

Schrifttum

1. EVANS, H. M. and K. S. BISHOP, J. Amer. Med. Assoc. **81**, 889 (1923). — 2. PAPPENHEIMER, A. W. and M. GOETTSCH, J. Exper. Med. **57**, 365 (1933); GOETTSCH, M. and A. W. PAPPENHEIMER, J. Exper. Med. **54**, 145 (1931). — 3. Zusammenfassung bei: SCOTT, M. L., Nutr. Abstr. and Revs. **32**, 1 (1962). — 4. DAM, H., Pharmacol. Revs. **9**, 1 (1957); DAM, H., G. K. NIELSEN, I. PRANGE and E. SØNDERGAARD, Nature **182**, 802 (1958); DAM, H., Vitamins and Hormones **20**, 527 (1962). — 5. MOORE, T., I. M. SHARMAN and R. J. WARD, Brit. J. Nutr. **13**, 100 (1959). — 6. FRIEDMAN, L., W. WEISS, F. WHERRY and O. L. KLINE, J. Nutr. **65**, 143 (1958). — 7. WEBER, E., Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner (Jena 1961). — 8. WEBER, F. und O. WISS, Helv. physiol. pharmacol. acta **21**, 131 (1963). — 9. LINDER, A., Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure (Basel 1945). — 10. WEBER, F., U. GLOOR und O. WISS, Fette-Seifen-Anstrichmittel **64**, 1149 (1962). — 11. HARRIS, P. L., E. G. HARDENBROOK, F. P. DEAN, E. R. CUSACK and J. L. JENSEN, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **107**, 381 (1961). — 12. HORWITT, M. K., Amer. J. Clin. Nutr. **8**, 451 (1960); Vitamins and Hormones **20**, 541 (1962).

Anschrift der Verfasser:

Dr. F. WEBER, Dr. H. WEISER und Prof. Dr. O. WISS, F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel (Schweiz)

*Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Rötter)*

Über cytologische, histologische und histochemische Veränderungen bei akutem durch Pyramin verursachten Thiaminmangel

VON J. WEBER

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 1. August 1963)

Im Gefolge eines Thiaminmangels (Vitamin B₁ s. Aneurin) lassen sich bei Mensch und Tier in verschiedenen Organen, besonders im Herzmuskel und im Nervensystem Veränderungen nachweisen, die für den Vitamin-B₁-Mangel charakteristisch, aber nicht pathognomonisch sind. Die Veränderungen stimmen zum Teil mit jenen überein, die wir bei allen Hypoxydosen zu sehen gewöhnt sind, eine Feststellung, die nicht verwundert, wenn man bedenkt, daß das Thiamin für die oxydative Dekarboxylierung der Brenztraubensäure unentbehrlich ist. Die Analyse der kausalen genetischen Faktoren oder Faktorkombination, die für die einzelnen Veränderungen verantwortlich sind, stößt bei der chronischen, durch eine Mangeldiät erzeugten B₁-Avitaminose auf größte Schwierigkeiten, weil bei dieser Versuchsanordnung neben dem Thiaminmangel weitere Faktoren wirksam werden, die den Energie-Stoffwechsel der Zellen empfindlich zu stören vermögen, so vor allem die unzureichende Aufnahme von Nährstoffen, speziell von Eiweiß, verursacht durch die Freßlust der Vitaminmangeltiere. So läßt sich schwer differenzieren, wie weit die Veränderungen zurückzuführen sind, einmal auf den Cocarboxylasemangel, der verhindert, daß brennbares Material oxydiert wird, zum anderen auf den hungerbedingten Mangel an brennbarem Material schlechthin und auf den

Proteinmangel im speziellen, der die Synthese der Proteine, so vor allem der Energieproteine und nicht zuletzt die Synthese des Apofermentes der Carboxylase erschwert und schließlich verhindert. Der Thiamin- und Thiaminpyrophosphatgehalt der Organe von Ratten ist bei eiweißarmer Ernährung gegenüber der Norm um mehr als 50% herabgesetzt.

Derartige Schwierigkeiten – insbesondere der durch die Anorexie der Tiere bedingte Kohlenhydrat- und Eiweißmangel – ließen sich ausschalten, wenn es gelänge, durch einen akuten Thiaminmangel im Verlauf weniger Stunden oder Tage Veränderungen an der Struktur zu erzeugen, bevor die Tiere wesentlich an Gewicht verloren haben.

Nachdem die Erzeugung ganz akuter Vitamin-Mangelzustände durch Antimetaboliten möglich geworden ist, stellten wir uns die Aufgabe, die durch ein Antithiamin, das Pyramin erzeugbaren pathomorphologischen Veränderungen der Struktur und Ultrastruktur zu erforschen.

