

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Valencia (Spanien).

## Über den Nachweis von Acetylcholin im Liquor cerebrospinalis, besonders bei Psychosen.

Von

**TOMÁS ALCOBER.**

(*Einbegangen am 16. Oktober 1944.*)

Seit dem Nachweis von Acetylcholin, das bei Reizung peripherer Nerven und auch des Zentralnervensystems in Freiheit gesetzt wird, hat dieser Stoff ein großes Interesse gewonnen. Da sich im Liquor unter Umständen die Tätigkeit des Zentralnervensystems humorale wider-spiegelt, scheint eine diesbezügliche Untersuchung sehr nützlich zu sein. Es kam darauf an, Beziehungen zwischen Art der Psychosen und dem Acetylcholingerhalt des Liquors zu suchen.

Es seien zunächst einige Arbeiten über Acetylcholin und Nervenfunktion erwähnt: MURALT<sup>6</sup> hat am isolierten Froschnerven nach Reizung und nachfolgender Einfrierung der Nerven die Bildung von Acetylcholin nachgewiesen. Die gereizten Nerven erzeugen außerdem noch eine zweite Substanz, das Aneurin. LISSAK und PASZTORS<sup>5</sup> haben den Acetylcholingerhalt sensibler Nerven (N. saphenus und N. opticus, Tractus opticus von Hunden und Katzen) mit Hilfe des Testes am Froschherzen festgestellt. Der Acetylcholingerhalt war gering. SCHEINFINKEL<sup>7</sup> hat am Kaltblüternerven während des Reizversuches Acetylcholin nachgewiesen. Das gleiche gilt für den N. ischiadicus der Ratte und den N. vagus des Kaninchens. Die Bildung des Acetylcholin erfolgt nicht nur unter der Einwirkung der künstlichen elektrischen Reizung, sondern auch unter dem Einfluß von natürlichen Erregungen. BRECHT<sup>2</sup> benutzte zum Nachweis des Acetylcholin im Liquor die quantitative Methode von CORSTEN<sup>4</sup>, die sich auf die Untersuchungen von DIJSTRA und NOVONS an der Froschlunge gründet. Diese Methode hat eine sehr große Empfindlichkeit (bis  $10^{-16}$  g). BRECHT hat im menschlichen Liquor bei Meningitis und Epilepsie Acetylcholinkonzentrationen von  $10^{-9}$ — $10^{-16}$  g gefunden, die mit anderen Methoden nicht mehr nachweisbar sind. BRECHT und KUMMER<sup>3</sup> haben auch im Liquor vor und nach Elektroschock die Acetylcholinkonzentrationen untersucht, aber keine Unterschiede finden können. Mit dieser Methode kann man sehr kleine Acetylcholimengen nachweisen, und zwar ohne Eserinzusatz noch 6—24 Stunden nach der Punktions. Wir wissen seit ALTBURGER<sup>1</sup>, daß der Liquor etwa nur den 250. Teil der Cholinesterase des Blutes enthält, aber noch kann der Liquor in einer Stunde Acetylcholin bis  $2/1000$  (auch ein c. q.) ganz zerfallen; diese Menge ist höher als diejenige, die im Liquor nach 6—7 Stunden gefunden wurde. ALTBURGER konnte (Methode von CHANG und GADDUM) kein Acetylcholin im Liquor nachweisen.

*Methodik:* Ich habe die gleiche Versuchsanordnung wie CORSTEN<sup>4</sup> benutzt. Die Froschlunge, die sich in einem kleinen Glasgefäß in Ringerlösung befindet, ist durch einen Faden an einem Hebel befestigt. Der

