

Verständliche Wissenschaft

Vitamine und Mangelkrankheiten

Ein Kapitel aus der menschlichen Ernährungslehre

Dr. Hermann Rudy

 Springer

Verständliche Wissenschaft

Siebenundzwanzigster Band

Vitamine und
Mangelkrankheiten

Von

Hermann Rudy



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1936

Vitamine und Mangelkrankheiten

Ein Kapitel aus der
menschlichen Ernährungslehre

Von

Dr. Hermann Rudy
Heidelberg

1. bis 5. Tausend

Mit 37 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1936

ISBN 978-3-662-30627-7 ISBN 978-3-662-30694-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-30694-9

*Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten.*

Copyright 1936 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
Ursprünglich erschienen bei Verlag von Julius Springer, Berlin 1936
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1936

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
Allgemeiner Teil.	
Wie die Vitamine entdeckt wurden	3
Wieviel Vitamine gibt es?	8
Wesen und Wirkungsweise der Vitamine	10
Spezieller Teil.	
A. Die Mangelkrankheiten oder Avitaminosen	18
Andere Mangelkrankheiten	21
Kolpokeratose, Xerophthalmie, Hemeralopie, Wachstumsstillstand als Folge des Vitamin-A-Mangels	22
Die Krankheitssymptome an Mensch und Tier S. 23. — Künstlich erzeugte A-Mangel-Symptome der Ratte S. 26.	
Rachitis, Tetanie, Osteomalazie als Folge des Vitamin-D-Mangels	27
Äußerlich erkennbare Knochenveränderungen S. 28. — Chemische Anzeichen der Erkrankung S. 30. — Zahnerkrankung S. 32. — Tetanie S. 33. — Osteomalazie S. 34. — Künstlich erzeugte Rattenrachitis S. 35.	
Sterilität als Folge des Vitamin-E-Mangels	36
Beriberi als Folge von Vitamin-B ₁ - (und B ₄ -) Mangel	37
Das Krankheitsbild beim Menschen S. 38. — Geflügelpolyneuritis S. 41. — Rattenberiberi S. 42.	
Die menschliche Pellagra	43
Das Krankheitsbild S. 45. — Die Pellagra-Hauterkrankung (Dermatitis) der Ratte S. 46. — Wachstumsstillstand der Ratte infolge B ₂ - und B ₄ -Mangel S. 48.	
Mit der Pellagra verwandte Avitaminosen	49
Sprue. — Perniziöse Anämie. — Dermatitis seborrhoides S. 49.	
Skorbut als Folge des Vitamin-C-Mangels	52
Das Krankheitsbild beim Erwachsenen und beim Kind S. 53. — Meerschweinchenskorbut S. 56.	
Hämorrhagien (Gewebsblutungen) anderen als skorbutischen Ursprungs	58
Weitere avitaminotische Ernährungsschäden	59
Versteckte (latente) Vitaminmangelkrankheiten	60
B. Die Vitamine als Stoffe	61
Wie der Ernährungsphysiologe und der Chemiker die Vitamine sehen	61
Vitamin A	69
Vorkommen und Bestimmung des A-Vitamins S. 70. — Die Reindarstellung des A-Vitamins aus Lebertran S. 73. — Eigenschaften und chemischer Aufbau des A-Vitamins aus Lebertran S. 74. — Die Pro-Vitamine A S. 75. — Chemischer Aufbau der Pro-Vitamine und Wirkung als A-Vitamin S. 76. — Chemische Verwandtschaft mit anderen Naturstoffen S. 81. — Eigenschaften	

und Bestimmungsmethoden der Pro-Vitamine S. 82. — Internationale Einheit S. 84. — Die physiologischen Aufgaben S. 84.	
Das antirachitische Vitamin D	85
Vorkommen S. 85. — Nachweis und Bestimmung des D-Vitamins S. 86. — Reindarstellung des D-Vitamins aus Lebertran S. 88. — Über den Einfluß der Hydroxyl-(OH-)Gruppe auf das Verhalten in der Zelle S. 89. — Die chemische Natur des Pro-Vitamins D (Ergosterin) S. 95. — Die Umwandlung des Ergosterins in antirachitisches Vitamin S. 97. — Reindarstellung des Vitamins D ₂ aus Hefe S. 100. — Vitamin D und D ₂ S. 100. — Die chemische Natur des Vitamins D ₂ (Kalziferol) S. 101. — Photoreaktionen S. 103. — Chemische Beziehungen zu anderen Naturstoffen S. 103. — Physiologische Wirkungsweise S. 103.	
Das Fruchtbarkeits- oder Antisterilitäts-Vitamin E	105
Vorkommen und Bestimmungsmethoden S. 105. — Chemische Natur S. 106.	
Das antihämorrhagische Vitamin K	107
Das antineuritische Vitamin B ₁	107
Vorkommen S. 108. — Bestimmungsmethoden S. 109. — Der B ₁ -Bedarf von Mensch und Tier S. 112. — Darstellung und Eigenschaften S. 113. — Die Konstitution S. 115. — Die Taubenwachstumsfaktoren B ₃ und B ₅ S. 115.	
Der Anti-Pellagra-Komplex	115
Das Wachstumsvitamin B ₂ (Laktoflavin)	116
Vorkommen S. 117. — Unterscheidung zwischen freiem und gebundenem B ₂ S. 117. — Unterscheidung zwischen Laktoflavin- und Laktoflavinphosphorsäure durch Kataphorese S. 119. — Bestimmungsmethoden S. 121. — Die Darstellung aus Molke S. 122. — Eigenschaften S. 122. — Konstitution S. 123. — Die Eigenschaften des Laktoflavin in ihrer Beziehung zum Bau des Moleküls S. 124. — Vitamin B ₂ als Wirkungsgruppe des gelben Fermentes S. 127. — Der Wachstumsfaktor B ₄ S. 129.	
Der Ratten-Anti-Dermatitis-Faktor	129
Das Anti-Skorbut-Vitamin C (Askorbinsäure)	129
Vorkommen S. 130. — Bestimmung und Einheiten S. 131. — Eigenschaften S. 134. — Konstitution S. 135. — Chemischer Bau und Vitaminwirkung S. 138. — Chemischer Zusammenhang mit anderen Naturstoffen S. 139.	
Vergleich der fettlöslichen und wasserlöslichen Vitamine nach ihrem Aufbau	139
C. Die Vitamine in der Pflanze	140
Pflanzen- und tierische Vitamine S. 140. — B ₁ -Avitaminose bei Pflanzen S. 141. — Rein pflanzliche Vitamine S. 143.	
D. Die Vitamine als Heilmittel	143
E. Einiges über die menschliche Ernährung	149
Übersicht über die Vitamine und die Vitamin-Mangelkrankheiten	152
Vitamingehalt einiger Nahrungs-, Genuß- und Futtermittel	156
Sachverzeichnis	VII

