

Einige Ziele und Wege der Aneurinforschung, mit besonderer Berücksichtigung des Blutes

Autor(en): **Westenbrink, H.G.K.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **4 (1948)**

Heft 2-3

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-306926>

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.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Utrecht

Einige Ziele und Wege der Aneurinforschung, mit besonderer Berücksichtigung des Blutes

Von **H. G. K. Westenbrink**

Das Forschungsprogramm, das sich nach der Entdeckung eines Vitamins aufstellen läßt, umfaßt das Studium der Mangelercheinungen bei Mensch und Tier, die Entwicklung von Bestimmungsmethoden im Hinblick auf Diagnostik und Ernährungsfragen, die Reindarstellung, Strukturbestimmung und Synthese, das Studium der physiologischen Wirkung und des Stoffwechsels des Vitamins. Hierbei schließt sich aber noch ein Gebiet an, das kaum bearbeitet wird, nämlich die Verknüpfung der als Folge des Mangels am betreffenden Vitamin auftretenden primären Stoffwechselstörung(en) mit den vom Arzte oder im Tierversuch beobachteten Mangelercheinungen, d. h. also im Falle des Aneurins die Verknüpfung der Störung der von den aneurinhaltigen Enzymen katalysierten, hauptsächlich die Brenztraubensäure betreffenden Reaktionen mit Gleichgewichtsstörungen, Lähmungen, Abfall der Körpertemperatur, Bradykardie usw. Die Entwicklung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet ist nur auf der Grundlage eines umfassenden Tatsachenmaterials über physiologische Wirkung und Stoffwechsel des Vitamins möglich. Dieses Kapitel der Vitaminforschung ist von theoretisch-medizinischer Bedeutung, es soll ja die Genese der Krankheitssymptome beschreiben, aber meiner Meinung nach wird es auch in allgemein-biologischer Hinsicht wichtige Beiträge enthalten. Man kann z. B. durch Aneurinmangel eine ganz bestimmte Änderung in der Enzymzusammensetzung der Zelle verursachen, wodurch eine gewisse Disharmonie ausgelöst wird. Wie wirkt sich diese Abweichung im ganzen Verhalten des Gewebes und des Körpers aus, welche Kompensationen treten auf, welche Schwankungen der Enzymzusammensetzung der Zelle sind mit dem ungestörten Leben vereinbar?

Der pyrophosphorsaure Ester des Aneurins bildet zusammen mit Magnesium die prosthetische Gruppe einer Reihe von Enzymen, welche im Tierkörper die Oxydation, die anoxydative Decarboxylierung, vielleicht die

Dismutation der Brenztraubensäure zu Milchsäure und Essigsäure sowie die Decarboxylierung der α -Ketoglutarsäure und α -Ketobuttersäure und gewisse Umsetzungen des Acetaldehyds und Propionaldehyds katalysieren. Die biologische Bedeutung nicht aller dieser Reaktionen ist durchsichtig; ohne jeden Zweifel hat aber das Aneurin in diesen Bindungsformen einen ganz großen Einfluß auf den Brenztraubensäurestoffwechsel, also auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Das Vorkommen aller dieser Enzyme weist schon darauf hin, daß es im tierischen Organismus einen komplizierteren Stoffwechsel dieses Vitamins als bloß die Aufnahme aus dem Darne, den Transport zu den Geweben und die Ausscheidung eines eventuellen Überschusses durch die Nieren gibt. Wie ich mich früher einmal ausgedrückt habe, muß man das Aneurin nicht nur als Agens, sondern auch als Objekt des Stoffwechsels studieren (1). Wir müssen untersuchen, wie die genannten Enzyme gebildet und wieder zersetzt werden; aber auch die Zersetzung des Aneurins im Säugetierorganismus ist noch immer ein ungelöstes Problem. Es ist ja noch immer nicht gelungen, das aneurinspaltende Enzym der Süßwasserfische auch im Körper der Säugetiere nachzuweisen. Das Studium dieses ganzen Fragenkomplexes wird die Daten liefern, welche es ermöglichen werden, die Enzymzusammenstellung der tierischen Gewebe in den verschiedenen Stadien der Avitaminose mit anderen Beobachtungen in Verbindung zu bringen.

