

*Aus dem Institut für Tierzucht und Tierfütterung der Universität Bonn  
(Direktor: Prof. Dr. H. Havermann)*

## Kobalt- und Vitamin B<sub>12</sub>-Stoffwechsel

### VI. Einfluß von Chlortetracyclin und 5,6-Dimethylbenzimidazol auf die bakterielle Corrinoidsynthese beim Huhn

Von K. H. MENKE und B. MARQUERING

Mit 4 Tabellen

(Eingegangen am 31. Mai 1965)

Berichte über Vitamin B<sub>12</sub>-sparende Wirkungen von Antibiotika (1-4) haben die Frage offengelassen, ob ein solcher Effekt über eine Förderung der intestinalen Synthese oder der Resorption des in der Nahrung enthaltenen Vitamins zu erklären ist. CHOW u. a. (5, 6) fanden zwar einen verstärkten Einbau von markiertem Kobalt in Butanol-extrahierbare Corrinoiden beim Huhn und bei der Ratte, doch konnte der Anteil an biologisch vollwertigem Vitamin B<sub>12</sub> in diesen Versuchen nicht ermittelt werden. Mit Hilfe weiterentwickelter Trennverfahren (7) wurde später gezeigt, daß im normal ernährten Huhn weniger als 0,5% der kobalthaltigen Syntheseprodukte der Darmflora als Vitamin B<sub>12</sub>, aber 50-60% als Purincobamide vorliegen. Erste eigene Versuche mit Chlortetracyclin (CTC) beim Huhn ergaben zwar eine Erhöhung der caecalen Kobaltgehalte, aber keinen Einfluß auf die Vitamin B<sub>12</sub>-Synthese (8), obwohl z. B. *P. shermanii* unter dem Einfluß von CTC vermehrt B<sub>12</sub> bildet (9).

Im folgenden Beitrag wird versucht, unter Heranziehung weiterer Untersuchungsergebnisse eine Deutung der CTC-Wirkung auf den Kobalt- und Corrinoidstoffwechsel zu finden. Des weiteren soll gezeigt werden, ob in Analogie zur gelenkten Synthese in Reinkulturen (10) durch Verabreichung von 5,6-Dimethylbenzimidazol (DMBIA) die Vitamin B<sub>12</sub>-Synthese gefördert werden kann.

### Methodik

Männliche Küken der Rasse NICHOLS-LOHMANN wurden mit einem handelsüblichen, vollwertigen Futter, enthaltend 0,04 µg Co/g, aufgezogen. Die Versuchsgruppen erhielten zusätzlich 20 bzw. 110 mg CTC/kg Futter. Die erwachsenen Hennen (Weiße Leghorn) wurden 4 Wochen vor dem Versuch mit einem optimal zusammengesetzten Legemehl, mit oder ohne Zusatz von 100 mg CTC/kg, gefüttert.

Im Benzimidazol-Versuch erhielten erwachsene Hennen das gleiche Legemehl und in den Versuchsgruppen 5 Tage vor Versuchsbeginn 100 mg DMBIA/kg Futter. Da DMBIA in Wasser völlig unlöslich ist und nur bei äußerst feiner Verteilung oder nach Überführung in eine wasserlösliche Form für die Bakterien des Darms verfügbar ist, wurden je 1 g DMBIA

- a) in 20 ml Äthanol gelöst und gleichmäßig in 10 kg Futter eingesprüht,  
 b) in 200 ml 0,1-n-HCl gelöst, bei 30° im Vakuum bis zur Trockene eingengt, in 20 ml Äthanol aufgenommen und ebenfalls in 10 kg Futter eingesprüht.

In einer dritten Gruppe erhielten 3 Hennen die gleiche Menge DMBIA in kristalliner, fein gemahlener Form.

An sämtliche Tiere wurde in dem angegebenen Alter (Tab. 1-4), jeweils zur gleichen Tageszeit (10<sup>00</sup>), 16 µC <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> in 50 mµMol Co per os verabreicht. Die Analyse der Darmabschnitte und Organe auf ihren Gehalt an markiertem Kobalt und Corrinoide geschah nach den an anderer Stelle beschriebenen Methoden (7, 11).

