

Spielt das Aneurin (Vitamin B1) eine Rolle im Erregungsprozess peripherer Nerven?

Autor(en): **Muralt, Alexander von**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern**

Band (Jahr): **14 (1957)**

PDF erstellt am: **29.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-319479>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Spielt das Aneurin (Vitamin B₁) eine Rolle im Erregungsprozeß peripherer Nerven?

Wenn man die letzten 60 Jahre überblickt, so mutet es erstaunlich an, daß der erste experimentelle Anhaltspunkt dafür, daß das Aneurin (Vitamin B₁) eine Rolle im Erregungsprozeß peripherer Nerven spielen könnte, erst im Jahr 1938 gefunden wurde. Dies ist deswegen so bemerkenswert, weil in den allerersten Arbeiten von EIJKMAN (1890) und GRIJNS (1901) die Beziehung zwischen dem Mangel eines wesentlichen Faktors in der Nahrung (der Begriff des «Vitamins» existierte ja damals noch gar nicht!) und dem Auftreten schwerer Störungen im gesamten peripheren Nervensystem schon ganz deutlich aufgezeigt worden war. EIJKMAN hatte von einem «antineuritischen Prinzip» gesprochen, dessen Abwesenheit in der Nahrung zu Polyneuritis und zu dem als Beri-Beri längst bekannten Syndrom führt. Zwei wichtige Grundsätze waren schon damals erkannt: 1. Das antineuritische Prinzip (Vitamin B₁) kann vom tierischen Körper nicht synthetisiert werden. Die Versorgung des Körpers hängt somit von der Zufuhr aus pflanzlichen Quellen ab. 2. Es findet täglich ein bestimmter Verbrauch statt, der zu einem «Vitamin-Bedarf» führt. Wird dieser Bedarf nicht voll befriedigt, so entstehen früher oder später Mangelerscheinungen.

Heute können wir diese Feststellungen etwas anders fassen und daraus drei Fragen ableiten. Das Aneurin (Vitamin B₁) ist ein unentbehrlicher Bestandteil im Geschehen zur Aufrechterhaltung des chemischen Gleichgewichtes jedes Neurons (Nerven-Zelle und peripherer Neurit). Der Aneurin-Vorrat wird aber durch Verbrauch ständig beansprucht, so daß jedes Neuron auf den Nachschub an Vitamin angewiesen ist, der nur mit der Ernährung erfolgen kann. Sinkt der Spiegel des Aneurins unter einen bestimmten Wert, so treten schwere Mangelerscheinungen auf. Damit sind wir vor folgende Fragen gestellt: 1. Welche funktionelle Aufgabe

¹ Herrn Prof. H. BLUNTSCHLI zum 80. Geburtstag gewidmet.

hat das Aneurin im Neuron? 2. Warum wird dieses kostbare Vitamin ständig «verbraucht»? 3. Wie groß ist der Aneurin-Umsatz im Zustand der Ruhe und bei der Tätigkeit in einem Neuron?

So einfach diese drei Fragen zu sein scheinen, so schwer ist es, nach 60jähriger Kenntnis dieses Vitamins eine präzise Antwort zu geben! In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden eine Antwort auf die erste Frage zu geben.

Die «Freisetzung» von Aneurin bei der Erregung

Die erste Erkenntnis einer möglichen Bedeutung des Aneurin-Gehaltes eines Nerven für den Erregungsprozeß geht auf einige Beobachtungen von MINZ (1938) zurück. Er verwendete ausgeschnittene Rindernerven, deren Schnittflächen in eine physiologische Salzlösung getaucht wurden. Während 10 Minuten (40 Reize/sec) wurde die eine Gruppe von Nerven gereizt und die entsprechende Badelösung gesammelt, in der Kontrolle wurde die andere Gruppe ohne Reizung während der gleichen Zeit eingetaucht. Die Prüfung auf Aneuringehalt der Badelösung wurde mit dem von A. und M. LWOFF entwickelten Wachstumstest an Flagellaten geprüft. Diese einzelligen Organismen sind heterotroph und wachsen nur, wenn ihnen in ihrem Nährboden Aneurin zur Verfügung steht. Die Zahl der im mm³ gebildeten Organellen hängt, bei sonst gleichen Bedingungen, vom Aneuringehalt der Nährlösung ab und ist somit im passenden Bereich ein Maß für die Menge des zugesetzten Vitamins. Bei Reizung war der Gehalt etwa vier- bis achtmal höher.

Die Versuche von MINZ waren für uns in Bern 1938 von größter Bedeutung, weil auch wir gesehen hatten, daß bei der Prüfung von Nervenextrakten aus gereizten Nerven das biologische Testpräparat, der Rückenmuskel des Blutegels, in merkwürdiger Weise für Acetylcholin sensibilisiert wurde. Diese Sensibilisierung rührt vom erhöhten Aneuringehalt her.