Material und Methodik

Verwendet wurden 75–120 g schwere, männliche weiße Wistar-Ratten. In einer ersten Versuchsreihe (A) injizierten wir 4 Gruppen von je 4 Ratten 5,0 mg Pyramin (P)/100 g Körpergewicht (K.g.) intraperitoneal. Diese Dosierung wurde von DECARDO, RINDI und GRANA empfohlen. Da nach RINDI und PERRI der Pyramingehalt der Leber nach einer Injektion von 1 mg Pyramin intraperitoneal innerhalb von 3 Tagen erheblich absinkt, injizierten wir in einer zweiten Versuchsreihe (B) 1, 2, 4, 6, 8 oder 10 mal (Gruppe I–V) unterschiedlich hohe Dosen von Pyramin, nämlich 5,0; 10,0; 20,0 oder 30,0 mg/100 g K.g., jeweils in Abständen von 24 Stunden. Versuchs- und Kontrolltiere töteten wir 24 Stunden nach der letzten Injektion durch Decapitation.

Herzmuskel und Leber wurden zum Teil in einem Alkohol-Pikrinsäure-Gemisch nach GENDRE, zum Teil in 10%igem Formalin fixiert. Aufbewahrung der Formalingläschen 24 Stunden im Eisschrank bei -4°C . Einbetten des in Formalin fixierten Gewebes in Paraffin; 7–8 μ dicke Schnitte wurden mit Haematoxylin und Eosin gefärbt. Vom Herzen fertigten wir Längsschnitte durch die Vorhöfe, die Kammern und das Kammerseptum an. Auf dem Gefriermikrotom geschnittenes Gewebe von Herz und Leber wurde mit Haematoxylin-Scharlachrot gefärbt. Die in Gendre fixierten Gewebstückchen färbten wir zum Nachweis der Polysaccharide mit PAS. An einem zweiten Schnitt schlossen wir an die PAS-Färbung die Speichelreaktion an.

Die Tiere saßen in Einzelkäfigen. Fütterung vor und während des Versuchs mit Altromin R, das 3,7 mg/kg Thiamin enthalten soll. Die Menge entspricht einer mittleren Bedarfsdeckung. Die Tiere bekamen jeden Morgen 20,0 g Altromin R in einem Behälter, aus dem sie das Futter durch Kratzen nicht entfernen konnten. So konnten wir die täglich aufgenommene Futtermenge kontrollieren. Entgegen der Versuchsanordnung von DE CARO et al. gaben wir kein thiaminfreies Futter, um unsere Versuche nicht durch einen alimentären Vitaminmangel zu komplizieren.

Ergebnisse

Verhalten der Tiere

Die Nahrungsaufnahme war gegenüber den Kontrollen lediglich bei der Gruppe I/7, 8 eingeschränkt. Von zwei Ausnahmen abgesehen (ein mit 2×30 , ein mit 5×10 mg P/100 g K.g. behandeltes Tier) keine Anorexie, keine Gewichtsabnahme. In der Regel keine neurologischen Symptome; lediglich einige Tiere der Gruppe IV liefen hochbeinig und schwerfällig. Die Tiere der Gruppe V, die 10,0 mg P/100 g K.g. Pyramin bekommen hatten, zeigten am 9. Tage ein so schlechtes Befinden, daß wir sie töten mußten. Auch die übrigen Tiere dieser Gruppe waren hinfällig; überlebten aber alle 10 Injektionen.

Versuchsreihe A

Lichtmikroskopisch kein pathologischer Befund. Elektronenmikroskopisch fanden wir gemeinsam mit H. LAPP 6 Stunden nach einer einmaligen Injektion