Sachverzeichnis.

- Abbau von Naturstoffen 97.
Absorption (Verschlucken) des Lichtes 66.
Adsorption (oberflächliche Bindung) 74, 92.
Alloxan 126.
Aminosäuren (stickstoffhaltige organische Säuren; Bausteine der Eiweißkörper) 21.
Analyse (Zerlegung) der Blutbestandteile 31, 33.
— der Knochen 30.
Anämie (Blutarmut) 49, 59.
Anästhesie (Empfindungslosigkeit) 38.
Anfälligkeit gegenüber Infektionen 24, 53, 60.
Anorganische Stoffe 13, 22.
Antimon-trichlorid-Reaktion (Probe auf Vitamin A) 72, 82.
Arzneien 144.
Atmung von Geweben 110.
Atmungsfermente 127.
Atom (kleinster chemischer Baustein eines Grundstoffes) 67, 68.
Aufbau der Knochen 104.
Ausnahmen von der Vitamindefinition 15.
Ausrichtung von Molekülen 93.
Ausschläge auf der Haut 50.
Austauschvorgänge 89, 90.
Avitaminosen (Begriffsbestimmung) 7.
Avitaminotischer Grundzustand 18.
- Bedarf an Vitaminen 11, 112.**
Begriffsbestimmung (Definition) der Vitamine 12.
Bestimmungsmethoden, allgemein 62
Bestrahlung von Ergosterin 99.
Biokatalysatoren 16.
Blutarmut s. Anämie 49, 59.
Blutbild, chemisches 31, 33.
Bluterkrankheit (Hämophilie) 147.
Bluterinnung 107.
Blutungen (Hämorrhagien) 53, 54, 58, 107.
- Charakterisierung von Stoffen 65, 66.
Chemische Sendboten (Hormone) 14, 15.
— Verbindung 67.
- Deficiency diseases (engl. Ausdruck für „Mangelkrankheiten“) 7.
Dialyse (Trennung von verschiedenen großen Molekülen) 119.
Doppelbindungen, allgemein 75.
- Einheiten, allgemein 62, 63.
Einteilung der Vitamine nach Löslichkeit 8, 9.
Eiweiß 6, 21.
Eiweißbausteine s. Aminosäuren 21.
Ekzeme s. Ausschläge 50.
Element (Grundstoff) 67.
Emulsion (feine Verteilung zweier Flüssigkeiten ineinander) 89.
Endothelzellen (oberste Zellschicht in den Blutgefäßen) 56.
Energiegehalt der Nahrung 21.
Enzyme (Fermente) 13, 16, 128.
Epithel (Oberhautzellschicht), Schädigungen 23, 84.
Eunuchoides Haarkleid 37.
- Farbe eines Körpers 66.
Fermente s. Enzyme.
Fette, Fettsäuren 6, 91, 93
Fettlöslichkeit 9, 91.
Flavine s. a. Vitamin B₂ 117.
Fluoreszenz (Schillern) 116, 122.
Fötus (Frucht im Mutterleib) 36.
Frühjahrsmüdigkeit 61.
- Geburtshelferhand 33.**
Gehirn, Atmung 110.
Gerinnungszeit des Blutes 107, 147.
Gewicht eines Vitaminmoleküls (relativ) 11.
Grenze Vitamin—Hormon 15.
Grundstoff s. Element 67.
Grundtypen der Nährstoffe 6.
- Hämophilie s. Bluterkrankheit 147.**
Hämorrhagie s. Blutungen 53, 54, 107.
Haut-Vitamin 51.
Hemeralopie (Nachtblindheit) 24.
Herzschwäche 39, 53, 54.
Hexosen (einfacher Zucker mit einer Kohlenstoffkette aus 6 C-Atomen) 135, 136.
Hormone s. a. chemische Sendboten 14, 15.

Hormonbildung, mangelhafte 15.
Hydroxylgruppe, allgemeine Bedeutung 89.
—, alkoholische, enolische 137, 138.

Infektionsgefahr 60.
Ion (elektrisch geladenes Teilchen einer Salzlösung, das im elektrischen Felde wandert) 120.
Ionon, α -, β - 77.
Isoalloxazin 124.
Isopren 81.

Kalkablagerung, Kalkstoffwechsel 29, 32, 33, 104.
Katalysator (Reaktionsbeschleuniger und -lenker) 17.
Kataphorese (Wanderung im elektrischen Feld) 120.
Katatorulintest (auf Vit. B₁) 110.
Kautschuk 81.
Knochenbrüche, Heilung 147.
Knochenweichung (Osteomalazie) 34.
Knochenverkrümmungen 29.
Kohlehydrate (Zucker und Stärke, Zellulose) 6, 40, 139.
Kolpokeratose (Verhornung der Scheide mit Dauerbrunst) 23.
Konfiguration (räumlicher Feinbau eines Moleküls) 68.
Konservenbereitung 134.
Konstanten, chemische und physikalische 65, 66.
Konstitution (Bau einer chemischen Verbindung) 67.