Wir haben uns damals die Aufgabe gestellt, diese «Freisetzung» von Aneurin bei der Erregung möglichst gründlich zu untersuchen und dafür alle bekannten Testmethoden, soweit sie empfindlich genug sind, zu verwenden. Für die Gewinnung von Nervenextrakten wurde nicht die Methode des Eintauchens einer Nerven-Schnittfläche in ein Bad angewandt, da dieses Verfahren große Nachteile besitzt, sondern das sogenannte «Einschießverfahren» der Nerven in flüssige Luft. Die flüssige Luft, durch die bei raschem Einfrieren der chemische Momentzustand

in einem Gewebe fixiert wird, ist in der Muskelchemie schon mit großem Erfolg gebraucht worden (vgl. MEYERHOF [1930]). Die Nerven werden bei unserem Verfahren aber nicht in die flüssige Luft eingelegt, sondern «eingeschossen» mit einer Geschwindigkeit von 1 m/sec. Wird der Nerv während des Einschießens gleichzeitig mit 100 Reizen/sec erregt, so wird beim sukzessiven Eintauchen pro cm Nerv je eine Erregungswelle «festgefroren», während ohne das «Einschießen» auf einem Nerv von 5 cm Länge nur eine einzige Erregungswelle fixiert werden könnte (vgl. v. MURALT [1946]). Der Extrakt wird nach Pulverisierung der eingeschossenen Nerven in der Kälte gewonnen. Als Kontrollwerte dienen die ungereizten, sonst gleich behandelten, symmetrischen Nerven aus der anderen Tierhälfte.

Vitamin B₁-Mangel führt bei der Ratte zu einer sehr beachtlichen Verlangsamung des Herzschlages (Bradykardie), die bei Einspritzung oder Verfütterung von Aneurin sofort kurativ einer vorübergehenden Beschleunigung des Herzschlages Platz macht. Auf diesem Verhalten läßt sich ein sehr spezifischer und relativ empfindlicher Vitamintest aufbauen, der als Bradykardietest (BIRCH und HARRIS [1934]) bekannt wurde. Der Extrakt gereizter Nerven führt bei Verfütterung zu einer vorübergehenden Erhöhung der Pulsfrequenz, die nach zwei Tagen abgeklungen ist; der Extrakt ungereizter Nerven vermag das tägliche Absinken der Pulsfrequenz in der Avitaminose nicht zu beeinflussen. Die Eichung mit bekannten Aneurinmengen zeigt, daß im Adsorbat gereizter Nerven, das von 50 Frosch-ischiadicus Nerven gewonnen worden war, etwa 4 γ Aneurin vorhanden waren (LIECHTI, v. MURALT und REINERT [1943]).

Der Pilz *Phycomyces* braucht zu seinem Wachstum Stickstoff und Aneurin oder aber die Aneurinbestandteile Pyrimidin und Thiazol. SCHOPFER (1939) hat dieses Verhalten zu einem sehr empfindlichen Aneurintest ausgebaut. Die zu untersuchenden Extrakte werden den mit Sporen geimpften Nährböden, die genügend Stickstoff enthalten müssen, zugesetzt. Das Wachstum des Mycels ist dann ein Maß für die Menge des im Extrakt vorhandenen Aneurins — oder seiner beiden Molekülhälften. Durch quantitative Untersuchung konnte auch mit diesem Test die Freisetzung von Aneurin bei der Erregung nachgewiesen werden (v. MURALT und ZEMP [1943], ZEMP [1947]).

Durch milde Oxydation im Alkalischen kann das Aneurin in Thiochrom übergeführt werden, das in Isobutylalkohol löslich ist und eine sehr schöne blaue Fluoreszenz zeigt. Aus dieser Reaktion, die von KUHN,

WAGNER-JAUREGG, v. KLAVEREN und VETTER (1935) entdeckt wurde, ist der sehr empfindliche Thiochromtest (JANSEN [1938]) entstanden, mit dem unter Benützung eines im Hallerianum entwickelten hochempfindlichen Fluorometers (vgl. WYSS [1943], WYSS [1944]) nicht nur der Gehalt des Nerven an freiem Aneurin quantitativ erfaßt wurde, sondern auch die «Freisetzung» während der Erregung.

Ein merkwürdiges Ergebnis haben A. und F. WYSS (1945) im Hallerianum erhalten. FENG (1932) hat gefunden, daß das Aktionspotential eines mit Monojodessigsäure vergifteten Nerven nach kurzer Zeit absinkt. Monojodessigsäure blockiert, wie LUNDGAARD (1930) am Muskel in einer aufsehererregenden Arbeit gezeigt hat, die Milchsäurebildung. Es ist also mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Glykolyse für die Energielieferung bei der Tätigkeit des Nerven essentiell ist. SHANES und BROWN (1942) haben bei Monojodessigsäure-Vergiftung einen Abfall des Ruhepotentials gefunden, so daß auch für den Ruhestoffwechsel die Glykolyse ein unentbehrliches Glied ist. Wie verhält es sich mit der Aneurin-Freisetzung im monojodessigsäure-vergifteten Nerven? Diese Frage haben A. und F. WYSS (1945) mit dem Thiochromtest im Hallerianum geprüft. Sie fanden in den Extrakten gereizter Nerven 50 % weniger mit dem Thiochromtest bestimmbares Aneurin als in den Extrakten der ungereizten Kontrollen. Damit entsteht die interessante Frage: was bedeutet das alles?