**Tabelle 1.** Kobaltverteilung (in mµMol) und Corrinoideanteile (in Mol-% des jeweiligen Kobaltgehaltes) nach einmaliger Verabreichung von 50 mµMol <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> an Legehennen

Stunden nach Appl.		6		12		24		
Futterzusatz		O	A	O	A	O	DMBIA	
Zahl der Tiere		3	3	4	3	2	-OH 2	-HCl 2
Magen-Inhalt	Co	0,2	0,2	0,1	0,1	—	—	—
Duodenum-Inhalt	Co	0,1	0,1	0,1	0,1	—	—	—
Jejunum-Inhalt	Co	0,6	1,5	0,1	0,2	0,5	0,1	0,1
	% Corr.	8,2	21,5**	19,5	35,2°	—	—	—
Caecum-Inhalt	Co	6,2	14,7*	12,2	19,5°	9,6	7,6	9,3
	% Corr.	29,4	23,9	45,9	36,1*	84,2	81,1	76,3
Rectum-Inhalt	Co	0,8	0,6	1,0	0,7	0,1	0,2	0,2
Faeces	Co	35,3	25,6**	33,8	25,4	31,0	38,3	34,0
	% Corr.	16,3	9,7**	14,8	11,7	46,7	45,1	47,4
Dünndarmgewebe	Co	0,4	0,5	0,2	0,2			
	% Corr.	17,4	13,6	17,0	—			
Caecum-gewebe	Co	0,7	2,0**	1,1	1,7			
Leber	Co	0,17	0,12	0,22	0,23	0,07	0,18	0,17
	% Corr.	16,3	11,1	4,2	2,0			
Niere	Co	0,05	0,03	0,07	0,07			
Ovar	Co	0,10	0,19	0,23	0,12			
Blut	Co	0,05	0,07	0,07	0,03			
Restkörper	Co	1,43	1,12	1,42	1,85			
Gesamt-Corrinoide in mµMol		8,25	6,48°	11,75	10,69*			
± SD		0,99	0,93	0,54	0,37			

A = 100 mg Chlortetracyclin/kg; DMBIA = 100 mg 5,6-Dimethylbenzimidazol/kg, -OH = in Äthanol eingebracht, -HCl = als Hydrochlorid; \*\* = p < 0,02; \* = p < 0,05; ° = p < 0,1 (nicht signifikant).

### Ergebnisse und Diskussion

**Chlortetracyclin.** Die Tab. 1 und 2 geben den Einfluß des CTC auf die Verteilung des Kobalts im Darmtrakt und in den wichtigsten Organen wieder. Wegen der zu erwartenden individuellen Schwankungen in der Durchgangsgeschwindigkeit des Darminhalts weisen die Mittelwerte nur in wenigen Fällen

signifikante Unterschiede zwischen den Fütterungsgruppen auf. Die nicht signifikanten Differenzen zeigen jedoch in der Regel die gleiche Tendenz und erhöhen damit den Aussagewert.

Im Jejunum bewirkt CTC in allen Altersstufen eine Erhöhung des Gehaltes an Corrinoïden. Dieser Effekt kann nicht durch eine verlangsamte Darmpassage bedingt sein, da die Gesamt-Kobaltgehalte nach CTC-Fütterung nur geringfügig höher liegen oder sogar sinken. CTC scheint daher eine bevorzugte Bindung der Corrinoïde im Dünndarm zu verursachen.

Tabelle 2. Kobaltverteilung (in m $\mu$ Mol) und Corrinoïdanteile (in Mol-% des jeweiligen Kobaltgehaltes) nach einmaliger Verabreichung von 50 m $\mu$ Mol <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub> an Küken. CTC = Chlortetracyclin. Je 2 Versuchstiere.

