂ | 23 | Depression | — | 11 | 130—105 | — | 0,63 | — | 4,38 | geheilt | |
| 11 | Tyo | ♀ | 21 | „ | — | 2 | 170—155 | — | 0,63 | ++ | — | unverändert | |
| 12 | Kyuh | ♂ | 46 | Depression | — | 24 | 140—60 | — | 0,31 | — | — | geheilt | |
| 13 | Koh | ♂ | 20 | „ | — | 3 | 190—75 | — | 0,31 | + | 10,0 | „ | |
| 14 | Choh | ♂ | 43 | Präsenile Depression | — | — | 8 | — | 0,31 | — | — | „ | |
| 15 | Saka | ♂ | 29 | Depression | — | — | 5 | 100—60 | — | 0,31 | — | „ | |
| 16 | Taka | ♂ | 22 | Manie | — | — | 2 | 150—135 | — | 0,25 | — | „ | |
| 17 | Tink | ♂ | 41 | Depression | — | — | 5 | — | — | 0,21 | — | 3,75 | |
| 18 | Take | ♂ | 47 | Manie | — | — | 5 | 135—90 | — | 0,18 | + | unbekannt | |
| 19 | Tin | ♂ | 43 | „ | — | 13 | 300—110 | — | 0,16 | — | — | geheilt | |
| 20 | Yama | ♂ | 30 | „ | — | — | 3 | 150 | — | (—) | — | 2,5 | |
| 21 | Saka | ♂ | 45 | Depression | — | — | 5 | 185—125 | — | (—) | — | „ | |
| 22 | So | ♂ | 34 | Präsenile Depression | — | — | 3 | 160—110 | — | (—) | — | 7,5 | |
| 23 | Tinsi | ♀ | 42 | desgl. | — | 11 | 170—130 | — | (—) | — | 2,5 | „ | |
| | | | | | Im Mittel | | | | 0,526 | | | | |

Tabelle 10. Epilepsie.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Diagnose | Liquor cerebrospinalis | | | | Blut | | Ausgang | |
|-----|-------|-----------------|-------|--------------|------------------------|--------------|-------------|---------|----------------|-------|----------------|-------------|
| | | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% | Wa.R. | Cholin mg-% | |
| 1 | Go | ♂ | 17 | | — | — | 5 | 350—140 | — | 1,56 | — | Remission |
| 2 | Koh | ♂ | 24 | | — | — | 5 | 270—130 | — | 1,25 | — | unverändert |
| 3 | Kaku | ♂ | 19 | | — | — | 6 | 210 | — | 0,94 | — | gebessert |
| 4 | Tyoh | ♂ | 6 | + Hydroceph. | — | — | 8 | 200—100 | — | 0,94 | — | unverändert |
| 5 | Ryu | ♂ | 13 | + Hydroceph. | — | — | 2 | 250 | — | 0,63 | — | — |
| 6 | Soga | ♂ | 19 | | — | — | 15 | 170—120 | — | 0,63 | — | unverändert |
| 7 | Sak | ♂ | 13 | | — | — | 6 | 180—120 | — | 0,31 | — | 5,00 |
| 8 | Satoh | ♂ | 18 | + Tbk. | — | — | 5 | 190—120 | — | 0,31 | — | 10,00 |
| 9 | Oh | ♂ | 46 | | — | — | 12 | 170—120 | + | 0,31 | — | 10,00 |
| | | | | | Im Mittel | | | | 0,76 | | | |

Tabelle 11. Andere Krankheiten.