Latente (nicht ohne weiteres erkennbare) Avitaminosen 60.
Lebertran 9, 63, 73, 88.
Lebertranverband 144.
Lichtabsorption s. Absorption 66.
Lichtmangel 28.
Lipasen (fettspaltende Fermente) 94.
Lipochrome (fettlösliche natürliche Farbstoffe) 117.
Lyochrome (wasserlösliche natürliche Farbstoffe) 117.

Mangeldiät, allgemein 20.
Mangelercheinungen beim jungen Tier 21.

Mehlhaltige Kost 53, 59.
Milch-Nährschaden 59.
Mineralgehalt der Knochen 30.
Mindestmengen an Vitaminen (Tabelle) 152.
Misch-Avitaminosen 40, 55.
Möller-Barlowsche Krankheit 53.
Molekül (kleinstes selbständiges Teilchen einer chemischen Verbindung) 11, 68.
Muskelschwund 39.

Nachtblindheit s. Hemeralopie 24.
Namensgebung 10.
Nebennierenerkrankung 148.

Ödem (Wasseransammlung) 39.
Optische Aktivität (Drehung der Schwingungsebene eines polarisierten Lichtstrahles) 67.
— **Antipoden** (Verbindungen gleicher chemischer und physikalischer Eigenschaften, aber entgegengesetzt gleicher optischer Aktivität) 69, 125, 138.
Osteomalazie s. Knochenweichung 34.
Oxydationsferment s. Atmungsferment 127.

Pellagröser (Hand-) Schuh 45.
Pergamentschädel 29.
Pflanzliche Avitaminosen 141.
Pflanzen-Hormone und —-Vitamine 141, 143.
Phasen 89.
Phenanthren 96, 103.
Phosphorstoffwechsel 32, 33, 104.
Photoreaktionen (chemische Reaktionen, die unter dem Einfluß von Licht stattfinden) 103.
Pigmentierungen (Färbungen) 148.
Pro-Vitamine 12.
Puls(-test) 111.

Räumliche Anordnung der Atome s. Konfiguration 68.
Reduktion (Aufnahme von Wasserstoff) 123.
Regulatoren des Geschlechtsapparates 37.
Reindarstellung der Vitamine 65.

Resorption (Aufnahme aus dem Darm) 14, 32.

Reversible Oxydation (umkehrbare Aufnahme von Sauerstoff) 134.

— Reduktion 123, 128.

— Zerlegung eines Ferments 127.

Ribose (Zucker) 125.

Rohkost 149.

Säurenatur 137.

Salze als Nährstoffe 6, 22.

Salzbildung (chemischer Ausgleich zwischen Basen und Säuren) 114.

Sauerstoffring 138.

Schädigung der Nervenfasern 40, 46.

Schicksal der Vitamine 17.

Schiffs-Beriberi 55.

Schneidezahntest 131.

Schwellungen der Knorpel-Knochengrenze 29, 54, 56.

Sehpurpur 24.

Spezifität der Vitaminwirkung 17, 18.

Spezifische Drehung s. optische Aktivität 67.

Sterblichkeit 61.

Stereo-isomerie (verschiedene räumliche Anordnung der Atome bei gleicher Konstitution) 69.

Sterine 95.

Stimmritzenkrampf 34.

Störungen der Hormonbildung 15.

— des Kohlehydratstoffwechsels 40, 110, 112.

Störungen des Mineralstoffwechsels 29.

Stoffwechsel, allgemein 13.

Struktur s. Konstitution 67.

Talgfluß 50.

Test (Versuchsanordnung zum Nach-

weis und zur Bestimmung von Vitaminen) 63.

Tetanie (Krämpfe) 33, 146.

Tierversuche, allgemeine Bedeutung 20.

Träger eines Fermentes 13, 127.

Umsetzungszahl (bei Fermentvorgängen) 16.

Unspezifische Mangelkrankheit (Unterernährung) 21.

Unterschiede zwischen Hormonen und Vitaminen 14.

Ursprung von Hormonen bzw. Vitaminen 15.

Vegetarische Kost 149.

Verdauungsstörungen 61.

Verfärbungen s. Pigmentierungen 148.

Verseifung 74.

Vitamingehalt von Nahrungsmitteln (Tabelle) 156.

Wachstumsstillstand, allgemein 25.

Wasseransammlungen (Ödeme) 39.

Wasserlöslichkeit 9, 91.

Wirkungsgruppe (bei Fermenten) 13, 127.

Wirkungsweise der Vitamine 14.

Wundheilung 145.

Zähne 32, 57, 58.

Zahl der Vitamine (Tabelle) 149.

Zellneubildung 84.

Ziegenmilch-Anämie 60.

Zucker s. Kohlehydrate 40, 139.

Zusammenspiel der Nährstoffe 151.

Zusammenwirken der Vitamine, Hormone, Fermente 14.

Die Abbildungen	{	1, 3, 4, 5 a/b	}	wurden ent-	aus	{	Stepp-György, Avitaminosen.
		6, 8, 14, 18					Berlin: Julius Springer 1927.
		12, 13					E. Moro, Ekzema infantum.
		20, 21					Berlin: Julius Springer 1932.
{	}	10	}			{	L. Zechmeister: Carotinoide.
							Monog. Physiologie Bd. 31.
						{	Berlin: Julius Springer 1934.
						{	C. Funk, Vitamine. München:
						{	J. F. Bergmann 1924.

Einleitung.