In Anbetracht der Geschwindigkeit, mit welcher die Gewebephosphatasen das Aneurinpyrophosphat spalten, ist es sehr unwahrscheinlich, daß diese Verbindung in freiem Zustande im Körper vorliegt (2). Sie muß an Eiweiß gebunden sein. Ob jeder Eiweiß-Aneurinpyrophosphatkomplex Enzymwirkung hat, bleibe vorläufig dahingestellt. Mit der Bestimmung der einzelnen Enzyme in den Geweben haben wir erst kürzlich angefangen. Dem Erwerben exakter Ergebnisse stehen, wie bei allen Bestimmungen intrazellulärer Enzyme, große Schwierigkeiten entgegen. Viel weiter sind wir schon mit der Bestimmung der Gesamtmenge der prosthetischen Gruppe aller dieser Enzyme gekommen.

Wegen seiner Transportfunktion und im Hinblick auf die Ausscheidung des Aneurins durch die Niere hat uns insbesondere auch das Blut interessiert. Dazu kommt, daß der Stoffwechsel der Blutzellen nicht weniger interessant ist als der Stoffwechsel eines jeden anderen Gewebes. Auch die Lösung praktischer Fragen, vor allem in Beziehung zur Diagnose des Aneurinmangels, könnten durch das Studium des Blutes gefördert werden.

Seit 1943 sind wir im Besitze einer zuverlässigen, empfindlichen und vor allem spezifischen Methode zur Bestimmung des Aneurinpyrophos-

phats im Blute (3). Sie beruht im Prinzip auf der Reaktivierung von Trockenhefe, aus der die prosthetische Gruppe der Carboxylase durch Waschen mit alkalischer Phosphatlösung entfernt wurde, durch Zusatz von Aneurinpyrophosphat und Mg^{++} . Die wiederhergestellte Aktivität, manometrisch gemessen an dem von Brenztraubensäure abgespalteten Kohlendioxyd, ist, bei Übermaß von Mg^{++} -Ionen, der hinzugesetzten Menge Aneurinpyrophosphat proportional. Der Anwendung dieses Prinzips auf das Blut stellten sich wegen des im Verhältnis zu anderen Geweben sehr niedrigen Aneurinpyrophosphatgehalts des Blutes große Schwierigkeiten entgegen. Ein ausführliches Studium des Carboxylasesystems der Hefe erwies sich als notwendig, bevor die Versuche mit Blut den gewünschten Erfolg gaben (4).

Der Aneurinpyrophosphatgehalt des Blutes ist für die meisten Tierarten von der Größenordnung von etwa 10γ pro 100 cm^3 , dennoch gibt es spezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Spezies. Der Gehalt an freiem Aneurin ist nicht genau bekannt, aber außerhalb der Resorptionsperioden gewiß sehr niedrig, viel niedriger als der Aneurinpyrophosphatgehalt. Bis jetzt haben wir uns leider noch nicht viel mit dem freien Aneurin beschäftigen können. Es ist in ganz kleinen Mengen schwieriger exakt zu bestimmen als das Pyrophosphat, und weil das letztere die physiologisch wirksame Form darstellt, beanspruchte dieser Ester vorläufig unser Interesse in solchem Ausmaße, daß keine Zeit für seine Muttersubstanz übrigblieb.

Es ist nicht immer ganz einfach, die Genauigkeit einer Bestimmungsmethode anzugeben, zumal wenn sie etwas komplizierterer Art ist. Zuweilen gibt es dann plötzlich einmal einen Fall weniger gut stimmender Doppelbestimmungen, den man bei der Angabe der Genauigkeit nicht ausschließen darf. Wir haben damals, ganz vorsichtig vorgehend, den Fehler auf etwa 1γ pro 100 cm^3 Blut geschätzt, weil wir zuweilen diese Abweichung zwischen Doppelbestimmungen fanden. Auf Grund von Hunderten von Bestimmungen läßt sich jetzt aber sagen, daß Doppelbestimmungen in der Regel nicht mehr als $0,5 \gamma$ auseinanderliegen.