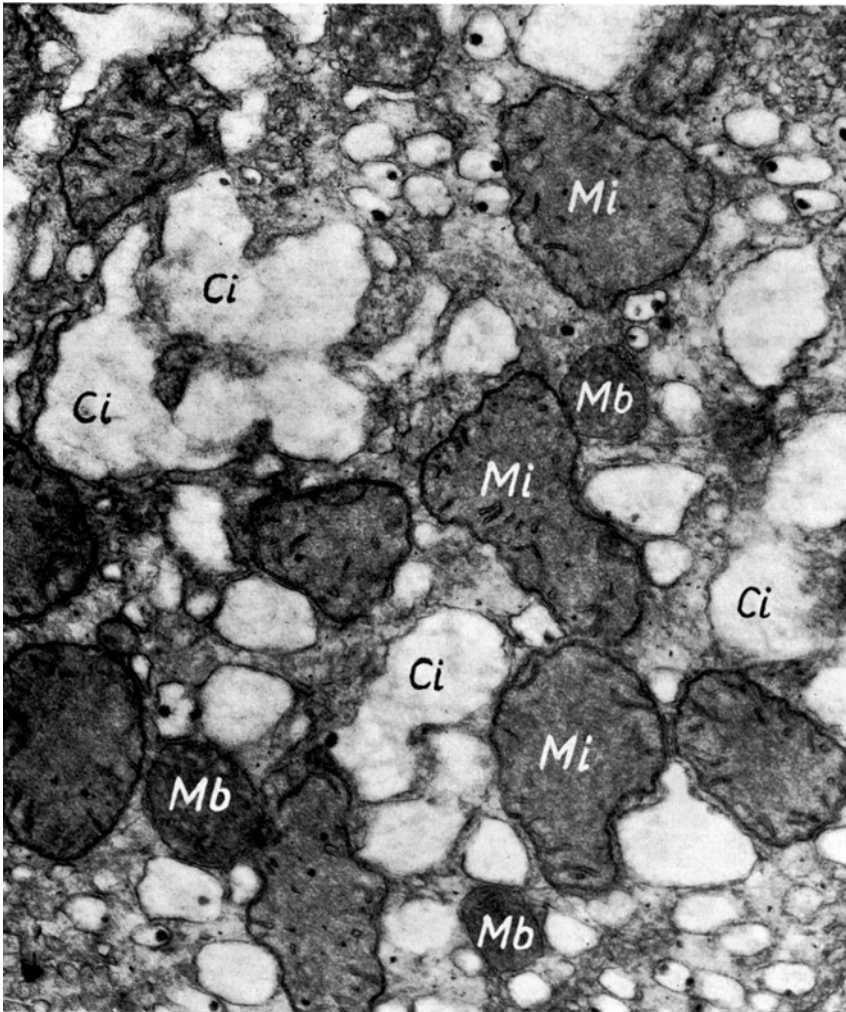


Abb. 1. Ausschnitt aus einer Leberzelle 6 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 5,0 mg Pyramin/100 g Körpergewicht. Mäßig starke Schwellung der Mitochondrien (Mi); starke Schwellung des endoplasmatischen Retikulums mit Bildung großer Zisternen (Ci). Mb = Microbodies. Vergr. 32000 fach.

von 5 mg P/100 g K.g. im Zytoplasma der Leberzellen eine Schwellung der Mitochondrien, eine bläschenförmige Erweiterung der Zisternen des endoplasmatischen Retikulums und eine Verringerung membranständiger (Ergastoplasma) und freier Ribosomen (Abb. 1). 12 Stunden nach der Injektion waren diese Befunde noch stärker ausgeprägt (Abb. 2). 48 Stunden nach der Injektion

hatten sie sich vollständig zurückgebildet. Als Ausdruck der überstandenen Schädigung fanden sich im Zytoplasma und im Kern der Zellen nur noch einzelne Fetttropfchen (Abb. 3).

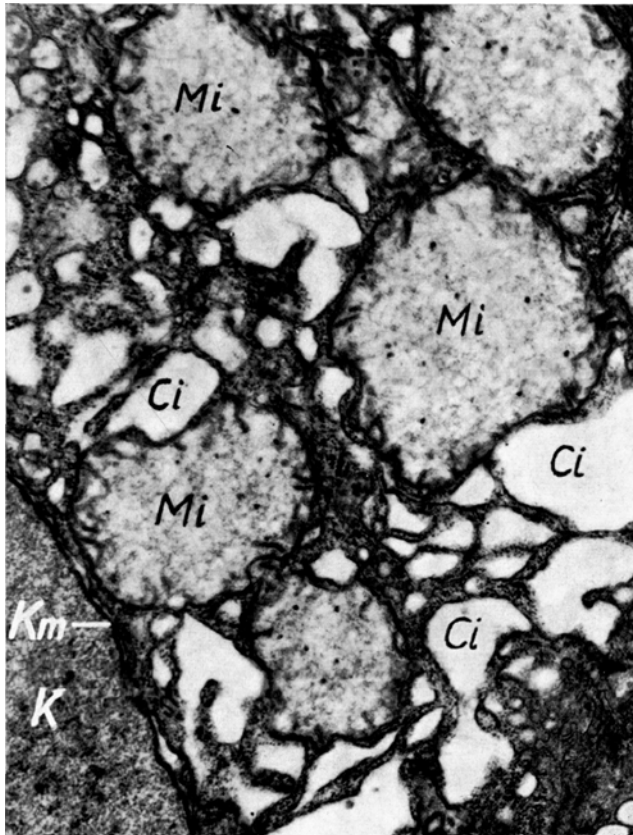


Abb. 2. Ausschnitt aus einer Leberzelle 12 Stunden nach Pyramininjektion. Starke Schwellung von Mitochondrien (Mi) und endoplasmatischem Retikulum (Ci). Links unten Kern (K) mit Kernmembran (Km). Vergr. 24000fach

Versuchsreihe B

Herzmuskel: Die Herzmuskelzellen zeigten diffus in beiden Kammern und Vorhöfen eine deutliche Vermehrung an PAS-färbbaren Substanzen. Da letztere sich durch Speichel entfernen ließen, handelt es sich um Glykogen. Die Glykogenzunahme fand sich bei einer Dosierung von 5 bis 10 mg P/100 g K.g. bei allen Gruppen, bei einer Dosierung von 20 bis 30 mg P/100 g K.g. nur bei den Gruppen I und II. Nach einer viermaligen Injektion von 20–30 mg P/100 g K.g. sank der Glykogengehalt dagegen ab.

Im rechten Vorhof sahen wir unabhängig von der Höhe der Pyramindosis und unabhängig von der Zahl der Injektionen ganz vereinzelt Vakuolen im Zytoplasma der Muskelzellen. Diese hatten den Kern zur Seite gedrängt und eingebuchtet. Bei zwei Tieren (P III/4 und 6) sahen wir Mitosen, die im oberen Drittel des Kammerseptums und an der Herzspitze lokalisiert waren.