Die Antimetaboliten

Am Anfang der neueren Entwicklung auf dem Gebiet des Aneurins steht eine etwas merkwürdige Geschichte, die sich in Minnesota abgespielt hat. Herr CHASTEK, der Besitzer einer Silberfuchsfarm, verfütterte seinen Tieren getrocknete Eingeweide von Fischen und mußte zu seinem größten Schaden feststellen, daß die Tiere an einer Paralyse eingingen, die durchaus den Charakter einer Aneurin-Avitaminose hatte. Zusatz von Hefe zu der Fischnahrung, ja sogar von reinem Aneurin half nichts! GREEN (1942) hat den Sachverhalt aufklären können und nachgewiesen, daß in den Fischeingeweiden (besonders beim Karpfen!) ein Faktor vorhanden ist, der das Aneurin spaltet und somit inaktiviert. Jetzt war es auch verständlich, warum zugesetztes Aneurin zur Nahrung unwirksam bleiben mußte. Dieser «Karpfenfaktor» gehört zu den sogenannten «strukturändernden Antimetaboliten des Aneurins» (vgl. SOMOGYI [1956]). Es ist hier vielleicht ein Wort am Platz darüber, was man unter «Metabolit» und «Anti-

metabolit» versteht. Die Definition geht auf FILDES (1940) und WELCH (1945) zurück. Die Komponenten innerhalb der lebenden Zelle, die den normalen Ablauf von Stoffwechselreaktionen steuern, bezeichnet man als Metaboliten. Aneurin wäre somit für das Neuron nach dieser Definition ein exogener Metabolit, weil er vom Organismus nicht selbst hergestellt werden kann. Ein Antimetabolit ist ein Stoff, der die Wirkung des Metaboliten verringert oder aufhebt. Dies kann dadurch geschehen, daß er dem Metaboliten chemisch ähnlich ist und ihn verdrängt, ohne selbst wirksam zu sein. Man spricht in diesem Fall von einem strukturähnlichen Antimetaboliten. Der Stoff kann aber auch mit dem Metaboliten einen unwirksamen Komplex bilden, das Wirkstoffmolekül ändern oder es spalten, dann spricht man von einem strukturverändernden Antimetaboliten. Für unsere Betrachtungen kommen vier Stoffe aus dem sehr großen Spektrum der Aneurin-Antimetaboliten in Betracht (für weitere Einzelheiten sei auf die ausgezeichnete Übersicht von SOMOGYI [1956] verwiesen):

A. Strukturähnliche Antimetaboliten

1. Pyrithiamin, Neopyrithiamin
2. Oxythiamin

B. Strukturändernde Antimetaboliten

3. Karpfendarm-Extrakt
4. Farnkraut-Extrakt (besonders vom Adlerfarn *Pteris aquilina*).

Strukturähnliche Antimetaboliten

Die Wirkungen von Neopyrithiamin und Oxythiamin sind ganz verschieden und schaffen damit für uns eine sehr interessante Ausgangsbasis für neurophysiologische Studien. Nach Verabreichung von Oxythiamin², das im Tierkörper phosphoryliert werden kann und daher die Cocarboxylase verdrängt, verlieren die Versuchstiere an Gewicht und zeigen auffällige Appetitlosigkeit (Anorexie). Sie gehen aber — und das ist wichtig — ohne spezifische Symptome zu Grunde. Der Cocarboxylasegehalt der Gewebe ist stark erniedrigt und im Blut steigt der Gehalt an Brenztraubensäure an, weil diese Säure ja normalerweise durch Decarboxylierung mit Hilfe der Carboxylase in den Zitronensäure-Stoffwech-

² Untersuchungen von WOOLLEY und WHITE (1943), WOOLLEY und MERRIFIELD (1952), (1954), SOODAK und CERECEDO (1947), EUSEBI und CERECEDO (1949), (1950), CERECEDO, SOODAK und EUSEBI (1951), CERECEDO und EICH (1955).

sel eingeführt wird und bei Mangel an Cocarboxylase respektive Carboxylase liegen bleibt. Oxythiamin ist ein relativ sehr spezifischer Konkurrent der Cocarboxylase.

Nach Verabreichung von sehr kleinen Dosen Neopyrithiamin ist das Bild ganz anders. Die Tiere zeigen die charakteristischen Drehbewegungen, abnormale Körperhaltung, schwankenden Gang, Krämpfe und Lähmungen der Extremitäten. Der Brenztraubensäuregehalt und der Gehalt an Cocarboxylase ist im Blut und in der Leber nicht verändert. Während mit Oxythiamin, bei Verdrängung der Cocarboxylase ein unspezifischer Zustand schwerer Schädigung entsteht, ruft das Neopyrithiamin, das nicht phosphoryliert werden kann und somit kein Konkurrent zur Cocarboxylase ist, sondern nur das Aneurin oder sehr ähnlich gebaute Verbindungen verdrängen kann, die spezifischen Symptome der Beri-Beri hervor. WOOLLEY (1954) kam zum Schluß, daß Neopyrithiamin eine eventuell unbekannte Aneurinverbindung, «welche auf Nerven wirkt» kompetitiv im Neuron verdrängt, während Oxythiamin nur die mehr allgemeinen Reaktionen im Körper, die Cocarboxylase benötigen, hemmt.

Es gibt also zwei verschiedene B₁-Avitaminosen und damit auch zwei Wirkungsmechanismen. Das ist insofern nicht neu, als man schon lange bei der B₁-Avitaminose zwischen neurologischen und kardio-vaskulären Symptomen unterschieden hat. NABER, CRAVENS, BAUMANN und BIRD (1954) haben experimentell bei der Embryonalentwicklung des Hühnchens und während des Wachstums mit Neopyrithiamin neurologische und mit Oxythiamin generalisierte kardiale Symptome auslösen können. In besonders überzeugender Weise hat aber KUNZ (1956) im *Hallerianum* durch In-vitro-Versuche die Unterschiede im Verdrängungsmechanismus und damit indirekt die Verschiedenheit der beiden Wirkmechanismen des Aneurins zeigen können.