Meinen Mitarbeitern, den Herren *E. Florijn* und *G. Smits*, ist es im vergangenen Jahre gelungen, die Bestimmung auch für die Erythrocyten und Leukocyten gesondert in exakter Weise durchzuführen. Die Bestimmung findet in den Erythrocyten- und Leukocytenfraktionen, welche durch langdauerndes Zentrifugieren bei niedriger Tourenzahl erhalten werden, statt. Beide Fraktionen sind nicht ganz rein. Zählung beider Arten von Blutkörperchen in beiden Fraktionen neben der Aneurinpyrophosphatbestimmung ergibt aber zwei Gleichungen mit zwei Unbekannten, den Aneurinpyrophosphatgehalt eines Erythrocyten und den

Gehalt eines durchschnittlichen Leukocyten, woraus dieselben mit großer Genauigkeit bestimmt werden können. Die Methode wird demnächst in «Biochimica et Biophysica Acta» veröffentlicht werden. Die Genauigkeit der geläufigen Zählungsmethode der Blutzellen genügt hierfür aber nicht. Die verbesserte Methode wurde in der «Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde» beschrieben (5).

Nach den ersten Messungen aus dem Jahre 1943 gibt es scharfe Unterschiede zwischen den verschiedenen Blutarten. Menschenblut enthielt z. B. etwa 10γ pro 100 cm^3 , Rinderblut und Schafsblut etwa 5γ , Schweineblut und Rattenblut etwa 20γ . Die Werte für zwanzig Proben von Blut normaler, gut ernährter Menschen schwankten von $9-13,5 \gamma$. Später wurden noch niedrigere Zahlen für Menschenblut gefunden, ohne daß die Vermutung eines Aneurinmangels der betreffenden Versuchspersonen vorlag. Werte in der Nähe von 7γ waren nicht selten. Wegen dieser ziemlich großen Schwankung der sogenannten Normalwerte schien es aussichtslos, leichte Aneurinmangelzustände durch einfache Aneurinpyrophosphatbestimmung im Blute aufzuzeigen. Es ergab sich also die Frage, wie dies durch Blutuntersuchung dennoch möglich wäre. Noch andere Fragen kamen hinzu, z. B. was die Ursache der Schwankungen des sog. menschlichen Normalblutes sei. Es war uns damals schon bekannt, und wir haben es neuerdings wieder bestätigt, daß das Blutplasma kein Aneurinpyrophosphat enthält. Könnte es also nicht so sein, daß die Schwankungen der Gesamtblutwerte einfach durch die Schwankungen der Anzahl der Blutkörperchen verursacht wurden? Ein niedriger Aneurinpyrophosphatgehalt des Blutes würde dann nicht unbedingt auf einen Aneurinmangelzustand hinweisen, ein hoher nicht unbedingt auf genügende oder überreiche Aneurinversorgung des Körpers.

Wie schon gesagt, haben *Florijn* und *Smits* die Aufgabe, den Aneurinpyrophosphatgehalt der roten und weißen Blutkörperchen zu bestimmen, in befriedigender Weise gelöst. Es zeigte sich, daß die Erythrocyten gesunder, nicht an irgendeiner Anämie leidender Menschen, die nicht absichtlich aneurinfrei ernährt waren, einen Aneurinpyrophosphatgehalt zwischen $1,4$ und $1,6 \gamma$, meistens zwischen $1,50$ und $1,55 \gamma$ pro 10^{11} Zellen hatten. Für den Gehalt der gemischten Leukocyten fanden sie $200-250 \gamma$ pro 10^{11} Zellen. Das Verhältnis des Gehaltes der Leukocyten zu denjenigen der Erythrocyten ist also etwa 150 . In zwei zur Beobachtung gelangenden Fällen, in denen der Gehalt der Erythrocyten höher als $1,60$ pro 10^{11} Zellen war, zeigte die Bestimmung des Hämokritvolumens, daß Makrocytose vorlag. Umgerechnet auf das normale Volumen der Erythrocyten, ergab sich der normale Gehalt. Die Schwankungen des Aneurinpyrophosphatgehalts der Blutkörperchen sind also viel ge-

ringer als die Schwankungen des Gehaltes des Blutes, und letztere lassen sich im großen und ganzen aus den Schwankungen der Anzahlen der Blutkörperchen erklären. Trotz dem viel höheren Gehalt der Leukocyten hat wegen der weitaus höheren Anzahl der Erythrocyten eine gewisse prozentuale Änderung der Erythrocytenanzahl einen viel größeren Einfluß auf den Aneurinpyrophosphatgehalt des Blutes als die gleiche prozentuale Änderung der Leukocytenanzahl.