| Nr.                           | Datum  | Name           | Diagnose      | Liquor | Ausschlag in mm                            |                    |
|-------------------------------|--------|----------------|---------------|--------|--|--------------------|
|                               |        |                |               |        | Kontrolle mit<br>Acetylcholin<br>$10^{-4}$ | Verhältnis<br>in % |
| 2                             | 24. 5. | Ramon F.       | Imbezillität  | 4      | 23   | 17                 |
| <i>Epilepsien.</i>            |        |                |               |        |  |                    |
| 3                             | 25. 5. | Francisco N.   | Genuine       | 0      | 30   | 0                  |
| 4                             | 30. 5. | Pascual G.     | Genuine       | 10     | 67   | 15                 |
| 12                            | 12. 6. | Miguel A.      | Symptomatisch | 12     | 25   | 48                 |
| 18                            | 13. 6. | Gil B.         | Symptomatisch | 0      | 19   | 0                  |
| 20                            | 14. 6. | Rafael S.      | Symptomatisch | 6      | 18   | 33                 |
| 22                            | 15. 6. | Juan B.        | Genuine       | 0,5    | 3  | 15                 |
| 23                            | 15. 6. | Victorino H.   | Genuine       | 0      | 11   | 0                  |
| 25                            | 19. 6. | Victoria C.    | Genuine       | 3      | 7  | 36                 |
| 27                            | 20. 6. | Luisa D.       | Symptomatisch | 0      | 9  | 0                  |
| 29                            | 21. 6. | Lolita G.      | Symptomatisch | 0      | 16   | 0                  |
| 30                            | 22. 6. | Maria F.       | Symptomatisch | 0      | 16   | 0                  |
| 31                            | 22. 6. | Dolores S.     | Genuine       | 0      | 15   | 0                  |
| <i>Katatonien.</i>            |        |                |               |        |  |                    |
| 1                             | 23. 5. | Salvador C.    | Demenz        | 5      | 30   | 16                 |
| 5                             | 31. 5. | Juan F.        | Demenz        | 18     | 40   | 45                 |
| 6                             | 1. 6.  | Adelino A.     | Demenz        | 1      | 48   | 2                  |
| 7                             | 5. 6.  | Luis A.        | Demenz        | 4      | 40   | 10                 |
| 21                            | 14. 6. | Juan M.        | Demenz        | 3      | 13   | 27                 |
| 32                            | 22. 6. | Isabel G.      | Demenz        | 7      | 19   | 35                 |
| <i>Hebephrenien.</i>          |        |                |               |        |  |                    |
| 8                             | 6. 6.  | Juan S.        | Demenz        | 0      | 38   | 0                  |
| 9                             | 7. 6.  | Focio P.       | Schwerdefekt  | 4      | 32   | 12                 |
| 10                            | 7. 6.  | Emilio C.      | Demenz        | 21     | 34   | 61                 |
| 11                            | 7. 6.  | Vicente N.     | Demenz        | 0      | 30   | 0                  |
| 13                            | 12. 6. | Marcos del R.  | Schwerdefekt  | 0      | 15   | 0                  |
| 26                            | 20. 6. | Trini G.       | Demenz        | 15     | 15   | 100                |
| 28                            | 21. 6. | Dolores F.     | Schwerdefekt  | 0,5    | 17   | 3                  |
| <i>Paraphrenien.</i>          |        |                |               |        |  |                    |
| 14                            | 12. 6. | Rafael A.      | Demenz        | 2      | 7  | 28                 |
| 15                            | 13. 6. | José A.        | Demenz        | 7      | 11   | 63                 |
| 16                            | 13. 6. | Vicente B.     | Demenz        | 14     | 34   | 41                 |
| 17                            | 13. 6. | Emilio C.      | Demenz        | 1      | 8  | 12                 |
| 19                            | 14. 6. | Francisco D.   | Demenz        | 1      | 8  | 12                 |
| 24                            | 19. 6. | Emilia O.      | Demenz        | 0      | 10   | 0                  |
| <i>Zusammenfassung.</i>       |        |                |               |        |  |                    |
| Diagnose                      |        | Zahl der Fälle | Mittelwerte   |        | Häufigkeit<br>der Erfolge in %             |                    |
| Imbezillität                  | ...    | 1              | —             |        | —  |                    |
| Epilepsie                     | ...    | 12             | 12            |        | 58   |                    |
| Catatonien                    | ...    | 6              | 21            |        | —  |                    |
| Hebephrenien                  | ...    | 7              | 25            |        | 43   |                    |
| Paraphrenien                  | ...    | :              | 26            |        | 17   |                    |
| Total                         | ...    | 32             | 20            |        | 33   |                    |
| Schizophrenien                | ...    | 19             | 23            |        | 20   |                    |
| Schizophrenien, Schwerdefekte | ...    | 3              | 5             |        | 33   |                    |

Liquor (oder die Acetylcholinlösung) fließt durch ein schmales Gläsern, das bis zum Boden des Glasgefäßes reicht. Das Ende des Röhrchens ist abgebogen und über die Biegung der Lunge geknüpft. Der Fluß der Flüssigkeit muß sehr vorsichtig erfolgen und äußerst langsam vor sich gehen, weil die Lungen eine außerordentlich große Empfindlichkeit gegen mechanische Reize besitzen, so daß oft Kontraktionen durch zu schnelles Fließen der Flüssigkeit erfolgen. Nach dem Einhängen der Lungen verlängert sich diese anfangs während kurzer Zeit, nachher verkürzt sie sich, und man muß 30—40 Min. warten, bis das Gleichgewicht hergestellt ist.