Das hohe Ansehen, das die praktische Heilkunde allgemein genießt, verdankt sie entschieden ihrem edlen Ziele, der leidenden Menschheit zu helfen. Um dieser gewiß nicht leichten Aufgabe gerecht werden zu können, bedarf es nicht nur des Ausbaues und der Vertiefung bereits bestehender, sondern noch viel mehr der Auffindung neuartiger Heilmethoden. Dies gelingt nur auf dem Wege eines intensiven Gedankenaustausches, der sich indessen nicht auf die Medizin beschränken darf, vielmehr auf andere Zweige der Wissenschaft übergreifen muß. Die Geschichte der Heilkunde zeigt, wie dies zu beiderseitigem Nutzen tatsächlich geschehen ist.

Wenn wir von dem Einfluß der Geisteswissenschaften absehen, sind es gerade die Naturwissenschaften, die der Entwicklung der Heilkunde seit langem ihr Gepräge geben. Der Bau des ersten Mikroskopes vor nahezu 300 Jahren geschah zwar nicht durch einen „Schulphysiker“, aber die folgerichtige Entwicklung dieser Erfindung ist entschieden den Physikern zuzuschreiben. Was aber verdanken wir diesem wunderbaren Instrument! Ohne Mikroskop wäre es unmöglich gewesen, die Ursachen der vielen menschlichen und tierischen Seuchen zu erkennen; die Entdeckung der Bazillen bzw. Bakterien hat aber erst die wirksame Bekämpfung der Seuchen ermöglicht. Ohne Mikroskop wäre ferner die Entdeckung der kleinsten selbständigen Bausteine der Organismen, nämlich die der Zellen, wohl kaum geglückt; das Studium der Zellen aber hat dem Arzt eine Reihe neuer Hilfsmittel zur Erkennung von Krankheiten der verschiedensten Art in die Hand gegeben. Denken wir nur daran, wie man schon aus einem kleinen Tropfen Blut den Gesundheitszustand eines Menschen zu beurteilen gelernt hat! — Die Entdeckung der kurzwelligen (Röntgen-) Strahlen, die viele Stoffe mit Leichtigkeit durchdringen, hat die Erkennung (Diagnose) zahlreicher körper-

licher Leiden und Gebrechen um ein Wesentliches erleichtert. Es ist heute bereits eine Selbstverständlichkeit, daß nicht nur bei Knochenbrüchen, sondern beispielsweise auch bei Zahngeschwüren Röntgenaufnahmen gemacht werden, die den Sitz der Erkrankung erkennen lassen. Andererseits macht man auch von der Heilwirkung dieser kurzweiligen Strahlen Gebrauch, da sie infolge ihrer hohen Durchdringungsfähigkeit tiefer liegende Gewebe erreichen und den Krankheitsherd unter Umständen ausmerzen können. Noch eine weitere Errungenschaft der Physik soll hier gestreift werden, nämlich die sogenannten „radioaktiven Substanzen“. Auch sie hat man, ebenso wie die Röntgenstrahlen, unmittelbar zu Heilzwecken herangezogen, besonders bei bösartigen Geschwülsten (Krebs). — Dies alles sind nur einige wenige Beispiele für die fruchtbare Zusammenarbeit von Physik und Medizin. Sie könnten leicht um viele andere vermehrt werden.

Nicht minder zahlreich und innig sind die Fäden, die die Medizin mit der Chemie verbinden. Ja, man kann fast sagen, daß gegenwärtig in der Medizin und Biologie, ebenso wie in Botanik und Zoologie, eine ausgesprochen chemische Richtung herrscht. Das ist an sich gar nicht so erstaunlich, sind doch die Lebensvorgänge in weitgehendem Maße chemischer Natur. Wenn wir heute von einer Zeit der Chemotherapie sprechen und damit die Heilung von Krankheiten mit Hilfe hochwirksamer chemischer Stoffe meinen, dann müssen wir uns allerdings bewußt sein, daß die Anfänge dazu weit zurückliegen: von den alten „Hausmitteln“ führt der Weg über die Rezepte des Apothekers zu den Präparaten der heutigen pharmazeutisch-chemischen Industrie. Durch langwierige Arbeit hat man in einer Reihe von Fällen die stoffliche Natur der heilenden Pflanzenstoffe erforscht und ihnen ebenbürtige künstliche zur Seite gestellt. Und wenn wir die jüngsten Erfolge in der Bekämpfung so tückischer Seuchen wie Geschlechtskrankheit, Schlafkrankheit, Malaria u. a. m. betrachten, dann dürfen wir ohne Übertreibung sagen, daß wir hier die Natur überboten haben.

Daneben führt die Chemie ein fast bescheidenes Dasein als diagnostisches Hilfsmittel des Arztes. Wir denken hier an

die chemischen Proben auf Zucker, Eiweiß, Gallenfarbstoff und viele andere.

Eines der jüngsten gemeinsamen Arbeitsgebiete von Arzt und Chemiker ist die Erforschung einiger Stoffgruppen, denen in der lebenden Zelle besonders wichtige Aufgaben zufallen. Es sind dies die *Fermente, Hormone und Vitamine*. Gefördert wurde die ganze Entwicklung, insbesondere bei den letzteren, durch den Weltkrieg, was leichtverständlich ist, wenn wir vorausnehmen, daß es sich weitgehend um Fragen des stofflichen Umsatzes und der Ernährung handelt. Was die zum Leben unbedingt notwendigen Fermente, Hormone und Vitamine sind, werden wir bald zu erklären versuchen. Dabei werden die Vitamine — entsprechend der Aufgabe dieses Büchleins — natürlich den weitaus größten Raum einnehmen. Wenn aber dieser oder jener am Schluß unserer Darlegungen zu der Überzeugung gelangen sollte, daß die Lebensvorgänge damit nicht klarer geworden sind, als sie vorher waren, daß sie im Gegenteil nur noch verwickelter aussehen, dann möge er sich vor Augen halten, daß sich der nie rastende menschliche Geist nach der Beantwortung *einer* Frage stets neue stellt, daß also ein *restloses* Verstehen der Naturvorgänge wohl überhaupt nicht möglich sein wird.