Leber: Auch in der Leber fand sich eine Vermehrung PAS-positiver, im Anschluß an die Speichelprobe dagegen negativer Substanzen, also eine Glykogenvermehrung. Nur nach Injektion von viermal 20 mg P/100 g K.g. und vier-

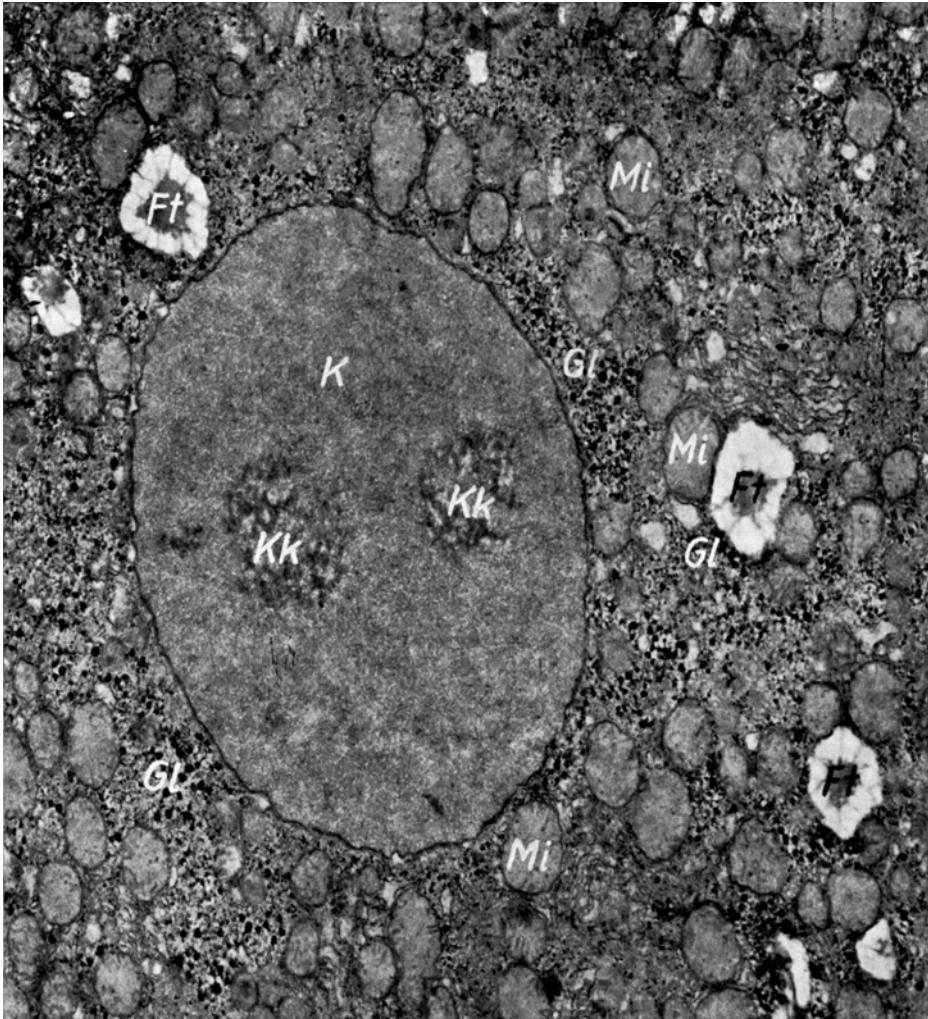


Abb. 3. Teil einer Leberzelle 48 Stunden nach Pyramininjektion. Mitochondrien (Mi) und endoplasmatisches Retikulum sind abgeschwollen. Fetttröpfchen (Ft) im Zytoplasma, bereits im Abbau begriffen. Viel partikuläres Glykogen (Gl) im Zytoplasma. In der Mitte Zellkern (K) mit zwei Kernkörperchen (Kk). Bleikontrastierung des Glykokons, Vergr. 15000fach.

mal 30 mg P/100 g K.g. war der Glykogengehalt der Leberzellen vermindert. Auch die Mitosen waren regelmäßig mit Glykogen angereichert, wenn sie auch weniger Glykogen enthielten, als die in Ruhe befindlichen Leberzellen. Den gleichen Befund erhob KÜHN, während PRUHL (1932) in den sich teilenden Leberzellen kein Glykogen sah. Im übrigen kein pathologischer Befund, ins-

besondere keine Fetttropfen und keine fettfreien Vakuolen im Zytoplasma der Leberzellen.