Die klassische Reaktion der Brenztraubensäure-Oxydation ist diejenige mit isolierten Leber-Mitochondrien im Warburg-Apparat. Nach dem Verfahren von LEUTHARDT und MÜLLER (1948) wurde von Albinoratten, die 24 Stunden gefastet hatten, die Mitochondriensuspension aus der Leber gewonnen. Als Substrat diente Brenztraubensäure (Pyruvat 0.01 m, MgCl₂ 0.003 m, ATP 0.001 m, K-Phosphatpuffer, p_H = 7.5 0.05 m, KCl bis zur Isotonie). Die Atmung mit Oxythiamin-Zusatz ist in einer Konzentration von 0.003 m schon merklich und in 0.001 m ganz gehemmt. Neopyrithiamin dagegen zeigt zunächst einen fördernden Effekt (0.003 m) und hemmt erst in dreimal stärkerer Konzentration teilweise

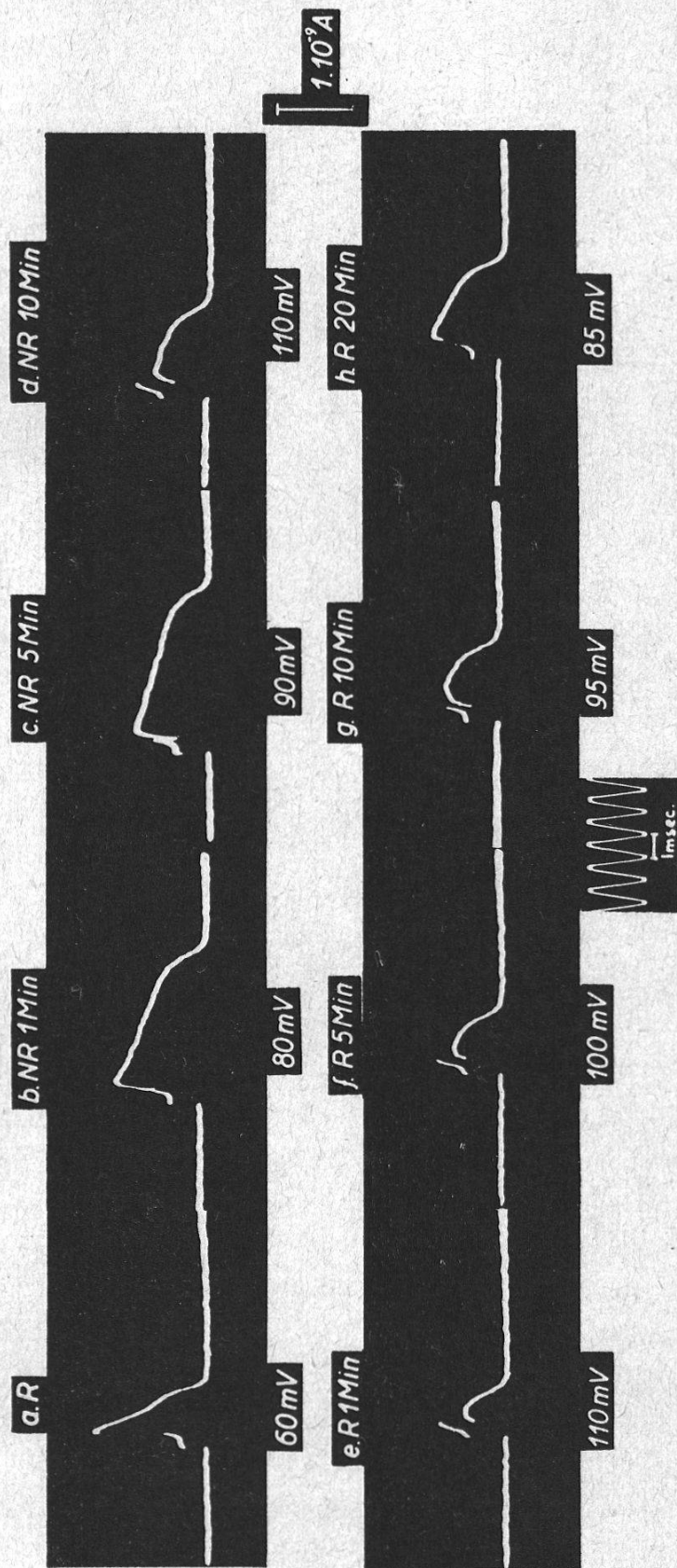


Abb. 1

Verhalten des mononodalen Aktionsstroms bei Einwirkung von Neopyrithiamin nach KUNZ (1956). Normales Aktionspotential in Ringerlösung (R); Aktionspotential in Ringerlösung mit Neopyrithiamin-Zusatz (NR). Die Abbildung zeigt, daß nach Auswaschen mit Ringerlösung während 20 Minuten ein Teil der Wirkung (aber nur ein Teil!) beseitigt werden kann.

und nie ganz. Diese Hemmung ist irreversibel und kann weder durch Cocarboxylase noch durch Aneurin aufgehoben werden. (Unsere Erfahrungen haben gezeigt, daß der chemischen Reinheit der Antimetaboliten die größte Aufmerksamkeit geschenkt werden muß.)