Allgemeiner Teil.

Wie die Vitamine entdeckt wurden.

Man darf sich die Entdeckung der Vitamine nicht als ein plötzliches Ereignis vorstellen. Im Gegenteil, es handelte sich um eine jahrzehntelange Entwicklung mehr zwangsläufiger Art, die von Rückschlägen und Irrwegen nicht verschont blieb. Den Ausgangspunkt bildeten die Untersuchungen ganz verschiedener Forscherkreise, die zunächst unabhängig voneinander arbeiteten, im gegebenen Augenblick aber ihre Erfahrungen beiderseitig verwerteten, um so das Gebiet gemeinsam zu erschließen. Auf der einen Seite trachtete man nach der Erkenntnis und Heilung einiger menschlichen Krank-

heiten, auf der anderen erforschte man — von einfachen physiologisch-chemischen Gesichtspunkten ausgehend — die Ernährung der Säugetiere und des Menschen. Wie die Vertreter dieser beiden wissenschaftlichen Arbeitsrichtungen schließlich von der Existenz der Vitamine überzeugt wurden, das sei nun kurz geschildert.

In früheren Zeiten war bei den Seeleuten eine Krankheit sehr gefürchtet, die sich fast regelmäßig bei langen Fahrten einstellte und viele Opfer kostete. Es war der *Skorbut*, der sich zunächst in einer allgemeinen Muskelschwäche, in Teilnahmslosigkeit und Zahnblutungen äußerte, schließlich aber infolge Herzschwäche zum Tode führte. Auch bei längeren Expeditionen zu Lande durch unwirtliche Gegenden war Skorbut häufig. Selbst bis in die jüngste Zeit ist sein Auftreten zu verzeichnen. Es ist indessen sicher, daß gewisse Völker schon in früher Zeit wirksame Gegenmittel besaßen, wenn sie auch in Mitteleuropa so gut wie unbekannt blieben. So sollen die Wikinger auf ihren Fahrten Zwiebeln verwendet haben. Und bereits im Jahre 1536 wurde den Europäern in Quebec von Indianern empfohlen, die Auszüge von Zedernadeln als Gegenmittel zu verwenden. Gegen Ende des 16. Jahrhunderts heilte man Skorbut verschiedenenorts bereits mit Zitronensaft. Der berühmte englische Seefahrer Cook erhielt im Jahre 1776 von der höchsten wissenschaftlichen Instanz des Landes eine Auszeichnung für die erfolgreiche Bekämpfung des Skorbut auf seinen Schiffen. Wir wissen heute, daß die damalige Methode, mit sauren Fruchtsäften und frischem Gemüse zu heilen, die einzig richtige war. Zu der Entdeckung der Vitamine hat das alles aber nicht geführt, da man das Wesen der Krankheit trotz richtiger Heilmethoden nicht erkannt hatte.

Es blieb einer in Ostasien, weniger in Südamerika, heimischen ähnlichen Krankheit vorbehalten, den Anstoß zu der eingehenden Untersuchung der Rolle gewisser Nahrungsmittel bei der Entstehung derartiger Erkrankungen zu geben. In Japan erkannte man bereits im Jahre 1884, daß das Auftreten dieser *Beriberi* genannten Krankheit innig mit der Ernährungsweise zusammenhing. Als man der sehr stark unter

Beriberi leidenden Marinetruppe statt der Reiskost Fleisch, Obst, Brot und Gemüse gab, ging die Krankheit schlagartig zurück. Das war in der damaligen Zeit um so verwunderlicher, als die neue Kost dem Energieinhalt nach (d. h. also der bei Verbrennung entstehenden Wärmemenge und der im Muskel auftretenden Arbeit nach) geringer war als die alte Reiskost.

Im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts kam dann der auf Java stationierte holländische Arzt Eijkman auf Grund von Beobachtungen an Gefängnisinsassen zu der Erkenntnis, daß der andauernde und ausschließliche Genuß von *poliertem Reis* die Ursache der Beriberi ist. Seine Ergebnisse gaben den Anlaß zu einer Reihe weiterer Untersuchungen, aus denen schließlich klar hervorging, daß beim Polieren des Reises mit den Schalen ein Stoff verlorenging, der das Auftreten der Krankheit verhindern kann; denn, wenn man unpolierten Reis zu essen gab, wurde niemand beriberikrank. Zunächst aber galt es noch heftige Widerstände auf seiten der Ärzte zu überwinden, weil die Vorstellung, daß das Fehlen mengenmäßig unbedeutender Nahrungsbestandteile zu einer schweren Krankheit und selbst zum Tode führen sollte, in der damaligen Zeit ganz neuartig war. Es war nämlich sozusagen Mode geworden, alles auf Infektionen (Ansteckungen) zurückzuführen. — Besonders wichtig wurde eine spätere, mehr zufällige Beobachtung auf Java, nämlich die, daß die Hühner der Anstalt, die ebenfalls ausschließlich von poliertem Reis lebten, an einer der menschlichen Beriberi ähnlichen Krankheit litten. Schließlich fand man, daß die Reiskleie (oder wässrige Auszüge daraus) imstande sind, die ausgebrochene Krankheit innerhalb kurzer Zeit auszuheilen. Damit war zum ersten Male erkannt, daß solche auf bestimmte einseitige Ernährung zurückgehenden Erkrankungen nicht auf den Menschen beschränkt sind, sondern sich sogar künstlich an Tieren erzeugen lassen. Diese Tatsache ist nicht hoch genug einzuschätzen; denn ohne Tierversuche wäre die Erforschung dieser Krankheiten nur sehr langsam vor sich gegangen.

Es ist als ein glücklicher Umstand zu bezeichnen, daß man zu jener Zeit auf seiten der Ernährungsphysiologen auf Tat-

sachen gestoßen war, die mit den von ärztlicher Seite gemachten Beobachtungen manches gemeinsam hatten.