| Nr. | Name | Ge- schlecht | Alter | Diagnose | Liquor cerebrospinalis | | | | | Blut | | Ausgang |
|-----|--------|-----------------|-------|------------------------|------------------------|--------------|-------------|-------|----------------|-------|----------------|------------------|
| | | | | | Nonne | Zellen /3 | Druck mm | Wa.R. | Cholin mg-% | Wa.R. | Cholin mg-% | |
| 1 | Yokoy | ♂ | 51 | Alkohol. | — | 38 | 150—120 | — | 1,56 | — | 16,25 | Tod |
| 2 | Sueaki | ♂ | 30 | Hirntumor | +++ | 19 | 250—140 | — | 1,26 | — | „ | |
| 3 | Koa | ♂ | 14 | Meningitis tbc. | ++ | 599 | 225—150 | — | 1,26 | — | „ | |
| 4 | Oiti | ♂ | 4 | desgl. | ++ | 626 | 250—120 | — | 1,26 | — | „ | |
| 5 | Ei | ♂ | 3 | „ | +++ | 913 | 280 | — | 0,63 | — | „ | |
| 6 | Tin | ♂ | 39 | Migräne | — | 11 | 190—120 | — | 0,94 | — | 10,00 | |
| 7 | Sai | ♂ | 37 | „ | — | 8 | — | — | 0,63 | — | 8,75 | geheilt |
| 8 | Tukud | ♂ | 6 | Idiot | — | 45 | 450—200 | — | 0,63 | — | — | unheilbar |
| 9 | Koh | ♂ | 17 | Imbezill | — | 28 | 200—120 | — | 0,63 | — | 7,50 | „ |
| 10 | Kawa | ♂ | 27 | Neurasth. | — | 17 | 160—105 | — | 0,42 | — | — | geheilt |
| 11 | Ohiti | ♂ | 17 | Typhus abd. | — | 6 | 150—90 | — | 0,31 | — | — | „ |
| 12 | Ino | ♂ | 10 | Encephalitis (?) | ++ | 26 | 650—200 | — | 0,31 | — | — | „ |
| 13 | Ohkat | ♂ | 31 | Gelenkgono. | + | 17 | 300—180 | — | 0,31 | — | — | „ |
| 14 | Tako | ♂ | 49 | Hy. | — | 3 | 100 | — | 0,25 | — | — | „ |
| 15 | Takesi | ♂ | 43 | „ | — | 4 | 125—70 | — | 0,21 | — | 11,25 | gebessert |
| 16 | Kusak | ♂ | 40 | Reuma | — | 19 | 175—100 | — | 0,21 | — | 3,75 | „ |
| 17 | Koh | ♂ | 53 | Alkohol- Paranoia | — | 5 | — | — | 0,21 | — | 12,50 | unver- ändert |
| 18 | Nakat | ♂ | 29 | Neurasth. | — | 21 | 220 | — | 0,16 | — | 5,63 | „ |
| 19 | Yoh | ♂ | 23 | Psychopath | — | 9 | 270—100 | — | 0,16 | — | 3,13 | „ |
| 20 | Zyo | ♂ | 10 | Eiterige Meningitis | + | eite- rig | 170—100 | — | 0,16 | — | — | geheilt |

Nach Tabelle 11 muß man annehmen, daß die normale Grenze des Liquorcholins zwischen 0,42—0,63 mg-% liegt, weil man bei Krankheiten wie Hysterie, Neurasthenie, Rheumatismus, Psychopathie usw. keine pathologischen Veränderungen des Liquors erwarten kann. Wenn also die normale Grenze etwa um 0,5 mg-% liegt, so ergibt sich nach unseren Versuchen nebenstehende Tabelle.

Tabelle 12.

| Diagnose | Zahl der unter- suchten Fälle | Fälle mit erhöhtem Liquoreholin | |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|----|
| | | Anzahl | % |
| Paralyse | 31 | 21 | 68 |
| Hirnsyphilis und Tabes | 8 | 1 | 13 |
| Schizophrenie | 20 | 9 | 45 |
| Manisch-Depressive | 23 | 11 | 48 |
| Epilepsie | 9 | 6 | 67 |

Bei Paralyse ist also der Gehalt an Cholin im Liquor wesentlich höher als bei anderen syphilitischen Erkrankungen des ZNS. Bei fast der Hälfte der Fälle an manisch-depressiven und schizophrenen Erkrankungen ist eine deutliche pathologische Vermehrung, bei Epilepsie eine starke Vermehrung des Liquorcholins festzustellen. Ein noch interessanteres Resultat zeigt die Tabelle 11. Es ist bekannt, daß die Migräne eine ähnliche Erkrankung wie die Epilepsie

ist. In den beiden Fällen von Migräne wurde auch eine Vermehrung des Liquorcholins nachgewiesen.

Bei einem Epileptiker habe ich folgende Beobachtung gemacht. Der Gehalt des Liquorcholins während des Anfalls betrug $3,75 \text{ mg.} \cdot \text{‰}$, 20 Min. nachher nur mehr $0,31 \text{ mg.} \cdot \text{‰}$. Bei Alkoholismus, Hirntumoren, tuberkulöser Meningitis und Idiotie ist ebenfalls der Liquorcholingehalt erhöht.