Interessant werden die Erscheinungen, wenn die Antimetaboliten am peripheren Nerven geprüft werden. Bei Zusatz eine $3 \cdot 10^{-3}$ -m Neopyrithiamin-Menge zur Ringerlösung, die einen isolierten Ranvier-Knoten einer peripheren Nervenfasern vom Frosch bespült, beobachtet man sofort eine deutliche Veränderung des monomodalen Aktionsstromes (Abb. 1). Schon nach einer Minute ist eine deutliche Abnahme der Spitze (Phase 1) und das Auftreten eines «Plateaus» (Phase 2) zu beobachten. Die Erhöhung der Reizschwelle ist am Rechteckimpuls vor Einsetzen des Aktionsstromes deutlich erkennbar, außerdem sind die Werte für die Reizschwelle angegeben. Die Wirkung nimmt immer stärker zu, so daß nach 10 Minuten bei hoher Schwelle nur noch ein geringer Aktionsstrom auszulösen ist. Wird die Faser mit Ringerlösung ausgewaschen (Abb. 1e—h), so tritt zunächst noch eine Nachwirkung und dann eine langsame, aber unvollständige Erholung des Aktionsstromes und der Reizschwelle auf.

Bei Zusatz von Oxythiamin in gleicher und höherer Konzentration fand KUNZ keine Wirkung. Verdrängung der Cocarboxylase im peripheren Nerven, soweit überhaupt welche vorhanden ist, hat also keine, Verdrängung des Aneurins dagegen eine sehr rasche und deutliche Wirkung auf den Aktionsstrom, d. h. auf den Erregungsprozeß (Abb. 2).

Welche Rolle kommt dem Aneurin im peripheren Nerven zu? Wir sind weit davon entfernt, hier eine Antwort geben zu können, aber die Versuche von KUNZ haben doch schon wertvolle Anhaltspunkte geliefert. Nach HODGKIN & HUXLEY (1952), WEIDMANN (1955) und LÜTTGAU (1956) gibt die Steilheit des Anstieges des Aktionsstromes in Abhängigkeit vom Membranpotential Information über den Na-Transport durch die nodale Membran. Neopyrithiamin vermindert die Anstiegssteilheit von etwa $7 \cdot 10^{-6}$ A/sec auf $3 \cdot 10^{-6}$ A/sec. Das Neopyrithiamin führt durch Verdrängung des Aneurins im Ranvier-Knoten zu einer fortschreitenden Verminderung der Zahl der für den Natrium-Transport zur Verfügung stehenden Träger. Auf das Ruhepotential dagegen hat Neopyrithiamin, wie KUNZ und STRAUB gefunden haben, keinen Einfluß. Das Aneurin greift somit mehr oder weniger unmittelbar in die Prozesse ein, die die Umladung der nodalen Membran während der Erregung ermöglichen, und nicht oder nur untergeordnet in diejenigen, die die Erhaltung des

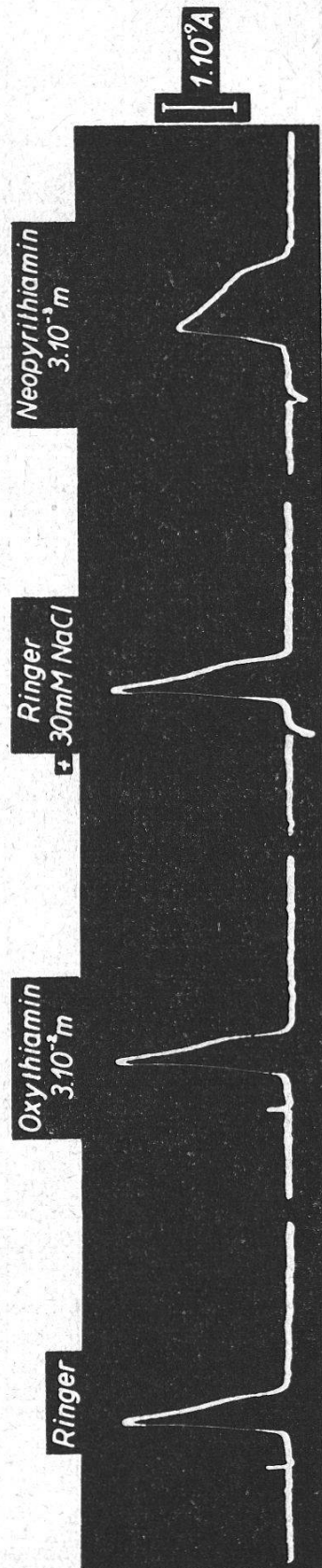


Abb. 2

Verhalten des mononodalen Aktionsstroms bei Einwirkung von Oxythiamin und Neopyrithiamin nach KUNZ (1956). Oxythiamin hat gar keine Wirkung, Neopyrithiamin dagegen zeigt sofort den charakteristischen Effekt.

Ruhepotentials sichern. Oxythiamin ist in allen diesen Versuchen, wenn unspezifische Nebeneffekte nicht berücksichtigt werden, wirkungslos.