Bis dahin hatte unumschränkt die Regel gegolten, daß zur vollständigen Entwicklung und Erhaltung des tierischen Organismus außer *Wasser* nur 4 weitere Nährstoffe nötig seien: *Eiweiß, Fett, Kohlehydrate und Salze*. (Eiweiß nimmt der Mensch auf im Fleisch, in der Milch, in den Eiern und zu einem beträchtlichen Teil auch in den verschiedensten Gemüsen. Die Fette sind bekanntermaßen ebenfalls sowohl pflanzlichen als tierischen Ursprungs. Als Kohlehydrate bezeichnet man die Zucker und die zuckerähnliche Stärke im Getreide und den Kartoffeln. Die mineralischen Salze, die wir unter anderem zum Aufbau der Knochen und Zähne benötigen, finden sich in fast allen Nahrungsmitteln in mehr oder minder großer Menge. Wir brauchen sie in reichhaltiger Auswahl, nehmen in größerem Ausmaß aber nur Kalk, phosphorsaure Salze und Kochsalz auf.) Diese 4 Grundtypen von Nährstoffen sollten nach der damaligen Ansicht genügen, den tierischen Organismus aufzubauen und zu erhalten. Dabei war bereits bekannt, daß sich Fette und Kohlehydrate gegenseitig ersetzen können, daß Eiweiß aber unbedingt nötig ist.

Versuche, das genannte Ernährungsschema zu beweisen, stießen indessen auf Schwierigkeiten. Schon im Jahre 1881 wurde in Basel gefunden, daß Mäuse, die ausschließlich mit Kasein (dem Eiweiß der Milch), mit Fett und Rohrzucker ernährt wurden, nicht am Leben zu erhalten waren, daß dies aber gelang, wenn man der genannten Kost noch Milchpulver zufügte. Es wurde der richtige Schluß gezogen, „daß in der Milch außer Kasein, Fett, Milchzucker und Salzen noch andere Stoffe vorhanden sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich sind“. Aber erst nach 25 Jahre langer weiterer Arbeit wurde die Bedeutung dieser Beobachtung für menschliche Krankheiten richtig erkannt. Im Jahre 1906 betonte der englische Physiologe Hopkins zum erstenmal ausdrücklich, daß zwischen den noch unbekanntem lebenswichtigen Bestandteilen der Nahrung und vielen menschlichen Krankheiten innige Beziehungen bestehen müßten. Damit war die Brücke geschlagen zwischen den Beobachtun-

gen der Ärzte und denen der Ernährungsphysiologen. Zu etwa der gleichen Zeit hatte der Deutsche Stepp in Straßburg Versuche an Mäusen angestellt, die die Parallele zu den Beobachtungen an den beriberikranken Hühnern darstellen. Stepp fand, daß Brot und Milch — wenn man sie vorher mit Alkohol und Äther auszog (extrahierte) — als Nahrungsmittel ungenügend waren, daß sie aber ihre Vollwertigkeit wiedererlangten, wenn man die extrahierten Bestandteile nachträglich zufügte. Anschließend wurde dann von englischer Seite ebenfalls der Beweis erbracht, daß zur Ernährung außer Eiweiß, Fetten, Kohlehydraten, Salzen und Wasser noch besondere Nahrungsbestandteile notwendig sind. Mittlerweile waren auch amerikanische Forscher, die den Wert tierischer und pflanzlicher Proteine (= Eiweiße) für das Tier und den Menschen prüften, auf die Frage der Existenz solcher besonderer Nahrungsbestandteile gestoßen, und bis zu Beginn des Weltkrieges hatte sich durch die weitere Mitarbeit holländischer, norwegischer und anderer Forscher die Überzeugung durchgesetzt, daß eine Reihe von Krankheiten, die man früher als Folgen einer Infektion angesehen hatte, nur auf eine mangelhafte, einseitige Ernährungsweise zurückzuführen sind. Dabei konnten diese in der Nahrung fehlenden Bestandteile gegenüber den übrigen aufgenommenen Nährstoffen bekannter Art mengenmäßig merkwürdigerweise gar nicht ins Gewicht fallen.

Die so verursachten Krankheiten wurden allgemein „deficiency diseases“ = *Mangelkrankheiten* genannt. Die lebenswichtigen Nährstoffe, auf deren Fehlen die Krankheiten beruhen, erhielten von den einzelnen Forschern verschiedene Namen. Von ihnen hat sich allein die Bezeichnung „*Vitamine*“ durch Funk in London durchgesetzt. Sie bedeutet, daß es sich um *aminartige* (d. i. nach bestimmten chemischen Gesetzen aufgebaute stickstoffhaltige) Körper handelt, die zur Erhaltung des Lebens (= *vita*) unbedingt notwendig sind. In Anlehnung daran heißen die Mangelkrankheiten auch *Avitaminosen*. *Die Mangelkrankheiten oder Avitaminosen sind also Ernährungskrankheiten, die auf das Fehlen von Vitaminen in der Nahrung zurückzuführen sind.*

Wieviel Vitamine gibt es?

Wir haben bis jetzt stillschweigend von *den* Vitaminen gesprochen, ohne den Nachweis erbracht zu haben, daß es sich wirklich um mehrere handelt. Das soll nunmehr geschehen!

Zu Beginn der Vitaminforschung war diese Frage durchaus offen. Sie ist auch heute noch nicht abgeschlossen und die Zahl der Vitamine ist dauernd im Wachsen begriffen. Heute ist etwa ein Dutzend dieser geheimnisvollen Stoffe bekannt, denen eine ebenso große Anzahl von Mangelkrankheiten zugeordnet werden muß.