Auffällig war bei einer großen Zahl von Tieren die große Zahl von Leberzellmitosen. Sie lagen in der Regel gruppenweise zusammen. Neben regelrechten Mitosen sahen wir viele pathologische Mitoseformen (Chromosomenaberrationen, tripolare Meta- und Anaphasen, Chromosomenverklebungen mit Brückenbildungen, hypoploide Metaphasen). Um einen genaueren Überblick über die Zahl der Mitosen zu gewinnen, haben wir sie an annähernd gleich dicken, mit Haematoxylin-Eosin gefärbten Schnitten gezählt und die ausgewertete Fläche planimetriert. Die Zahl der gefundenen Mitosen wurde auf die Fläche bezogen. So erhielten wir einen mitotischen Koeffizienten (Bucciante). Um möglicherweise auftretende Schwankungen am Mitoseindex zu erfassen, fertigten wir von zahlreichen Lebern Schnitte gleicher Dicke aus verschiedenen Höhen an. Da sie stets etwa den gleichen mitotischen Koeffizienten aufwiesen, haben wir uns bei einigen Tieren mit der Auszählung nur eines Schnittes begnügt. Die größte ausgezählte Gesamtfläche einer Leber betrug 170, 77 mm², die kleinste 25,00 mm². Die in der Tab. I wiedergegebenen Ergebnisse der Mitosezählung zeigt:

1. Bei der Gruppe I fanden sich nur bei P I/7 und 8 einzelne Mitosen, desgleichen bei der dazugehörigen Kontrolle K I/3.

2. Bei der Gruppe II war der Mitoseindex nach einer Injektion von 5–10 mg P/100 g K.g. in der Regel stark erhöht (Ausnahme P II/3), desgleichen bei der Gruppe III (hier schon mehr Ausnahmen P III/1, 3, 7, 8). Bei gleicher Dosis bei den Gruppen V und VI mit je einer Ausnahme (PIV/6 und PV/5) keine oder nur geringe Erhöhung des Mitoseindex.

3. Nach einer Dosierung von 20 und 30 mg P/100 g K.g. bei den Gruppen I bis III mit einer Ausnahme (PIII/11) keine oder geringe Erhöhung des Mitoseindex.

Zusammenfassend stellen wir fest: Bei einer leichten Schädigung (2–4-malige Injektion von 5–10 mg P/100 g K.g.) reagieren die Lebern der Versuchstiere in der Regel mit einer leichten bis starken Erhöhung des Mitoseindex, bei einer stärkeren Schädigung (sechs- bis zehn- (bzw. acht-)malige Injektion von 5–10 mg P/100 g K.g. oder ein- oder mehrfache Injektion von 20–30 mg P/100 g K.g.) dagegen reagieren sie in der Regel nicht oder nur sehr gering. Nach einer einmaligen Injektion finden sich nach 24 Stunden in der Regel keine Mitosen.

Besprechung der Befunde

Das Thiamin (Vitamin B₁ s. Aneurin) wird in der Leber phosphoryliert. Thiaminpyrophosphat ist als Cocarboxylase an einen kolloidalen Proteinträger, das Apoferment gebunden. Die Cocarboxylase nimmt eine zentrale Stellung im oxydativen Energiestoffwechsel der Zelle ein, indem sie die oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure katalysiert. Sie beteiligt sich darüber hinaus an der Decarboxylierung der alpha-Ketoglutarensäure und greift als Coenzym der Transketolase in den Pentosephosphatzyklus ein.

Ein Mangel an Cocarboxylase erzeugt eine *Hypoxydose*, ein Begriff, unter dem STRUGHOLD alle Zustände zusammengefaßt hat, die mit einer Störung des oxydativen Energiestoffwechsels einhergehen, d. h. Mangel an Sauerstoff oder Mangel an brennbarem Substrat oder Unvermögen, Kohlenhydrate wegen eines

Mangels an Cocarboxylase zu verbrennen oder schließlich Lähmung der bei der Oxydation unentbehrlichen Enzyme.

Bei fehlender oder ungenügender Zufuhr von Thiamin mit der Nahrung entwickelt sich eine schwere, allmählich zunehmende und daher chronische Avitaminose, die ihre Entstehung, wie oben bereits betont, einem komplexen Wirkungsmechanismus verdankt. Neben der hypoglykotischen Hypoxydose besteht ein zunehmender Mangel an Nährstoffen: an Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen und ferner ein Mangel an Wirkstoffen aller Art, der auf die Anorexie der Tiere zurückzuführen ist. Damit wird verständlich, daß das klinische und pathomorphologische Bild der B₁-Avitaminose (Beri-Beri) nur teilweise mit dem Alterationsmuster der reinen chronischen Hypoxydose übereinstimmt.

Erst die Entdeckung der B₁-Antivitamine versetzt uns in die Lage, beim Tier eine akute hypoglykotische Hypoxydose zu erzeugen, die unseres Wissens durch einen zusätzlichen Mangel an Nähr- und Wirkstoffen nicht kompliziert ist.

Unter Antivitaminen bzw. Antimetaboliten versteht man Substanzen, die eine, einem Wirkstoff sehr ähnliche chemische Struktur besitzen, aber biologisch als Vitamin unwirksam sind. Auf Grund dieser Ähnlichkeit konkurrieren sie mit dem Wirkstoff und verdrängen diesen von dem Ort seiner Wirksamkeit.

Ersetzt man z. B. im Thiaminmolekül den Thiazolanteil durch ein Pyridinringsystem mit den gleichen Substituenten wie im Thiazolanteil, so entsteht eine Verbindung, die zwar mit dem Thiamin um die Bindung an das Apoferrment konkurriert und es bei ausreichender Konzentration mehr und mehr verdrängt (WOOLLEY 1952, 1954), biologisch aber unwirksam ist. Verbindungen dieser Art sind: Pyrithiamin (PONGRATZ) bzw. Neopyrithiamin (LANG) oder Pyramin oder auch Antivitamin B₁ (DORNOW und PETSCH).