Alter		10 Tage			38 Tage					
		4 Stunden			4 Stunden			6 Stunden		
Stunden nach Appl.										
CTC, mg/kg		0	20	110	0	20	110	0	20	110
Magen	Co	1,8	1,3	0,8	6,6	4,1	2,5	0,6	0,5	1,5
	% Corr.	1,6	0,9	1,1	0,7	0,8	1,1	1,7	1,7	1,8
Duodenum	Co	1,1	0,5	0,6	1,5	1,1	1,3	0,7	0,6	1,0
	% Corr.	1,7	2,1	1,7	0,4	0,6	0,7	0,6	0,5	0,5
Jejunum	Co	3,7	2,4	2,3	5,1	10,1	11,6	2,2	3,5	3,0
	% Corr.	1,6	1,7	2,0	0,5	0,7	0,9	0,8	1,2	0,7
Caecum	Co	7,5	16,8*	9,3	15,2	19,7	8,2	15,8	18,5	9,4
	% Corr.	7,7	6,1	10,5	14,9	7,1	18,9	26,3	9,5	48,8
Rectum	Co	0,6	0,5	0,7	0,4	0,6	0,9	0,3	0,5	1,1
	% Corr.	2,1	1,8	1,8	2,9	2,1	2,8	8,7	2,1	2,6
Faeces	Co	29,7	24,9	32,4	16,3	9,5	18,2	21,5	19,9	23,2
	% Corr.	2,1	1,8	1,8	2,9	2,1	2,8	8,7	2,1	2,6
Leber	Co	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6	1,0	1,1	0,9	1,4
	% Corr.	1,4	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0	0,7	0,8
Restkörper	Co	5,0	3,4	3,3	4,1	4,3	6,6	7,2	6,3	9,9
	% Corr.	2,1	1,8	1,8	2,9	2,1	2,8	8,7	2,1	2,6
Gesamt-Corr. in m $\mu$ Mol		1,35	1,43	1,58	2,82	1,63	1,98	6,04	2,18	4,04
± SD		0,50	0,30	0,36	0,65	1,01	0,68	2,75	0,53	3,33

Im Caecum steigt der nach 4 Stunden gemessene Gehalt an markiertem Kobalt sowohl bei der Henne als auch beim 10 Tage alten Küken signifikant ( $p < 0,05$ ). Da die prozentuale Ausbeute an Corrinoïden jedoch gleichzeitig sinkt, verändert sich die absolute Corrinoïdbildung im Caecum nicht eindeutig: Bei der Henne steigt sie auf das 1,5- bis 2fache, beim 38 Tage alten Küken sinkt sie. Höhere Dosen CTC senken beim 38 Tage alten Küken die caecalen Kobaltgehalte, ohne jedoch den Corrinoïdgehalt negativ zu beeinflussen (Tab. 3).

Eine Deutung dieser Ergebnisse ist erst bei Berücksichtigung der Kobalt- und Corrinoïdausscheidung möglich. Die Veränderungen in den caecalen Kobaltgehalten sind in allen Fällen mit entgegengesetzten Veränderungen in den Faeces gekoppelt. 20 mg CTC/kg beim Küken und 100 mg CTC/kg bei der Henne bewirken in den ersten 12 Stunden eine beträchtlich geringere Kobaltausscheidung. Die erhöhten Kobaltgehalte in den Caeca müssen daher auf eine

langsamere Entleerung der Caeca zurückgeführt werden. Diese Deutung wird unterstrichen durch den wesentlich geringeren Corrinoidegehalt der Ausscheidungen in den ersten Stunden, der offenbar mit einem geringeren Gehalt an corrinoideichem Caecum-Inhalt zusammenhängt. Da mit einer langsameren Entleerung der Caeca auch eine weniger häufige Aufnahme von Darminhalt in die Caeca verbunden sein muß, ist es denkbar, daß überhöhte CTC-Dosen in den ersten Stunden zu geringeren Kobaltgehalten in den Caeca führen. Die hier beobachteten niedrigen Kobaltgehalte nach Verfütterung von 110 mg CTC/kg an Küken widersprechen daher der obigen Deutung nicht, zumal auch die erheblich höheren Corrinoideanteile (10,5; 18,9 bzw. 48,8% gegenüber 7,7; 14,9 bzw.

Tabelle 3. Zusammensetzung der Corrinoidefraktion in Jejunum, Caecum und Faeces nach Verfütterung von Chlortetracyclin (CTC) an (n) Küken bzw. Hühner. Abweichung von der Kontrolle signifikant  $p < 0,02 = **$ ,  $p < 0,05 = *$ ,  $p < 0,1$  (nicht signifikant) = o

Alter	Zusatz CTC mg/kg	(n)	Std. nach Appl.	Co-Corr. $\mu$ Mol	Zusammensetzung der Corrinoide in Prozent (14)					
					B <sub>12</sub>	Purin-cobamide	Cobamid	Cobinamid	Cobyr-säure	N. C. <sup>1)</sup>

  