Lange Zeit fand man zwischen Beriberi- und Skorbutheilender Kost keine Unterschiede, und man glaubte vielfach an eine gemeinsame Ursache. Dann entdeckte man aber, daß Eigelb oder gedörrter Weizen zwar ein gutes Mittel gegen Beriberi sind, daß sie aber den Skorbut nicht verhüten können. Als es schließlich gelang, aus einem wässerigen Pflanzenauszug, der nachgewiesenermaßen beide Schutzstoffe enthielt, das die Beriberi verhütende Vitamin auf einfache Weise abzutrennen, ohne die Skorbutschutzwirkung zu beeinträchtigen, bestand kein Zweifel mehr, daß man es mit zwei verschiedenen Vitaminen zu tun hatte. Die weitere chemische Bearbeitung hat das nur bestätigt.

Reisschalen und deren *wässrige* Extrakte haben nicht nur „Anti“- (=Gegen-) Beriberiwirkung, sondern besitzen auch die Fähigkeit, das Wachstum junger Tiere anzuregen. Andererseits haben aber auch die in *Alkohol und Äther löslichen* Bestandteile der Milch Wachstumswirkung. Da sich das „Wachstumsvitamin“ der Reiskleie von demjenigen der Milch durch sein Verhalten gegen Wasser bzw. Äther unterschied, war es also offenkundig, daß der Wachstumsvorgang junger Organismen nicht von einem einzigen Vitamin abhängen konnte. Heute wissen wir, daß das im Milchlipp vorliegende Wachstumsvitamin noch eine ganze Reihe anderer Aufgaben hat und daß außer den beiden genannten noch eine ganze Anzahl anderer Vitamine zur Aufrechterhaltung des Wachstums und der normalen Entwicklung notwendig sind.

Seit etwa 10 Jahren weiß man, daß in vielen Nahrungsmitteln neben dem Beriberischutzstoff und den Wachstumsstoffen noch ein weiteres, sehr wichtiges Vitamin vorkommt, bei dessen Fehlen die *Pellagra* auftritt, *eine Krankheit*, die sich besonders auf *der Haut* auswirkt. Die Entwirrung solcher Gemische von Vitaminen aus ein und demselben Pflanzenmaterial gelang nur mit Hilfe ganz feiner chemischer Methoden, von denen wir später noch Ausführlicheres hören werden.

Das im Milchfett vorhandene Wachstumsvitamin wurde bald in ergiebigerer Menge aus dem Leberöl der Fische, dem Lebertran, gewonnen. Nun enthält der Lebertran aber einen Stoff, der in ausgesprochener Weise in der Lage ist, die *Englische Krankheit (Rachitis)* der Kinder zu heilen. Auch hier glaubte man lange Zeit beide physiologischen Wirkungen einem Vitamin zuschreiben zu müssen. Bis man erkannte, daß Lebertran und Butter, in gleichen Mengen verabreicht, bei jungen Ratten wohl die gleiche Gewichtszunahme bewirkten, daß man zur Heilung rachitischer Ratten aber etwa 200mal mehr Butter als Lebertran benötigte. Es wurde außerdem gefunden, daß die Wachstumswirkung bei gleichbleibendem Schutz gegen Rachitis dann abnahm, wenn die Präparate längere Zeit an der Luft gelegen hatten. Man schloß daraus, daß das Wachstumsvitamin von dem antirachitischen Vitamin verschieden sein müsse. Der endgültige Beweis wurde dadurch erbracht, daß man den Lebertran längere Zeit bei 100° mit Luft behandelte. Dabei blieb die antirachitische Wirkung sehr gut erhalten, die Wachstumswirkung aber war vollkommen verschwunden. Die nachträgliche chemische Trennung der beiden Vitamine aus Lebertran ließ denn auch nicht mehr daran zweifeln, daß beide Wirkungen verschiedenen Stoffen zugewiesen werden müssen.

Es wurde früher angedeutet, daß man die Vitamine nach ihrem Verhalten gegen Wasser, Alkohol, Äther und andere „Lösungsmittel“ unterscheiden kann. Da Äther, Chloroform, Benzin u. a. m. im Gegensatz zu Wasser eine ausgesprochene Fähigkeit zur Aufnahme von Fetten aller Art besitzen, *unterscheidet man ganz allgemein* „*wassperlösliche*“ und „*fettlös-*

liche“ Vitamine. Diese Einteilung in zwei nach ihrer Löslichkeit verschiedene Gruppen ist, wie wir auch später noch sehen werden, sehr zweckmäßig. Die Natur selbst hat uns ein Vorbild gegeben. Betrachten wir z. B. die Milch! Die Vollmilch enthält entsprechend ihrem Zweck fast alle Vitamine in genügender Menge, zunächst in guter Mischung. Bei der Rahmbildung aber setzen sich das antirachitische und das fettlösliche Wachstumsvitamin oben ab und die wasserlöslichen Wachstumsvitamine und die Schutzstoffe gegen Beriberi, Pellagra und Skorbut bleiben in der Magermilch. Hier liegt also eine natürliche chemische Trennung in fett- und in wasserlösliche Vitamine vor.

Um die einzelnen Vitamine einfach und sicher unterscheiden zu können, hat man jedem einen sehr kurzen Namen in Form eines einzigen Buchstabens gegeben, wobei man allerdings nicht verhindern konnte, daß ab und zu ein kleiner Wechsel vorgenommen werden mußte. Wir bezeichnen heute das fettlösliche Wachstumsvitamin der Milch und des Lebertrans, dem, wie schon erwähnt, noch wichtige andere Aufgaben zukommen, als Vitamin A. Das fast immer von ihm begleitete, die Englische Krankheit verhindernde, heißt Vitamin D. Ein weiteres fettlösliches Vitamin, das die Fruchtbarkeit der Säugetiere betreut, nennt man kurz Vitamin E. Das Anti-Skorbut-Vitamin führt die Bezeichnung C. Die wasserlöslichen Wachstumstoffe sowie die Schutzstoffe gegen Beriberi und Pellagra wurden vor ihrer Unterteilung einfach Vitamin B genannt. Nunmehr heißt das Anti-Beriberi-Vitamin B₁, und B₂, B₃, B₄, B₅ und B₆ sind die Bezeichnungen weiterer Bestandteile des ursprünglichen „Vitamins B“. Damit sei die Aufzählung einstweilen abgeschlossen. (Vergleiche die Aufzählung am Schluß!)