Ich habe mit einem Fußkymographen gearbeitet. Da unsere Kymographen zu schnell laufen, um die langsame Bewegung des Lungenpräparates registrieren zu können, muß der Kymograph mit der Hand im richtigen Augenblick gedreht werden, nämlich dann, wenn der Hebel auf- oder abzuschwingen beginnt. Die Aufzeichnungen der Bewegung ergeben daher nur Kreisbögen an Stelle von Kurven.

Die Menge des Liquors und der Lösungen von Acetylcholin betragen 10 cm. Es ist sehr möglich, daß 5—6 cm<sup>3</sup> ausreichen; das ist von Bedeutung, weil für die Benutzung bei Lumbalanästhesien, die als normale Kontrollen verwendet wurden, nur kleine Mengen Liquor zu erhalten sind. Es wurde zunächst der maximale Ausschlag des Präparates bestimmt. Nach CORSTEN ist das der Fall bei einer Acetylcholinkonzentration von 10<sup>-4</sup>. Bei jedem Versuch wird zuerst der Liquor getestet und dann eine Kontrolle mit Acetylcholin 10<sup>-4</sup> (Acetylcholin-Roche in Ringerlösung gelöst) angestellt. Nach CORSTEN gilt dann folgendes: Bei einem Ausschlag, der nur 65 % des Maximalen beträgt, ist die Acetylcholinkonzentration 10<sup>-8</sup>, bei 46 % 10<sup>-9</sup>, bei 35 % 10<sup>-10</sup>, bei 26 % 10<sup>-11</sup>, bei 18 % 10<sup>-12</sup> bei 12 % 10<sup>-16</sup>. Ich habe nicht auf den Acetylcholingehalt umgerechnet.

Ich habe mich auch mit der großen Verminderung der Empfindlichkeit der Froschlunge im Sommer befaßt. Die Prüfreize geben allmählich kleinere Kontraktionen, deshalb wurden die Untersuchungen nur bis Anfang des Sommers durchgeführt.

#### *Besprechung.*

Wegen der relativ kleinen Anzahl der Fälle sind Schlußfolgerungen nur mit größter Vorsicht zu ziehen. Der sommerliche Anfall der Empfindlichkeit des Präparates hat mir die Erweiterung der Untersuchungen verboten. Die Resultate sind sehr unterschiedlich. 0—100 % der Reizprüfung. Es ist unerlässlich, weitere Untersuchungen an Normalen anzustellen. Man sollte auch die grundsätzliche Frage prüfen, ob die Acetylcholinmenge konstant ist oder wechselt, und wenn das letztere zutreffen sollte, müßte man die Ursache untersuchen. Es ist möglich, daß es irgendeine Beziehung zwischen Krankheit und Acetylcholingehalt

des Liquors gibt, aber die große Variationsbreite der Ergebnisse läßt kein endgültiges Urteil zu und macht somit weitere Untersuchungen erforderlich. Eine sehr eigenartige Beobachtung habe ich bei mehreren Liquors machen können. Die Froschlunge antwortete bei ihnen nicht mit einer Kontraktion, sondern mit einer Erschlaffung. Die Lunge ist dann nur mehr für eine Untersuchung zu gebrauchen, weil sie nicht mehr reagiert. Das bedeutet eine Schwierigkeit für die Untersuchungen, weil man dann nicht mehr als einen Liquor mit einer Froschlunge untersuchen kann.

#### *Zusammenfassung.*

Mit Hilfe des Lungenpräparates von DIJSTRA und NOVONS und der Auswertungsmethode von CORSTEN<sup>4</sup> wurden im Liquor von 32 Geisteskranken die Anwesenheit und die Menge Acetylcholin bestimmt. In 33 % der Fälle war kein Acetylcholin nachweisbar. Bei Katatonen fand sich häufiger Acetylcholin. Es ist möglich, daß es Beziehungen zwischen Krankheit und Acetylcholingehalt des Liquors gibt, aber es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um zu sicheren Schlüssen zu kommen. In einigen Fällen bewirkt der Liquor eine Erschlaffung der Lungen an Stelle einer Kontraktion. Vielleicht hängt das mit der Anwesenheit anderer bisher unbekannter Stoffe zusammen.

#### *Literatur.*

- <sup>1</sup> ALtenBURGER: Klin. Wschr. 1937 I, 398. — <sup>2</sup> BRECHT: Klin. Wschr. 1940 II, 1087. — <sup>3</sup> BRECHT u. KUMMER: Klin. Wschr. 1943 I, 741. — <sup>4</sup> CORSTEN: Pflügers Arch. 244, 281 (1940). — <sup>5</sup> LISSAK u. PASZTOR: Pflügers Arch. 244, 120 (1940). — <sup>6</sup> MURALT: Pflügers Arch. 245, 604 (1942). — <sup>7</sup> SCHEINFINKEL: Helvet. physiol. Acta 1, 149 (1943).
-