Jejunum										
1 a	0	(3)	6 h	0,05	—	20 $\pm$ 8	17 $\pm$ 3	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	55 $\pm$ 10
1 a	100	(3)	6 h	0,31	—	24 $\pm$ 7	23 $\pm$ 4	(6)	(6)	41 $\pm$ 4

  

Caecum										
10 d	0	(1)	4 h	0,58	—	32	2	1	38	27
10 d	20	(1)	4 h	1,02	—	42	1	3	26	27
10 d	110	(2)	4 h	0,98	—	59 $\pm$ 7	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	21 $\pm$ 1	16 $\pm$ 5
38 d	0	(2)	4 h	2,26	—	48 $\pm$ 11	2 $\pm$ 2	12 $\pm$ 8	28 $\pm$ 9	10 $\pm$ 5
38 d	20	(2)	4 h	1,40	—	60 $\pm$ 1°	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1°	15 $\pm$ 2°	19 $\pm$ 3
38 d	110	(2)	4 h	1,55	—	67 $\pm$ 6°	1 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1	15 $\pm$ 4	13 $\pm$ 2
38 d	0	(2)	6 h	4,15	—	65 $\pm$ 6	1 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	18 $\pm$ 4
38 d	20	(2)	6 h	1,76	—	73 $\pm$ 1**	1 $\pm$ 1	—	—	10 $\pm$ 3**
38 d	110	(2)	6 h	4,59	—	80 $\pm$ 13*	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	10 $\pm$ 7	10 $\pm$ 6*
1 a	0	(3)	6 h	1,82	—	49 $\pm$ 9	15 $\pm$ 12	4 $\pm$ 2	11 $\pm$ 5	21 $\pm$ 2
1 a	100	(3)	6 h	3,51	—	59 $\pm$ 8	5 $\pm$ 4	4 $\pm$ 3	7 $\pm$ 4	22 $\pm$ 9
1 a	0	(4)	12 h	5,59	—	53 $\pm$ 2	16 $\pm$ 10	3 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1	22 $\pm$ 5
1 a	100	(3)	12 h	7,04	—	59 $\pm$ 5	13 $\pm$ 3	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	17 $\pm$ 4

  

Faeces										
10 d	0	(2)	4 h	0,62	—	28 $\pm$ 4	3 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	12 $\pm$ 3	53 $\pm$ 4
10 d	20	(2)	4 h	0,45	—	18 $\pm$ 4	4 $\pm$ 4	(3)	10 $\pm$ 3	65 $\pm$ 5
10 d	110	(2)	4 h	0,58	—	12 $\pm$ 1*	(1)	—	(4)	85 $\pm$ 3**
38 d	0	(2)	4 h	0,47	—	43 $\pm$ 3	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	16 $\pm$ 5	36 $\pm$ 1
38 d	20	(1)	4 h	0,20	—	14	1	1	9	75
38 d	110	(2)	4 h	0,51	—	30 $\pm$ 26	3 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	10 $\pm$ 2	62 $\pm$ 32
38 d	0	(2)	6 h	1,87	—	47 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	11 $\pm$ 2	37 $\pm$ 3
38 d	20	(2)	6 h	0,42	—	26 $\pm$ 10°	5 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4	59 $\pm$ 15
38 d	110	(2)	6 h	0,60	—	20 $\pm$ 7*	3 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	10 $\pm$ 2	65 $\pm$ 10
1 a	0	(5)	6 h	5,75	—	25 $\pm$ 6	8 $\pm$ 4	3 $\pm$ 1	9 $\pm$ 3	55 $\pm$ 7
1 a	100	(5)	6 h	2,48**	—	26 $\pm$ 10	6 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	11 $\pm$ 4	53 $\pm$ 9
1 a	0	(4)	12 h	5,01	—	34 $\pm$ 18	7 $\pm$ 6	2 $\pm$ 1	14 $\pm$ 10	42 $\pm$ 14
1 a	100	(3)	12 h	2,97	—	59 $\pm$ 21	5 $\pm$ 1	5 $\pm$ 3	13 $\pm$ 11	15 $\pm$ 5**

1) N. C. = Nicht identifizierte Co-haltige Verbindungen.

26,3%) auf eine längere Inkubationszeit schließen lassen. Die Ergebnisse bestätigen somit die Berichte von REBER (12) und HILLERMANN u. a. (13) über eine die Darmmotilität hemmende Wirkung der Antibiotika.