Strukturverändernde Antimetaboliten

Man kann sich ja fragen, ob die Wirkung des Neopyrithiamins spezifisch verdrängend ist oder vielleicht gar nicht auf Verdrängung beruht, sondern ein toxischer Effekt ist. Zeigen andere Aneurin-Antimetaboliten die gleichen Effekte, so ist es aber doch sehr wahrscheinlich, daß es sich um eine spezifische Anti-Aneurinwirkung handelt. Ein erster neurophysiologischer Versuch mit einem Metaboliten dieser Klasse wurde von v. MURALT und ZOTTERMAN (1952) unternommen (Prüfung der Wirkung von Farnkrautextrakten auf der Froschzunge).

Auf der Froschzunge liegen sogenannte «Wasser-Rezeptoren» (ZOTTERMAN [1949]), die auf reines Wasser und sehr verdünnte Salzlösungen,

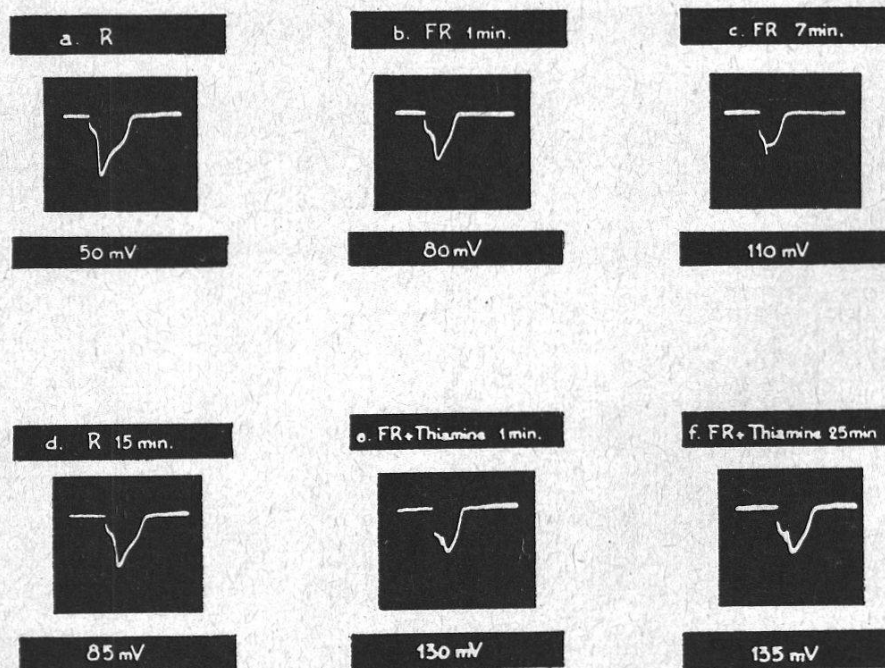


Abb. 3

Verhalten des mononodalen Aktionsstroms bei Einwirkung von Farnkrautextrakten nach KUNZ (1956). Nach 7 Minuten ist die gleiche Wirkung zu sehen wie bei der Einwirkung von Neopyrithiamin nach 10 Minuten. Wird der Farnkrautextrakt mit Aneurin abgedeckt (FR + Thiamine), so wird er wirkungslos; Kontrollexperiment zum Nachweis der Spezifität der Wirkung. (In diesen Versuchen sind die Ausschläge des Aktionsstromes nach unten registriert, umgekehrt als in Abb. 1 u. 2.)

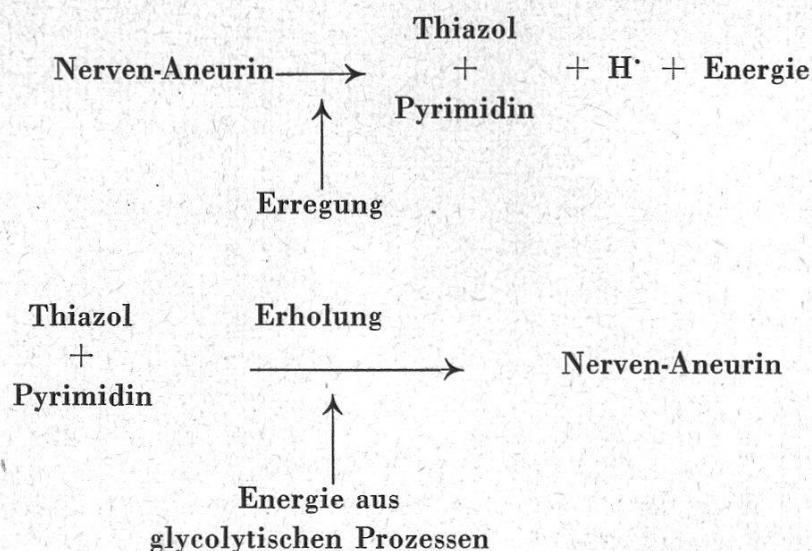
nicht aber auf konzentriertere Salzlösungen und andere Flüssigkeiten spezifisch ansprechen. Sie liegen sehr oberflächlich und sind daher für chemische Prüfungen gut zugänglich. Wird die Zunge kurz mit einem wässrigen Extrakt von Karpfendarm behandelt, so werden die Rezeptoren inaktiviert. Durch kurzes Aufkochen kann die antimetabolische Wirkung des Karpfendarmes vernichtet werden, während sich die thermostabilen Komponenten, insbesondere die vorhandenen Ionen nicht verändern. Gekochter Karpfendarm-Extrakt hat keine Wirkung auf die Rezeptoren. Wir schlossen damals, daß damit die Unersetzlichkeit des Aneurins für diese peripheren Rezeptoren bewiesen sei. Die Versuche müssen aber auf Grund unserer heutigen Erfahrungen zur Sicherstellung auch noch mit Neopyrithiamin und Oxythiamin wiederholt werden.