Nach diesen Befunden konnte auch die Frage nach der Feststellbarkeit von leichtem Aneurinmangel durch Blutuntersuchung in Angriff genommen werden. Einige Versuchspersonen ernährten sich während 10 Tagen aneurinfrei. Nach 4 und 10 Tagen wurde das Blut untersucht. In allen Fällen war schon nach 4 Tagen der Aneurinpyrophosphatgehalt der Erythrocyten deutlich herabgesetzt, im Mittel von 1,50 zu 1,30 γ pro 10^{11} Erythrocyten; nach 10 Tagen betrug dieser Wert nur noch 1,1 γ . Bei dem Aneurinpyrophosphatgehalt der Leukocyten aber konnte sogar nach 10 Tagen nicht mit Sicherheit eine Erniedrigung konstatiert werden. Es ist also möglich, eine kurzdauernde Unterbrechung der Aneurinaufnahme durch Bestimmung des Aneurinpyrophosphatgehalts der Erythrocyten oder im Gesamtblut, kombiniert mit einer genauen Zählung der Blutkörperchen, festzustellen. Man wird also in dieser Weise auch lang andauerndem leichtem Aneurinmangel auf die Spur kommen können.

Unterläßt man aber die hämatologische Untersuchung, so kann die Bestimmung im Blute zu groben Fehlschlüssen leiten. Bei erhöhter Blutkörperchenanzahl kann auch bei Aneurinmangel der Aneurinpyrophosphatgehalt des Blutes erhöht sein. In einem Falle von Leukämie z. B. wurde ein Gehalt von 90 γ pro 100 ccm gefunden, welcher außerordentlich hohe Wert lückenlos durch die hohe Leukocytenanzahl erklärt werden konnte.

Bei Anämien mit erniedrigter Anzahl Blutkörperchen, speziell der Erythrocyten, wird man trotz genügender Aneurinaufnahme einen Aneurinpyrophosphatgehalt des Blutes finden, der Aneurinmangel vortäuschen könnte. Zum Beispiel wurde bei einem Patienten 5,3 γ pro 100 cm^3 gefunden. Das Blut enthielt aber nur 2,23 Mill. Erythrocyten pro mm^3 , was nicht durch die leichte Erhöhung der Leukocytenanzahl zu 9000 pro mm^3 kompensiert werden konnte. Aneurinpyrophosphatgehalt von Erythrocyten und Leukocyten sowie das Volumen der Erythrocyten waren normal.

Oft werden die Verhältnisse durch ein abnormes Volumen der Erythrocyten noch kompliziert. Es gelangte z. B. ein Patient zur Untersuchung, dessen Blut mit 2,45 Mill. Erythrocyten und 3700 Leukocyten

pro mm³ einen Aneurinpyrophosphatgehalt von 7,1 γ pro 100 ccm aufwies. Mit dieser niedrigen Erythrocytenanzahl hätte man einen viel niedrigeren Gehalt erwarten dürfen. Die Bestimmung des Hämatokritvolumens zeigte aber, daß das Volumen der Erythrocyten 1,5mal zu groß war. Weil der Aneurinpyrophosphatgehalt pro Volumeneinheit des Erythrocyten und nicht pro Zelle praktisch konstant zu sein scheint, gab hier das große Volumen der Erythrocyten die Erklärung.