Die Gesamt-Corrinoidbildung im Darmtrakt und in den Ausscheidungen wird in dem hier untersuchten Zeitabschnitt durch CTC-Fütterung gesenkt. Nur beim 10 Tage alten Küken scheint ein geringer, nicht signifikanter positiver Effekt vorzuliegen. Dieser Befund schließt jedoch nicht aus, daß über einen längeren Zeitraum eine vermehrte Corrinoidsynthese eintritt. In Tab. 3 fällt in allen Altersstufen ein Anstieg des Purincobamidanteils im Caecum nach CTC-Fütterung auf. Die längere Verweildauer in den Caeca führt hier zu höheren Anteilen vollständiger Cobamide. Insofern werden die Ergebnisse von CHOW u. a. (6) bestätigt. Ein Einfluß auf die intestinale Synthese von physiologisch aktivem Vitamin B<sub>12</sub> ist jedoch nicht erkennbar. Die Vitamin B<sub>12</sub>-sparende Wirkung der Antibiotika dürfte daher über eine bessere Ausnutzung des in der Nahrung enthaltenen Vitamins zu erklären sein.

Tabelle 4. Zusammensetzung der Corrinoidfraktion in Jejunum, Caecum und Faeces von Hennen nach Verfütterung von 100 mg 5,6-Dimethylbenzimidazol (DMBIA)/kg Futter, als Hydrochlorid (-HCl), in Äthanol gelöst (ETOH) oder in kristalliner Form (krist.) in das Futter eingemischt bzw. gesprüht. (n) = Zahl der Versuchstiere

DMBIA-Zusatz	(n)	Std. nach Appl.	<sup>60</sup> Co-Corr. mμMol	Zusammensetzung der Corrinoidfraktion in Prozent (14)					
				B <sub>12</sub>	Purin-cobam.	Cobamid	Cobinamid	Cobyr-säure	N. C. <sup>1)</sup>
Jejunum									
0	(3)	6 h	0,05	—	20 ± 8	17 ± 3	3 ± 2	3 ± 1	55 ± 10
krist.	(1)	6 h	0,09	—	19	40	2	2	37
Caecum									
0	(4)	12 h	5,59	—	53 ± 2	16 ± 10	3 ± 1	4 ± 1	22 ± 5
krist.	(3)	12 h	3,52	2 ± 1	56 ± 15	14 ± 15	3 ± 1	4 ± 1	19 ± 7
0	(2)	24 h	6,32	0,5	57 ± 6	23 ± 8	3 ± 1	3 ± 1	12 ± 1
-ETOH	(2)	24 h	4,69	7 ± 1	48 ± 3	33 ± 3	1 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
-HCl	(2)	24 h	5,56	8 ± 2	54 ± 1	21 ± 9	3 ± 1	8 ± 4	5 ± 3
Faeces									
0	(4)	12 h	2,00	—	39 ± 3	33 ± 6	3 ± 2	7 ± 3	16 ± 2
krist.	(2)	12 h	1,45	1	30 ± 3	14 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	48 ± 1
-ETOH	(2)	12 h	2,60	4 ± 2	31 ± 8	30 ± 1	4 ± 1	12 ± 2	20 ± 9
-HCl	(2)	12 h	2,43	7 ± 2	37 ± 14	34 ± 14	3 ± 2	7 ± 2	12 ± 3
0	(2)	12-24	9,37	1	50 ± 9	33 ± 8	2 ± 1	3 ± 2	8 ± 6
-ETOH	(2)	12-24	7,70	5 ± 1	44 ± 7	32 ± 11	5 ± 1	7 ± 2	8 ± 5
-HCl	(2)	12-24	11,90	7 ± 1	53 ± 11	29 ± 5	3 ± 1	4 ± 2	4 ± 3
-ETOH	(1)	0-15 <sup>1)</sup>	2,0	38	35	2	3	5	15
-ETOH	(1)	15-17	0,4	11	49	23	4	5	8

1) N. C. = Nicht identifizierte Co-haltige Verbindungen.

2) Probe hat über diese Zeit an der Luft gelegen.