Die Wirkung des Pyramins auf den Rattenorganismus wurde vor allem durch DE CARO und Mitarb. untersucht (DE CARO, RINDI, PERRI und FERRARI 1955/56/57; DE CARO, RINDI und GRANA 1954; DE CARO, RINDI und FERRARI 1958). Das Thiamin in Leber, Muskulatur und Gehirn sinkt rasch ab, seine Ausscheidung im Harn ist stark erhöht. Im Herzen nimmt das Pyramin im Gegensatz zu den oben genannten Organen nach einer einmaligen Injektion fortlaufend bis zum 12. Tag zu. WOOLLEY a. WHITE (1943) haben auf die kumulierende Wirkung des Pyramins hingewiesen.

Daß das Pyramin bereits nach einer einmaligen Applikation von 5 mg/100 g K.G. die für die akuten Hypoxydosen typischen Veränderungen zu erzeugen vermag, zeigen unsere mit H. LAPP durchgeführten elektronenmikroskopischen Befunde. Die nachgewiesene Schwellung der Zellen, besonders der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums sind typisch für die akuten Hypoxydosen unterschiedlicher Genese der Leber und anderer Organe (MÖLBERT, POCHE u. a.), ebenso der Verlust an Ribosomen (ROTTER und Mitarb.). Die Schwellung erreichte ihr Maximum 24 Stunden nach der Pyraminapplikation, nach 24 Stunden hatten sich alle Veränderungen zurückgebildet. Lichtmikroskopisch dagegen fanden wir – auch nach Steigerung der Dosierung und auch nach wiederholter Injektion hoher Pyramindosen – keinen wesentlichen pathologischen Befund. Der für die akute Hypoxydose charakteristische lichtmikroskopische Befund ist die vakuoläre Zelldegeneration. Die Vakuolen sind das Substrat einer hochgradigen vesikulären Schwellung des endoplasmatischen

Retikulums. Daß diese Schwellung bei unseren Fällen bereits bei der niedrigsten Dosierung ausgeprägt war, zeigen die oben erwähnten elektronenmikroskopischen Befunde, sie erreichten aber nur ausnahmsweise in vereinzelt Herzmuskelzellen der rechten Vorhöfe ein solches Ausmaß, daß die vesikulär geschwollenen Teile des endoplasmatischen Retikulums auch mit dem Lichtmikroskop nachweisbar werden. Auch eine Verfettung der Zellen, die wir 24 Stunden nach der Pyramininjektion als Zeichen der vorausgegangenen hypoxidotischen Schädigung mit dem Elektronenmikroskop hatten feststellen können, war so geringfügig, daß wir sie lichtmikroskopisch auch nach mehrfacher Applikation hoher Dosen nicht haben beobachten können.

Histochemisch fanden wir im Vergleich zu den Kontrollen eine deutliche Vermehrung des Glykogens in Leber- und Herzmuskelzellen. Wir führen diesen Befund darauf zurück, daß durch den Mangel an Cocarboxylase Kohlenhydrate bei anhaltender Zufuhr nur in geringem Umfang verbraucht werden können. Die Glykogenanreicherung ist damit Ausdruck einer Verwertungsstörung im Gefolge des Enzym- (Cocarboxylase-)Blockes.

Dieser Befund steht in einem beachtenswerten Gegensatz zu den chronischen, durch eine Vitaminmangelkost erzeugten B₁-Avitaminosen, bei denen es zu einem Glykogenverlust kommt (EDLUND und HOLMGREN). Nach TONUTTI und WALRAFF kann die Leber von Thiaminmangeltieren kein Glykogen speichern. In den Rattenlebern soll der Glykogengehalt bei thiaminfreier Kost von normal 3,3% auf unter 2% abnehmen. Das Skelett- und Herzmuskelglykogen scheint nach einem sechstägigen alimentären Thiaminmangel dagegen eher zu- als abzunehmen (EDLUND und HOLMGREN). Der Gehalt an DNS und RNS sinkt in der Rattenleber bei alimentärem Thiaminmangel (OGATA, SCHIMIZU und ENOKI).