KUNZ hat diese Versuche durch Verwendung gereinigter Farnkraut-Extrakte und Prüfung am Ranvier-Knoten der einzelnen Nervenfasern neuerdings erweitert. Abbildung 3 zeigt die Wirkung. Sie ist ganz ähnlich wie diejenige des Neopyrithiamins und zeigt, von einer ganz anderen Seite her, daß es sich um einen spezifischen Aneurin-Effekt handeln muß.

Die Theorie von Woolley

Damit entsteht die Frage: wie kann das Aneurin in den Natrium-Transport während der Erregung und in der Erholung eingreifen? Hier hat WOOLLEY (1954) mit einer allgemein gehaltenen Theorie einen Weg aufgezeigt, dessen weitere Verfolgung im Zusammenhang mit dem Erregungsvorgang im peripheren Nerven zurzeit das Hauptthema der Arbeiten im Hallerianum ist.

Der quaternäre Stickstoff im Aneurin ist fünfwertig und wird bei Spaltung zu einem tertiären Stickstoff (dreiwertig) des Thiazols. Das Aneurin wirkt also wie ein oxydierendes Agens, wobei ein Wasserstoff-Ion abgegeben wird. WOOLLEY hat nun darauf aufmerksam gemacht, daß in dieser Oxydo-Reduktion der Aneurinspaltung eine Energiequelle liegt, die bisher wenig beachtet wurde und biologisch eine große Bedeutung haben könnte. Er vermutet, daß pro Mol 7—8000 Calorien frei werden könnten und daß für die Resynthese des Thiamins ein glycolytisches, energielieferndes System notwendig sein muß. Hier kommt dem Befund von WYSS und WYSS, daß monojodessigsäure-vergiftete Nerven (Hemmung der Glykolyse) bei der Erregung eine Abnahme des Aneurins zeigen (vgl. S. 100), seine besondere Bedeutung zu, wenn man folgende Hypothese zu Grunde legt:



Solange die Energielieferung nicht blockiert ist, erfolgt die Resynthese fortlaufend. Sobald aber mit Monojodessigsäure die glycolytischen Prozesse unterbunden werden, kann sie nicht mehr erfolgen und der Aneurinspiegel im Nerven sinkt. In vitro haben BARNHURST und HENESSY (1952) tatsächlich auch mit einem glycolytischen Energielieferant (Hefe) eine Aneurin-Synthese erhalten, ohne diese glycolytische Quelle dagegen nicht.

Bei der Umwandlung des Aneurins ist der Ausgangspunkt ein sehr stark ionisiertes Neutralsalz und am Ende der Spaltung liegt eine schwache tertiäre Base vor, die bei physiologischem p_H praktisch nicht ionisiert ist. Quarternäre Ammonium-Basen sind ungefähr gleich basisch wie Natronlauge. Mit der Umwandlung in tertiären Stickstoff erscheint ein Wasserstoff-Ion. Ein relativ großes organisches Ion, das zum Beispiel in einer Membranstruktur durch elektrostatische Bindung einen sehr starken Einfluß auf die Impermeabilität der Membran ausüben könnte, verschwindet bei der Aneurinspaltung und wird durch ein kleines bewegliches Wasserstoff-Ion ersetzt, das die Eiweiße der Membran dem isoelektrischen Punkt näher bringen muß.

Die bemerkenswerte Geschwindigkeit dieser Reduktion würde diese Reaktion zur Steuerung von sehr rasch einsetzenden Prozessen, wie zum Beispiel dem Na-Einstrom bei der Erregung als sehr geeignet erscheinen lassen. Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen Acetylcholin, Aneurin, Diphosphopyridin-Nukleotid in den Nerven und Carnosin im Muskel als besonders interessante Substanzen. Eine sehr anregende Hypothese, deren Prüfung wir uns als experimentelle Aufgabe gestellt haben!