5,6-Dimethylbenzimidazol. Die nach 24 Stunden im Caecum vorliegenden Corrinoidgehalte werden durch DMBIA negativ beeinflusst. Sie fallen von 6,3 mμ Mol in der Kontrolle über (5,6-DMBIA-HCl) auf 4,7 mμ Mol (DMBIA

in Äthanol). Kristallines, gemahlenes DMBIA bewirkt nach 12 Stunden ein Absinken des Corrinoidgehaltes von 5,6 auf 3,5  $\mu\text{Mol}$ . Da in der gleichen Reihenfolge die Teilchengröße des eingemischten DMBIA steigt und aus anderen Versuchen bekannt ist, daß DMBIA in höheren Konzentrationen auf Bakterien toxisch wirkt, liegt es nahe, hierin die Ursache für die herabgesetzte Corrinoidsynthese zu suchen.

Diese negativen Begleiterscheinungen werden jedoch mehr als aufgewogen durch die eindeutige Förderung des Vitamin- $\text{B}_{12}$ -Anteils sowohl im Caecum als auch in den Ausscheidungen. Am wirksamsten zeigt sich DMBIA in Hydrochlorid-Form, gefolgt von dem in Äthanol feindispers eingebrachten DMBIA, während kristallines Benzimidazol nur einen geringen Anstieg im  $\text{B}_{12}$ -Gehalt bewirkte. Welche Fraktion als Vorstufe gedient hat, läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht eindeutig entnehmen. Am ehesten scheint noch der Abfall in der Fraktion der nicht identifizierten kobalthaltigen Stoffe mit der  $\text{B}_{12}$ -Synthese in Beziehung zu stehen. Andererseits ist zu erwarten, daß eine toxische Wirkung des DMBIA sich in einer Erhöhung im Anteil dieser nicht identifizierten Stoffe auswirkt, wodurch der extrem hohe Gehalt in der mit kristallinem DMBIA gefütterten Gruppe erklärt werden könnte.

Erhebliche Umsetzungen finden in den Faeces während der Lagerung an der Luft statt (14). Verfütterung von DMBIA verstärkt diese  $\text{B}_{12}$ -Synthese, so daß der  $\text{B}_{12}$ -Gehalt nach 15 Stunden auf das 3- bis 4fache steigt. Dabei tritt eine Verminderung im Gehalt an Cobamid und an Purincobamiden ein, die offenbar durch Anlagerung des DMBIA oder Basenaustausch (15) in Vitamin  $\text{B}_{12}$  überführt werden.

Aus den Versuchen geht somit hervor, daß die Darmflora nicht in der Lage ist, DMBIA zu synthetisieren und aus diesem Grunde auch kein Vitamin  $\text{B}_{12}$  bilden kann, solange nicht die Nahrung DMBIA enthält. Durch Verfütterung dieser Base kann die intestinale Synthese des  $\text{B}_{12}$  um den Faktor 10–15 verstärkt werden. Bei einem Kobaltgehalt des Futters von 0,04  $\mu\text{g/g}$  entstehen damit – je nach Verabreichungsform – 2–3  $\mu\text{g}$   $\text{B}_{12}$  pro Henne und Tag. Der durchschnittliche Gehalt der Caeca an  $\text{B}_{12}$  kann bei Berücksichtigung der in (14) aufgestellten Beziehung:

Corrinoidgehalt der Caeca = 15 Mol-% der Kobalt-Tagesaufnahme mit etwa 1  $\mu\text{g}$  beziffert werden.

Eine Resorption von Vitamin  $\text{B}_{12}$  aus dem Caecum ist jedoch nicht zu erwarten (16, 17). Andererseits entstehen in der Tiefstreu ohnehin beträchtliche Mengen Vitamin  $\text{B}_{12}$  (7–8  $\mu\text{g/Tier}$  und Tag) (14), so daß eine Verfütterung von DMBIA in der Praxis nur bei Haltung auf Drahtrosten sinnvoll sein kann. Es ist bekannt, daß Küken auch bei dieser Haltungsform koprophagieren (18). Weitere Versuche müssen zeigen, ob DMBIA-Fütterung unter diesen Umständen einen Wachstumseffekt haben kann.

Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

### *Zusammenfassung*

Chlortetracyclin (20–100 mg/kg) senkt in den ersten Stunden nach oraler Verabreichung von 50 m $\mu\text{Mol}$   $^{60}\text{CoCl}_2$  die Ausscheidung von Kobalt und Corrinoiden beim Huhn. Dieser Befund und die veränderten Kobalt- und Corrinoidgehalte in den Caeca lassen den Schluß zu, daß Chlortetracyclin die Zahl der Teilentleerungen des Caecums pro Zeiteinheit ver-

ringert. Infolgedessen steigt in den Caeca der Anteil vollständiger Purincobamide. Ein Einfluß auf die Bildung von Vitamin B<sub>12</sub> konnte nicht nachgewiesen werden.