Die Vermehrung der Mitosen in der Leber nach zwei- und mehrfacher Injektion von Pyramin deuten wir als Ausdruck der Regeneration auf den vorausgegangenen Schaden, ein Phänomen, das sich nach Leberschäden unterschiedlicher Qualität hat nachweisen lassen (TEIR, PFUHL, GLÄSS, POPPER und SCHAFFNER; nach COWDRY gehören die Leberzellen zu den reversibel postmitotischen Zellen). Den höchsten Mitoseindex fanden wir nach 2- und 4maliger Injektion geringer Dosen (5,0; 7,5; 10,0 mg/100 g K.g.). Nach hohen Dosen (20 und 30 mg/100 g K.g.) dagegen stieg die Zahl der Mitosen mit einer Ausnahme nicht oder nur wenig an, weil, wie wir vermuten, die Zellen stärker geschädigt waren und ihre Proteinsynthese sich von diesem Schaden zur Zeit der Tötung (24 Stunden nach der letzten Injektion) noch nicht hinreichend erholt hatte. Das gleiche gilt mit 2 Ausnahmen für die Gruppen IV und V, bei denen wir die Injektion von 5–10 mg/100 g K.g. 6, 8 oder 10mal wiederholten. Nach einmaliger Injektion sahen wir mit Ausnahme der Gruppe PI (7 und 8) keine Mitosen. Dies ist verständlich, weil die Mitoserate nach einer Schädigung, z. B. nach partieller Hepatektomie erst nach 24 Stunden ansteigt (MAKINO und TANAKA, BRUES und MARBLE, GRUNDMANN und BACH).

In der Leber erwachsener Ratten finden sich in der Regel keine Mitosen (TEIR, ALTMANN 1955; COWDRY), bei 100 g bis 150 g schweren Tieren sind sie selten (MAKINO und TANAKA). Zu der letzteren Gruppe gehören unsere Versuchstiere. Bei 17 unbehandelten Kontrollen (90 bis 120 g) untersuchten wir eine Gesamtfläche der Leber von 1379,17 mm² und fanden pro 1 mm² 0,51 Mitosen. 4 Tiere zeigten einen Index über 1,0. Da die Mitoseaktivität von zahlreichen Faktoren abhängt, wie z. B. von Jahres- und/oder Tageszeiten, Lichteinfall usw. schien es uns zweckmäßig, die Versuchstiere jeweils zu den Kontrolltieren in

Beziehung zu setzen, die gleichzeitig mitgeführt worden waren und aus demselben Kollektiv stammten.

BRUES und MARBLE sahen bei 100–180 g schweren Ratten auf 10–20000 Zellen eine Mitose. GRUNDMANN und BACH fanden bei 100 bis 135 g schweren Ratten 1 Mitose: 45000 Zellen, bei ausgewachsenen Ratten 1 Mitose: 10 bis 40000 Zellen. Pathologische Mitosen sahen wir sowohl bei den behandelten als auch bei den unbehandelten Tieren. PFUHL deutet sie als Artefakt, wir möchten annehmen, daß sie bei schnell wachsenden Geweben auftreten können. So sah TIMONEN im normalen Endometrium pathologische Mitosen. – Unsere Feststellung, daß Mitosen in der Regel in Gruppen zusammen liegen und keine Beziehungen zu den Gallengängen erkennen lassen, stimmt mit den Beobachtungen von PFUHL (1939) und von BRUES und MARBLE überein. Im Herzmuskel finden sich postnatal keine Mitosen, die Herzmuskelzelle gehört zu den fixierten postmitotischen Zellen (COWDREY). Ausnahmen kommen aber im geschädigten Herzmuskel vor (TÖRÖ, GRUNDMANN, ROBLEDO, MCMAHON). Auch wir sahen bei 2 Tieren einzelne Mitosen, aber auch bei einem Kontrolltier fand sich eine Mitose.

Abschließend stellen wir zusammenfassend fest, daß sich im Anschluß an einen akuten Thiaminmangel, hervorgerufen durch das B₁-Anti-Vitamin Pyramin, die typischen Zeichen einer akuten Hypoxydose haben beobachten lassen. Die Veränderungen waren aber so gering, daß sie sich nur mit dem Elektronenmikroskop an der Ultrastruktur haben nachweisen lassen. Die Veränderungen waren stets reversibel – auch nach hohen Dosen, die alles Thiamin verdrängt haben müßten, selbst wenn man nach WOOLLEY und WHITE zugrunde legt, daß 40 Moleküle Pyramin die Wirkung von einem Molekül Thiamin aufheben. Lichtmikroskopisch fehlten Veränderungen so gut wie vollständig. Der in der Leber vermehrte Mitoseindex zeigt an, daß die Regeneration bereits eingesetzt hat. Das vermehrte Glykogen ist Ausdruck einer Verwertungsstörung weil der Zucker vorübergehend nicht verbrannt werden konnte.

Zusammenfassung

Nach ein- oder mehrfacher intraperitonealer Injektion unterschiedlich hoher Dosen von Pyramin, einem Vitamin-B₁-Antimetaboliten, fanden sich bei Ratten folgende Veränderungen:

1. Elektronenmikroskopisch schon nach der geringsten Dosis (0,5 mg Pyramin/100 g K.g.) eine Schwellung der Leberzellen (Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum) und ein Schwund von Ribosomen, wie bei akuten Hypoxydosen. Diese Veränderungen sind innerhalb von 24 Stunden reversibel.
2. In Leber und Herzmuskel eine Glykogenvermehrung, nur nach hohen Dosen Pyramin eine Verminderung.
3. Der Mitoseindex ist nach 2- und 4facher Injektion kleinerer Dosen in der Regel erhöht, nach 6–10facher Injektion dagegen in der Regel nicht oder gering erhöht. Das letztere gilt auch für die Gruppen, bei denen 2 bis 4mal hohe Dosen injiziert worden sind. 24 Stunden nach einmaliger Injektion in der Regel keine Mitosen.
4. Alle Veränderungen sind reversibel und Folge einer akuten Hypoxydose. Die Glykogenvermehrung wird als Ausdruck einer Stapelung gedeutet, verursacht durch eine Verwertungsstörung der Kohlenhydrate im Gefolge des Enzym-(Cocboxylase-)Blocks. Der erhöhte Mitoseindex ist Anzeichen einer gesteigerten Regeneration.