Der Gehalt an Cholin im Blut ändert sich dagegen ziemlich leicht, scheint aber doch häufig parallel mit dem des Liquors zu gehen. Man hat das beim manisch-depressiven Irresein und bei Epilepsie beobachtet.

Der erhöhte Liquorcholingehalt bedeutet bei Hirntumoren, Meningitis, Alkoholismus und Paralyse fast immer einen ungünstigen Verlauf der Krankheit. Ein interessanter Fall ist Nr. 4 in Tabelle 6. Bei der Untersuchung machte der Patient einen psychisch ganz gesunden Eindruck, so daß der Verfasser sein stark erhöhter Liquorcholingehalt erstaunte. Nach $1\frac{1}{2}$ Jahr starb der Patient ganz plötzlich nach schweren psychotischen Zuständen. Zwei Encephalitis-verdächtige Kranke hatten keinen erhöhten Liquorcholingehalt und konnten geheilt entlassen werden.

Der Verlauf der Paralyse bei den untersuchten 31 Fällen war bei den 21 Kranken mit dem erhöhten Liquorcholingehalt weitaus ungünstiger (10 starben) als bei den 10 Patienten mit dem normalen Cholingerhalt (s. Tabelle 6). Man kann also wohl sagen, daß der erhöhte Gehalt an Liquorcholin bei organischen Gehirnerkrankungen gewissermaßen prognostische Bedeutung hat.

Vermehrung des Liquorcholins bei der Schlafkur.

In Japan wird die Schlafkur mit Sulfonal häufig angewandt. Tatsächlich wirkt sie besonders gut bei gewöhnlicher oder präseniler Melancholie und bei Erregungszuständen verschiedenartigster Psychosen.

Tabelle 13. Einfluß des Sulfonals auf das Liquorcholin.

| Nr. | Name | Diagnose | Cholingerhalt in $\text{mg.} \cdot \text{‰}$ | | | |
|-----------|-------|-------------|--|-------|--------------|-------|
| | | | vor der Kur | | nach der Kur | |
| | | | Liquor | Blut | Liquor | Blut |
| 1 | Koh | Idiotie | 0,63 | 7,50 | 0,63 | 1,88 |
| 2 | Shu | Katatonie | 0,31 | 1,25 | 0,63 | 2,50 |
| 3 | Soga | Epilepsie | (—) | 10,00 | 0,94 | 11,25 |
| 4 | Taked | Manie | (—) | 12,50 | 0,94 | 31,25 |
| 5 | Yo | Psychopath | (—) | 3,13 | 0,94 | 6,26 |
| 6 | Oriy | Hebephrenie | 0,42 | 10,00 | 0,94 | 12,50 |
| 7 | Yama | Manie | (—) | 11,25 | 0,94 | 10,00 |
| Im Mittel | | | 0,19 | 7,95 | 0,85 | 10,80 |

Außerdem benützt man sie zur Morphiumentziehung. Will man diese psychotherapeutische Wirkung verstärken, so versetzt man den Patienten mit dieser Schlafkur in einen Rauschzustand, in dem er, was mit keinem

anderen Mittel zu erreichen ist, besonders stark auf suggestive Einflüsse reagiert. Sulfonal wirkt eben auf das ganze Gehirn, andere Mittel z. B. Stammnarkotica nur auf einen kleinen Teil des Hirnstamms. Es bewirkt gegenüber diesen anderen Mitteln auch noch eine Stoffwechselumstellung des ganzen Gehirns.

Wie Tabelle 13 zeigt, verursacht die Kur auch außerdem noch eine Steigerung des Gehaltes an Liquorcholin.

Die Gesamtmenge Sulfonal, die während der Kur einem Patienten gegeben wurde, schwankte zwischen 10—32,5 g innerhalb von 10 bis 11 Tagen.

Diskussion.