5,6-Dimethylbenzimidazol (DMBIA) hingegen bewirkt als Hydrochlorid eine Steigerung der B<sub>12</sub>-Synthese in der Henne von weniger als 0,2 µg auf 3 µg je Tier und Tag, während in Äthanol gelöstes, feindispers eingemischtes DMBIA eine B<sub>12</sub>-Bildung von 2 µg/Tag bewirkt und kristallines DMBIA keinen nennenswerten Effekt aufweist. DMBIA kann offenbar im Darmtrakt nicht synthetisiert werden und ist auch in den üblichen Futtermitteln nicht enthalten.

### Summary

Chlortetracycline decreases the excretion of cobalt and corrinoids in the first hours after oral administration of 50 mµMol <sup>60</sup>CoCl<sub>2</sub>. This effect and the altered cobalt- and corrinoid contents of the caeca lead to the conclusion, that chlortetracycline diminishes the number of partial depletions of the caecum per time. There is no influence on the formation of vitamin B<sub>12</sub>.

5,6-dimethylbenzimidazol (DMBIA) fed as hydrochlorid to hens, causes an increase in B<sub>12</sub>-synthesis from 0,2 to 3 µg per animal and day. DMBIA in ethanol solution increases B<sub>12</sub>-formation to 2 µg per day and crystalline DMBIA has only a very small effect. This base certainly is not synthesized in the intestine and is usually not supplied by the feedstuff.

### Schrifttum

1. ATKINSON, R. L. und J. R. COUCH, J. Nutrit. **44**, 249 (1951). — 2. GRAVIOTO-MUNOZ, I., H. G. POUCHER und H. A. WAISMAN, Proc. Soc. exper. Biol. Med. **77**, 18 (1951). — 3. JOHANSSON, K. R., G. E. PETERSON und E. C. DICK, Fed. Proc. **12**, 418 (1953). — 4. PETERSON, G. E., E. C. DICK und K. R. JOHANSSON, J. Nutrit. **51**, 171 (1953). — 5. DAVIS, R. und B. F. CHOW, Proc. Soc. exper. Biol. Med. **77**, 218 (1951). — 6. CHOW, B. F., R. L. DAVIS und S. DAVIS, J. Nutrit. **49**, 657 (1953). — 7. MENKE, K. H., J. Chromatography (Amst.) **7**, 86 (1962). — 8. MENKE, K. H., The use of radioisotopes in animal biology and medical sciences, IAEA-Symposium in Mexico-City, 1961, S. 149 (London 1962). — 9. PAWELKIEWICZ, J., Acta biochim. polon. **2**, 321 (1955). — 10. KON, S. K. und J. PAWELKIEWICZ, IV. Int. Congress of Biochem. Wien, 1958, Symp. Nr. 11 (London 1959). — 11. MENKE, K. H., Z. physiol. Chem. **336**, 257 (1964). — 12. REBER, E. F., Amer. J. Vet. Res. **16**, 553 (1955). — 13. HILLERMAN, J. P., F. H. KRATZER und W. O. WILSON, Poultry Sc. **32**, 332 (1953). — 14. MENKE, K. H. und D. GRÄFE, Z. Tierphysiol. Tierernähr. Futtermkd. (im Druck). — 15. BERNHAUER, K., O. MÜLLER und F. WAGNER, Vitamin B<sub>12</sub> und Intrinsic Factor, 2. Europ. Symp., Hamburg 1961, S. 37 (Stuttgart 1962). — 16. JACKSON, J., G. F. MANGAN, L. J. MACHLIN und C. DENTON, Proc. Soc. exper. Biol. Med. **89**, 225 (1955). — 17. MENKE, K. H., Z. Ernähr. Wiss. **1**, 200 (1960). — 18. STEFFENS, W. und K. H. MENKE, Atompraxis **10**, 1 (1964).

Anschrift der Verfasser:

Dr. K. H. MENKE und Dr. B. MARQUERING, Inst. f. Tierzucht und Tierfütterung der Univ., 5300 Bonn