Mehrere interessante Fälle werden in den Veröffentlichungen meiner Mitarbeiter beschrieben werden. *Ganz allgemein gesagt, kann Blutuntersuchung nur sichere Auskunft über den Aneurinversorgungszustand des Körpers geben, wenn man die Bestimmung des Aneurinpyrophosphats in den getrennten Formelementen durchführt und mit einer ausführlichen hämatologischen Untersuchung kombiniert.*

Auch die Untersuchung von Rattenblut hat noch wichtige Resultate ergeben. Wie oben gesagt, hat Rattenblut einen etwa zweimal so hohen Aneurinpyrophosphatgehalt wie Menschenblut. Dieser wird zum Teil durch höhere Anzahl der Formelemente, nämlich ca. 8 Mill. Erythrocyten und 14000 Leukocyten pro mm³, zum Teil durch einen höheren Gehalt pro Erythrocyt und pro Leukocyt, nämlich je ca. 2,2 γ und ca. 350 γ pro 10¹¹ Zellen, verursacht. Das Verhältnis des Gehalts von Leukocyten und Erythrocyten beträgt also auch bei der Ratte etwa 150. Selbstverständlich konnte bei der Ratte die Frage nach der Möglichkeit, den Aneurinversorgungszustand des Körpers durch Blutuntersuchung zu beurteilen, gründlicher untersucht werden als beim Menschen. Es wurde nämlich bei richtig ernährten Ratten und bei Ratten, die während verschiedener Zeiten aneurinfrei ernährt worden waren, auch der Aneurinpyrophosphatgehalt von Leber, Niere, Muskeln und Gehirn bestimmt. Es war uns schon seit langem bekannt (6), daß während der Avitaminose das Gehirn das Aneurin viel langsamer verliert als die anderen Organe. Wie bei dem Menschen zeigte sich, daß auch bei der Ratte die Leukocyten ihr Aneurinpyrophosphat viel langsamer verlieren als die Erythrocyten. Die Herabsetzung des Gehaltes der Erythrocyten ging mit der Verminderung des Gehaltes von Leber, Niere und Muskeln Hand in Hand, während die Herabsetzung des Gehaltes der Leukocyten der Erniedrigung des Gehaltes des Gehirns parallel verlief. Diese Beobachtungen führten *Florijn* und *Smits* zur Vermutung, daß, während man einen leichten Aneurinmangel am besten durch Aneurinpyrophosphatbestimmung in den Erythrocyten nachweisen kann, ein weiter fortgeschrittener Mangelzustand, bei dem man Nervenerscheinungen erwarten kann, durch einen deutlich erniedrigten Gehalt der Leukocyten angezeigt werden könnte. Eine Bestätigung dieser Vermutung steht noch aus. Wenn sie

aber zutrifft, sollte bei Nervenstörungen eine Aneurintherapie nur in den Fällen, in welchen ein erniedrigter Aneurinpyrophosphatgehalt der Leukocyten gefunden wird, Erfolg versprechen.

Es bleibt auch weiter noch viel über das Blut zu arbeiten. Selbstverständlich möchten wir die verschiedenen Leukocytenarten auf Grund ihres Aneurinpyrophosphatgehalts differenzieren. Wir möchten die betreffenden Enzyme in den Blutkörperchen kennenlernen und die Bedeutung des hierin vorkommenden Aneurinpyrophosphats für den Aneurintransport im Blute und für den Stoffwechsel der Blutzellen selbst ergründen. Von unmittelbarer praktischer Bedeutung könnte das Studium des Verhaltens der verschiedenen Blutkörperchen bei der Wiederherstellung des normalen Aneurinpyrophosphatgehalts des Blutes bei Aneurinverabreichung nach der Avitaminose sein. Wir haben über diese Frage einige Versuche gemacht, doch scheint es mir verfrüht, darüber jetzt schon etwas mitzuteilen. Es scheint mir aber nicht unangebracht, noch einige Augenblicke bei früheren in dieser Beziehung gemachten Beobachtungen zu verweilen.