Literaturverzeichnis

- BARNHURST, J. D., and HENESSY, D. J. (1952): J. Amer. Chem. Soc. 74, 353, 356.
- BIRCH, T. W., and HARRIS, L. J. (1934): Bradycardia in the vitamin B₁-deficient rat and its use in vitamin B₁ determinations. Biochem. J. 28, 602—621.
- CERECEDO, L. R., and EICH, S. (1955): Studies on thiamine analogues. Neopyrithiamine and oxyneopyrithiamine. A comparison of their effects in vivo and in vitro. J. biol. Chem. 213, 893—897.
- CERECEDO, L. R., SOODAK, M., and EUSEBI, A. J. (1951): Studies on thiamine analogues. Experiments in vivo. J. biol. Chem. 189, 293—299.
- EIJKMAN, C. (1890, 1893, 1896): Polyneuritis in fowls. Ann. Rep. of Lab. for Pathological Anatomy and Bacteriology at Weltevreden.
- EUSEBI, A. J., and CERECEDO, L. R. (1949): Antithiamine effect of oxythiamine and neopyrithiamine. Science 110, 162.
- (1950): In vivo and in vitro studies with oxythiamine and neopyrithiamine. Fed. Proc. 9, 169.
- FENG, T. P. (1932): The rôle of lactic acid in nerve activity. J. Physiol. 76, 477—486.
- FILDES, P., and CAMB, M. B. (1940): A rational approach to research in chemotherapy. Lancet 1, 955—957.
- GREEN, R. G., CARLSON, W. E., and EVANS, C. A. (1941 u. 1942): J. Nutrit. (Am.) 21, 243 (1941); 23, 165 (1942).
- GREEN, R. G., EVANS, C. A., CARLSON, W. E., and SWALE, F. S. (1942): J. amer. vet. Med. Asso. 100, 394.
- GRIJNS, G. (1935): Researches on vitamins. Gorinchem.
- HODGKIN, A. L., and HUXLEY, A. F. (1952): A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. 117, 500—544.
- JANSEN, B. C. P. (1938): Quantitative Bestimmung von Aneurin (= Vitamin B₁). Zschr. f. Vitaminforsch. 7, 239—244.
- KUHN, R., WANGER-JAUREGG, TH., v. KLAVEREN, T., und VETTER, H. (1935): Hoppe-Seylers Z. phys. Chemie 234, 196.
- KUNZ, H. A. (1956): Über die Wirkung von Antimetaboliten des Aneurins auf die einzelne markhaltige Nervenfasern. Helv. Physiol. Acta, im Druck.
- LEUTHARDT, F., und MÜLLER, A. F. (1948): Mitochondrien und Citrullinsynthese in der Leber. Experientia 4, 478—480.
- LIECHTI, A., v. MURALT, A., und REINERT, M. (1943): Über die Freisetzung von Aneurin bei der Erregung des peripheren Nerven. Helv. Physiol. Acta 1, 79—88.
- LUNDGAARD, E. (1930): Weitere Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. Biochem. Z. 227, 51—83.
- LÜTTGAU, H. C. (1956): Das Na-Transportsystem während der Erregungsprozesse am Ranvierknoten isolierter markhaltiger Nervenfasern. Experientia, im Druck.
- MEYERHOF, O. (1930): Die chemischen Vorgänge im Muskel und ihr Zusammenhang mit Arbeitsleistung und Wärmebildung. Springer-Verlag, Berlin.
- MINZ, B. (1938): Sur la libération de la vitamine B₁ par le tronc isolé du nerf pneumogastrique soumis à l'excitation électrique. C. r. Soc. biol. 127, 1251—1253.
- v. MURALT, A. (1946): Die Signalübermittlung im Nerven. Birkhäuser-Verlag, Basel.

- V. MURALT, A., und ZEMP, J. (1943): Über die Freisetzung von Aneurin bei der Nerven-
erregung. *Pflügers Arch.* 246, 746—748.
- V. MURALT, A., and ZOTTERMAN, Y. (1952): The anaesthetic action of anti-aneurins on
the receptors of the frog's tongue. *Helv. Physiol. Acta.* 10, 279—284.
- NABER, E. C., CRAVENS, W. W., BAUMANN, C. A., and BIRD, H. R. (1954): The effect of
thiamine analogs on embryonic development and growth of the chick. *J. Nutrition*
54, 579—591.
- SCHOPFER, W. (1939): Vitamine und Wachstumsfaktoren bei den Mikroorganismen mit
besonderer Berücksichtigung des Aneurins. *Erg. Biol.* 16, 1—172.
- SHANES, A. M., and BROWN, D. E. S. (1942): The effect of metabolic inhibitors on the
resting potential of frog nerve. *J. cell. comp. Physiol.* 19, 1—13.
- SOMOGYI, J. C. (1956): Metaboliten und Antimetaboliten. *Erg. d. med. Grundlagen-
forsch.* 1, 141—188.
- SOODAK, M., and CERECEDO, L. R. (1947): The effect of oxythiamine and some oxythia-
mine derivatives on mice. *Fed. Proc.* 6, 293.
- WEIDMANN, S. (1955): The effect of the cardiac membrane potential on the rapid avai-
lability of the sodium carrying system. *J. Physiol.* 127, 213—224.
- WELCH, A. D. (1945): Interference with biological processes through the use of ana-
logs of essential metabolites. *Physiol. Rev.* 25, 687—715.
- WOOLLEY, D. W., and MERRIFIELD, R. B. (1952): Evidence for a metabolic function of
thiamine not mediated through cocarboxylase. *Fed. Proc.* 11, 458—459.
- (1954): Mise en évidence d'une nouvelle action de la thiamine par l'emploi de la
pyrithiamine. *Bull. Soc. Chim. biol.* 36, 1207—1212.
- WOOLLEY, D. W., and WHITE, A. G. C. (1943): Production of thiamine deficiency di-
sease by the feeding of a pyridine analogue of thiamine. *J. biol. Chem.* 149 285—289.
- WYSS, A., und WYSS, F. (1945): Über den Aneurin Gehalt des ungereizten und gereiz-
ten Froschnerven nach Vergiftung mit Mono-Jodessigsäure. *Experientia* 1, 160—163.
- WYSS, F. (1943): Über eine exakte Aneurinbestimmungsmethode. *Helv. Physiol. Acta*
1 C 70—C 72.
- (1944): Freies und gebundenes Aneurin im Froschnerven. *Helv. Physiol. Acta* 2,
121—130.
- ZEMP, J. (1947): Über die Freisetzung von Aneurin bei der Nerven-erregung. Inaugu-
ral-Dissertation, Bern.
- ZOTTERMAN, Y. (1949): The response of the frog's taste fibres to the application of
pure water. *Acta Physiol. Scand.* 18, 181—189.