Es ist bis jetzt noch nicht sicher geklärt, wie das Cholin im Tierkörper entsteht. Jedes Phosphatid trägt am Ende des Moleküls eine Cholin- oder Cholamingruppe. Das ZNS. ist reich an Phosphatiden. Ebenso unklar ist bis jetzt noch, ob das Cholin im Liquor cerebrospinalis mit dem der Vagusendigungen identisch ist. Nach meinen klinischen Beobachtungen hat die Vermehrung des Liquorcholins keinen Einfluß auf das vegetative Nervensystem. Appetit, Puls, Körpertemperatur, Stuhlgang, ja sogar Pupillengröße verändern sich nicht bei Ab- oder Zunahme des Gehaltes an Liquorcholin. Dagegen konnte ich nachweisen, daß der erhöhte Gehalt in Beziehung zu den erhöhten Reflexen aller Art (PSR., ASR., mechanische Muskelerregbarkeit und Demographie) steht. Solche Steigerung der Reflexe hängt, meines Erachtens nach, viel mehr von den degenerativen Prozessen des höheren Leistungsapparates im ZNS. als von den Störungen des vegetativen Nervensystems ab. Ich habe auch festgestellt, daß der Cholingehalt des Liquors post mortem bedeutend zunimmt (12,50—9,38 mg-% 5—6 Stunden nach dem Tod). *Halliburton* und *Narimatsu* haben das schnelle Verschwinden des Lecithins am peripheren Nerven nach Durchschneiden nachgewiesen. Wir nehmen an, daß das Gehirn bei krankhaften Veränderungen aus seinen Phosphatiden Cholin abspaltet, doch liegen dafür noch keine sicheren Beweise vor.

Schluß.

1. Die mikroskopisch-chemische Methode der Cholinbestimmung von *Takayama* und *Wada* wurde nachgeprüft und verbessert.
2. Es wurde nachgewiesen, sowohl mit dieser als auch mit der biologischen Methode, daß die graue Substanz des Kaninchengehirns im Mittel 55—66 mg-% Cholin und die weiße Substanz 68—87 mg-% enthält.
3. Es wurde an 117 Fällen der verschiedensten Gehirn- und Nervenkrankheiten ihr Liquor- und Blutcholingehalt bestimmt. Darunter waren 31 Paralytiker, 8 Hirnsyphilitiker (zusammen mit Tabes dorsalis),

26 Schizophrene, 23 Manisch-Depressive, 9 Epileptiker und 20 andere Kranke.

4. Man darf wohl annehmen, daß der normale Gehalt des Liquorcholins unter 0,5 mg-% liegt und sich bei pathologischen Zuständen vermehren kann.

5. Prozentzahlen der Kranken mit erhöhtem Liquorcholingehalt bei verschiedenen Krankheitsgruppen:

| | |
|---|--------|
| Paralyse und Epilepsie | 68—67% |
| Hirnsyphilis und Tabes | 13% |
| Schizophrenie und manisch-depressive Irresein | 45—48% |

So zeigen also Paralyse und Epilepsie eine starke, Schizophrenie und manisch-depressive Irresein eine deutliche und Hirnsyphilis (auch Tabes dorsalis) eine schwache Erhöhung des Liquorcholins.

6. Der erhöhte Liquorcholingehalt bei organischen Gehirnerkrankungen hat also gewissermaßen prognostische Bedeutung; je höher er ist, je ernster ist die Prognose.

7. Es wurde nachgewiesen, daß das Liquorcholin während der Schlafkur mit Sulfonal vermehrt ist.

8. Der Verfasser nimmt nach seinen klinischen Beobachtungen an, daß die Vermehrung des Liquorcholins auf degenerativen Prozessen des Nervensystems beruht (Abbau des Lecithins?).

Literatur.

Donath: Dtsch. Z. Nervenheilk. **27** (1904). — *Gantrelet*: C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 667 (1936). — *Gulewitsch*: Hoppe-Seylers Z. **27**, 50 (1899). — *Halliburton u. Mott*: J. of Physiol. **26**, 229 (1900). — *Handelsmann*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **35** (1909). — *Hirose*: Mitt. med. Ges. Tokio **43**, 888 (1929). — *Kauffmann*: Neur. Zbl. **1908**, Nr 6. — *Hoppe-Seylers Z.* **66**, 343 (1910). — *Kutschner u. Rieländer*: Mschr. Geburtsh. **25**, H. 4/6, 819. — *Narimatsu*: Fukuoka Acta med. **26**, 1260 (1933). — *Ohno*: Fukuoka Acta med. **20**, H. 9, 73—98 (1927). — *Wada*: Igakukenkyu **5**, H. 2, 1—93 (1931).