Von *Ochoa* (7) ist gefunden worden, daß Leber- und Nierenschnitte von avitaminotischen Tauben und Ratten Aneurinpyrophosphat bilden, wenn sie in aneurinhaltiger Ringer-Phosphatlösung inkubiert werden. Der Aneurinpyrophosphatgehalt der in dieser Weise behandelten Schnitte übersteigt aber nie den Gehalt des Gewebes eines normalen, gut ernährten Tieres. Wir haben diese Beobachtungen völlig bestätigen können (2). Das Blut vieler Tierarten verhält sich aber ganz anders. Unsere Versuche (8) wurden im Sommer 1944 ausgeführt, und die Kriegsverhältnisse verhinderten aneurinfreie Ernährung von Versuchspersonen. Das Blut normal ernährter Menschen und einiger schlecht ernährter Karzinompatienten konnte durch Inkubieren mit Aneurin *in vitro* nicht mit Aneurinpyrophosphat angereichert werden, Rattenblut und Schweineblut (normaler Gehalt etwa 20 γ pro 100 ccm) aber zu etwa 100 γ pro 100 ccm, Hühnerblut (normaler Gehalt etwa 10 γ pro 100 ccm) sogar zu 300 bis 500 γ ; Rinder- und Schafsblut wiederum haben nur ein schwaches, aber deutlich feststellbares Synthesevermögen. Der normale Gehalt scheint also für viele Blutarten keine Grenze für die Anreicherung mit Aneurinpyrophosphat *in vitro* zu sein.

Wir haben diese Versuche jetzt mit verfeinerter Methodik wieder aufgenommen und die ersten Befunde deuten auf interessante Perspektiven hin.

Alles in allem wird die Blutuntersuchung uns noch auf lange Zeit in Anspruch nehmen.

Zusammenfassung

Es werden einige Betrachtungen über die Ziele und Ergebnisse der Arbeiten über das Aneurin aus dem Institute des Vortragenden ange stellt. Im besonderen werden die neuesten Ergebnisse der Blutunter suchung, welche von *E. Florijn* und *G. Smits* erhalten wurden, behandelt.

Menschenerythrocyten enthalten etwa $1,5 \gamma$ Aneurinpyrophosphat pro 10^{11} , die Leukocyten etwa 250γ pro 10^{11} . Bei der Ratte sind diese Zahlen etwa 2,2 bzw. etwa 350. Das Verhältnis von Leukocyten- zu Erythro cytengehalt ist in beiden Fällen also etwa 150. Die Schwankungen des Aneurinpyrophosphatgehaltes des normalen Blutes werden zu einem großen Teile durch Schwankungen in der Anzahl der roten Blutkörper chen verursacht. Bei aneurinfreier Ernährung verlieren die Leukocyten ihr Aneurinpyrophosphat viel langsamer als die Erythrocyten. In Ver suchen an Ratten zeigte sich, daß die Herabsetzung des Gehaltes der Erythrocyten mit dem Aneurinpyrophosphatverlust von Leber, Niere und Muskeln Hand in Hand geht, während die Erniedrigung des Ge haltes der Leukocyten der Verminderung des Gehaltes des Gehirns paral lel verläuft. Man wird leichte Mangelzustände also am besten durch Aneurinpyrophosphatbestimmung in den Erythrocyten feststellen kön nen, während es möglich erscheint, daß man erst Nervenerscheinungen erwarten kann, wenn auch der Gehalt der Leukocyten deutlich erniedrigt ist.

Bei Anämien kann wegen der erniedrigten Erythrocytenzahl der Aneurinpyrophosphatgehalt des Totalblutes auch ohne unzureichende Aneurinzufuhr erniedrigt sein. Es gibt aber auch Fälle, in denen trotz der Anämie der Totalgehalt des Blutes infolge eines erhöhten Gehaltes des einzelnen Erythrocyten, z. B. wegen dessen abnorm großen Vo lumens, normal ist. Bei Leukämie kann der Gehalt des Totalblutes in folge der außerordentlich hohen Anzahl aneurinpyrophosphatreicher Leukocyten stark erhöht sein.

Ganz allgemein gesagt kann nur eine Aneurinpyrophosphatbestim mung in den getrennten Formelementen, zusammen mit einer ausführ lichen hämatologischen Untersuchung, sichere Auskunft über den Aneu rinversorgungszustand des Körpers geben.