Literatur

ALTMANN, H. W., Strahlenther. **96**, 266–268 (1955). – BRUES, A. M. und B. B. MARBLE J. Exper. Med. **65**, 15–27 (1937). – BUCCIANTE, L., Zit. nach POLLITZER, G.: Pathologie der

Mitose (Berlin 1934). — COWDRY, E. V., Zit. nach LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums, einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen, in Handbuch der Allg. Pathologie Bd. VI/1. (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.) — DE CARO, L., Unveröffentlichter Vortrag. (Frankfurt 1961.) — DE CARO, L., R. MINELLI und G. FERRARI, Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **27**, 212–219 (Darmstadt 1961). — DE CARO, L., V. PERRI und V. CAPELLI, Internat. Z. Vitaminforsch. **27**, 475–478 (1957). — DE CARO, L., G. RINDI und G. FERRARI, Internat. Z. Vitaminforsch. **29**, 40–44, 1958. — DE CARO, L., G. RINDI und E. GRANA, Exper. **10**, 140–144 (1954). — DE CARO, L., G. RINDI, V. PERRI und G. FERRARI, Z. Internat. Vitaminforsch. **26**, 343–352 (1955/56). — DE CARO, L., G. RINDI, V. PERRI und G. FERRARI, Exper. **12**, 300–301 (1956). — DE CARO, L., G. RINDI, V. PERRI und G. FERRARI, Internat. Z. Vitaminforsch. **28**, 252–273 (1957). — DORNOW, A. und G. PETSCH, Arzneimittel-Forsch. **5**, 305–312 (1955). — EDLUND, Y. und H. HOLMGREN, Z. exper. Med. **109**, 11–31, 1941. — GLÄSS, E., Zit. nach BUCHER, O.: Die Amitose der tierischen und menschlichen Zelle. Protoplasmatologie Bd. VI/E 1 (Wien 1959). — GRUNDMANN, E., Beitr. path. Anat. **111**, 36–76 (1951). — GRUNDMANN, E. und G. BACH, Beitr. path. Anat. **123**, 144–173 (1960). — KÜHN, H. A., Beitr. path. Anat. **109**, 589–649 (1947). — LANG, K., Biochemie der Ernährung (Darmstadt 1957). — MAC MAHON, E., Amer. J. Path. **13**, 845–852 (1937). — MAKINO, S. und T. TANAKA, Texas Rep. Biol. Med. **2**, 588–592 (1953). — OGATA, K., T. SHIMIZU und C. ENOKI, J. Biochem. **40**, 141–150 (1953). — PONGRATZ, A., Vitamine und Antivitamine. Protoplasmatologia Bd. II/B2b (Wien 1960). — POPPER, A. und F. SCHAFFNER, Die Leber. Struktur und Funktion (Stuttgart 1961). — PFUHL, W., Anat. Entw.gesch. **109**, 99–133 (1939). — RINDI, G. und V. PERRI, Biochem. J. **80**, 214–216 (1961). — ROBLEDO, M., Amer. J. Path. **32**, 1215–1231 (1956). — TEIR, H., Acta path. microbiol. Scand. **25**, 45–51 (1948). — TIMONEN, S., Acta obstr. gynec. Scand. **31**, Suppl. 2 (1950). — TONUTTI, E. und J. WALLRAFF, Z. mikroskop. anat. Forsch. **44**, 532–549 (1938). — WOOLLEY, D. W., A study of antimetabolites (New York 1952). — WOOLLEY, D. W., J. biol. Chem. **191**, 43–54 (1954). — WOOLLEY, D. W. und A. G. C. WHITE, J. biol. Chem. **149**, 285–289 (1943).

Anschrift des Verfassers:

Dr. J. WEBER, Pathol. Univ.-Institut, 6000 Frankfurt a. M.

*Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Lang)*

Untersuchungen über den Nährwert von Dehydro-Gemüsen

VON WALDTRAUD KIECKEBUSCH und KONRAD LANG

Mit 9 Tabellen

(Eingegangen am 10. Mai 1963)

Trocknen von Lebensmitteln ist eine altbekannte Methode zur Haltbarmachung. Auch auf diesem Gebiete sind durch Verbesserung der Verfahren in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erzielt worden. Da heute unter sehr viel schonenderen Bedingungen getrocknet wird als früher, ist die Qualität der Produkte viel besser geworden und zwar sowohl hinsichtlich der organoleptischen Eigenschaften als auch der ernährungsphysiologischen. Das Dehydro-Gemüse von heute läßt sich daher nicht mit den vor Jahrzehnten hergestellten Produkten vergleichen. Unsere Untersuchungen beziehen sich auf