Zuletzt werden noch einige Daten über die Anreicherung von verschie denen Blutarten mit Aneurinpyrophosphat durch Inkubieren mit Aneurin *in vitro* gegeben.

Résumé

Le conférencier expose quelques considérations sur le but et les résul tats de travaux sur l'aneurine poursuivis dans son Institut. Il s'arrête

plus longuement aux derniers résultats obtenus par *E. Florijn* et *G. Smits* dans l'analyse du sang.

Cent milliards (10^{11}) d'érythrocytes humains renferment environ $1,5 \gamma$ de pyrophosphate d'aneurine, cent milliards de leucocytes environ 250γ . Chez le rat, ces chiffres sont respectivement $2,2 \gamma$ et 350γ environ. Le rapport de la teneur des leucocytes à celle des érythrocytes est à peu près égal à 150 dans les deux cas. Les fluctuations de la teneur du sang normal en pyrophosphate d'aneurine sont dues pour une grande part aux fluctuations du nombre des globules rouges. Après une alimentation privée d'aneurine les leucocytes perdent leur teneur en pyrophosphate d'aneurine plus lentement que les érythrocytes. On a constaté, chez le rat, qu'une baisse du taux d'aneurine dans les érythrocytes va de pair avec une diminution de la même substance au niveau du foie, des reins et des muscles, tandis qu'une baisse du taux d'aneurine dans les leucocytes va de pair avec une diminution de cette substance au niveau du cerveau. On pourrait donc déceler une carence modérée en déterminant le taux de pyrophosphate d'aneurine dans les globules rouges; il semble par contre vraisemblable que l'on ne puisse s'attendre à des manifestations nerveuses, que si la teneur des globules blancs en aneurine est, elle aussi, notablement abaissée.

Au cours des anémies, par suite de la diminution du nombre d'érythrocytes, la teneur du sang total en pyrophosphate d'aneurine peut être réduite, malgré un rapport normal d'aneurine. Il existe cependant des cas où, malgré l'anémie, la teneur totale du sang est normale, grâce à une teneur plus grande de chaque érythrocyte, en raison, par exemple, d'une augmentation de leur volume. La teneur du sang total peut être augmentée dans les leucémies à cause du nombre très élevé de leucocytes, riches en pyrophosphate d'aneurine.

On peut dire, d'une manière générale, que seule la détermination séparée de la teneur en pyrophosphate d'aneurine des globules rouges et des globules blancs, associée à une analyse hématologique complète, permet d'évaluer avec certitude l'état d'approvisionnement du corps en aneurine.

Le conférencier donne pour terminer quelques détails sur l'enrichissement de divers types de sang en pyrophosphate d'aneurine, par incubation avec de l'aneurine *in vitro*.

Riassunto

Vengono riportate alcune considerazioni sullo scopo e i risultati dei lavori sulla aneurina compiuti nell'Istituto del Relatore. In maniera particolare si discutono i recentissimi risultati delle ricerche sul sangue, che

sono stati ottenuti da *E. Florijn* e *C. Smits*. Gli eritrociti umani contengono circa 1,5 γ di aneurinapirofosfato per 10^{11} . I leucociti circa 250 per 10^{11} . Nel ratto queste cifre sono rispettivamente circa 2,2 e 350.

Il rapporto tra contenuto dei leucociti e degli eritrociti è in ambedue i casi di circa 150.

Le oscillazioni del contenuto in aneurinapirofosfato del sangue normale sono in gran parte causate da oscillazioni nel numero dei globuli rossi.

Dopo alimentazione priva di aneurina i leucociti perdono il loro contenuto in aneurinapirofosfato molto più lentamente degli eritrociti. In esperimenti sul ratto si vede che la diminuzione del contenuto degli eritrociti è parallela alla perdita di aneurinapirofosfato da parte del fegato, reni e muscoli, mentre la diminuzione del contenuto dei leucociti scorre parallelamente con la diminuzione del contenuto nel cervello. Si potranno quindi dimostrare leggeri stati carenziali nel miglior modo possibile determinando il contenuto in aneurinapirofosfato degli eritrociti, mentre sembra possibile che si possa attendere manifestazioni nervose, soltanto quando anche il contenuto dei leucociti è chiaramente diminuito.

Nelle anemie, in seguito al diminuito numero di eritrociti, il tasso in pirofosfato di aneurina del sangue totale può essere diminuito, malgrado un apporto normale di aneurina. Esistono però dei casi, nei quali, malgrado l'anemia, il tasso totale del sangue è normale, in seguito alla aumentata quantità di aneurina contenuta negli eritrociti, per esempio in seguito al volume anormalmente grande. La quantità di aneurina nel sangue totale può essere molto aumentata nelle leucemie, a causa del numero molto elevato dei leucociti ricchi in pirofosfati di aneurina.

In senso assolutamente generale soltanto una determinazione in aneurinapirofosfato di ciascun elemento separato, insieme con una esauriente ricerca ematologica, può dare sicure informazioni sullo stato di approvvigionamento in aneurina dell'organismo.

In ultimo sono stati prodotti ancora alcuni dati sull'arricchimento in aneurinapirofosfato di diverso tipo di sangue dopo contatto prolungato con aneurina in vitro.

Summary

The author of this lecture gives some reflections on purposes and results of the investigations on aneurin, carried out in his department. Especially the newest results, obtained by *E. Florijn* and *G. Smits*, are discussed.

Human erythrocytes contain about 1.5 γ aneurinpyrophosphate per 10^{11} , leucocytes about 250 γ per 10^{11} . In the rat these values are about

2.2 and 350 respectively. The ratio of the amounts per erythrocyte and per leucocyte is in both cases about 150. The variations in the aneurinpyrophosphate content of normal blood are chiefly caused by variations in the number of erythrocytes. On an aneurin free diet the leucocytes lose their aneurinpyrophosphate at a much lower rate than the erythrocytes. Experiments on rats showed that the decrease in the aneurinpyrophosphate content of the erythrocytes runs roughly parallel to the decrease in the content of liver, kidney and muscle, while the decrease in the content of the leucocytes occurs at about the same rate as that of the brain. Thus slight aneurin deficiencies can best be established by determining the aneurinpyrophosphate in the erythrocytes, while a definite decrease in the content of the leucocytes proves that the deficiency is much more severe and that should neuritis occur, it might be due to aneurin deficiency and be cured by treatment with aneurin.

On account of the lowered erythrocyte count in anæmic patients, the aneurin pyrophosphate content of the total blood can be too low even without insufficient intake of aneurin. There are also cases, however, in which, despite anæmia, the total content of the blood is normal owing to an increased content of the erythrocytes themselves due, for example, to their abnormally large volume. In leukæmia, the content in total blood can be greatly increased owing to an exceptionally large number of leucocytes rich in aneurin pyrophosphate.

In general only a separate determination of aneurinpyrophosphate in erythrocytes and leucocytes, supplemented by extensive hæmatological examination can give conclusive evidence of aneurin deficiency.

Finally, some data are given on the synthesis of aneurinpyrophosphate by blood of various species on incubation of the blood with aneurin *in vitro*.

1. *Westenbrink, H. G. K.*: Z. Vitaminforsch. (Schwz.) **10**, 272 (1940). – 2. *Westenbrink, H. G. K., Steyn Parvé, E. P., und Goudsmit, J.*: Enzymologia **11**, 26 (1943). – 3. *Westenbrink, H. G. K., Steyn Parvé, E. P., Van der Linden, A. C., und Van den Broek, W. A.*: Z. Vitaminforsch. (Schwz.) **13**, 218 (1943). – 4. *Steyn Parvé, E. P., und Westenbrink, H. G. K.*: Z. Vitaminforsch. (Schwz.) **15**, 1 (1944). – 5. *Florijn, E., und Smits, G.*: Ndd. Tdschr. Geneesk., **91**, 3292 (1947) – 6. *Westenbrink, H. G. K.*: Arch. néerld. Physiol. **17**, 560 (1932). – 7. *Ochoa, S.*: Biochem. J. (Brit.) **33**, 1262 (1939). – 8. *Westenbrink, H. G. K., und Steyn Parvé, E. P.*: Biochim. Biophys. Acta **1**, 87 (1947).