Wesen und Wirkungsweise der Vitamine.

Die Vitamine sind *keine Lebewesen*. Sie sind also scharf zu unterscheiden von den Erregern der Infektionskrankheiten, den Bazillen oder Bakterien und den ihnen nahestehenden sogenannten Virusarten. Zum Wesen der „lebenden Welt“ gehört unter anderem die Fähigkeit zur selbständigen Fort-

pflanzung auf einem geeigneten Nährboden. (Aus einem einzigen Bazillus können sich z. B. Tausende und aber Tausende Vertreter der gleichen Art entwickeln.) Die Vitamine sind dazu nicht imstande: sie verhalten sich in diesem und jedem anderen Punkt wie „tote Stoffe“, etwa wie Zucker oder Fett. Ihre Moleküle (das sind jene winzigen, auch unter dem Mikroskop nicht mehr sichtbaren Elementarteilchen, von denen jedes noch die gesamten Eigenschaften des Stoffes besitzt) sind etwa gleich groß wie die von Fett oder Zucker. Im Verhältnis zu den Eiweißmolekülen sind die Vitamine sehr klein: das Gewicht eines Moleküls Eiweiß ist etwa 500- bis 1000mal größer als das eines Vitaminmoleküls. Bedenkt man, daß jedes Lebewesen, auch das kleinste, aus mindestens einer Zelle besteht und jede Zelle wiederum aus vielen Molekülen Eiweiß (ohne die anderen Zellinhaltsstoffe zu rechnen), so erkennt man den riesigen Unterschied, der auch in der Größe zwischen Lebewesen und Vitamin besteht.

In chemischer Hinsicht sind die Vitamine recht verschiedene Körper. Dies ließ sich schon auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Wasser und Äther erwarten, da diese physikalische Eigenschaft ganz allgemein der Ausdruck des chemischen Baues ist.

Die Vitamine entfalten ihre Wirksamkeit als Schutz- und Heilstoffe in überraschend geringer Menge, in so geringer, daß sie, im Gegensatz zu den übrigen Nährstoffen, weder zur Wärmeerzeugung noch zum Neuaufbau von Zellen in Frage kommen können. Ihre Wirkungsweise ist also anderer Art.

Die notwendigen Mindestmengen sind nicht absolut konstant. Ebenso wie der Bedarf an Eiweiß, Fetten und Kohlehydraten je nach Tierart, Individuum, Alter, Lebensweise, Tätigkeit, Geschlecht usw. verschieden ist, ergeben sich auch für die Vitamine große Unterschiede in den Mindestmengen. Die Gesamtheit der stofflichen Umsetzungen entscheidet in jedem einzelnen Fall darüber. Ganz allgemein gilt die Regel, daß der junge, im Wachsen begriffene Organismus einen höheren Vitaminbedarf hat als der ausgewachsene, genau so, wie auch sein chemischer Umsatz verhältnismäßig höher ist, da andauernd viele neue Zellen gebildet werden müssen, wäh-

rend beim Erwachsenen nur eine gewisse Erhaltung des Bestehenden notwendig ist.

Zur Ergänzung der Vorstellung über die Vitamine muß noch hinzugefügt werden, daß es Stoffe in der Nahrung gibt, die an sich keine Vitamine sind, die es aber im Körper werden können. So können wir z. B. das Vitamin A statt aus der Milch oder aus Lebertran in gleich guter Weise aus den Karotten beziehen; denn der rote Karottenfarbstoff „Karotin“ wird im Körper in das Vitamin A umgewandelt. Weiterhin wird das antirachitische Vitamin D nur in seltenen Fällen fertig aufgenommen, sondern meist in Form eines an sich unwirksamen Stoffes, der ebenfalls erst im Körper in das Vitamin übergeht. Man nennt diese Art von Stoffen, weil sie teils als Vorstufe, teils auch als eine Art Ersatz vorliegen, *Pro-Vitamine*.

Wenn wir uns die Begriffsbestimmung der Vitamine in knapper Form vor Augen halten wollen, dann geschieht dies am besten mit den Worten Stepps: „Vitamine sind organische Verbindungen, die in kleinsten Mengen andauernd dem Organismus zugeführt werden müssen, um die Erhaltung oder Vermehrung der Zellsubstanz zu ermöglichen und die normale Funktion der Organe zu gewährleisten. Nur dann sind derartige Stoffe als Vitamine zu bezeichnen, wenn sie unter geeigneten Bedingungen bereits in einer Menge wirksam sind, deren Kleinheit ihre Verwendung zur Kalorienlieferung sowie als direktes Baumaterial der Zellsubstanz ausschließt und wenn die Zelle selbst zu ihrer Totalsynthese¹ von sich aus nicht befähigt ist; hierfür ist es gleichgültig, ob diese völlig fertig mit der Nahrung zugeführt werden müssen oder ob sie in Form unwirksamer Vorstufen in die Zelle eintreten und erst hier in das Vitamin übergeführt werden (Karotin), oder endlich, ob ihre Bildung in der Zelle zwar möglich, aber von exogenen Momenten² chemischer oder physikalischer Art (Zufuhr von kleinsten Bausteinen, von katalytisch wirksamen Substanzen³, von strahlender Energie) abhängig ist (Vitamine B₂ und D).“

¹ = Aufbau aus einfachen Stoffen. ² = äußeren Einflüssen. ³ Siehe später unter Katalyse.

Zur Beleuchtung der engeren *Tätigkeit der Vitamine im Organismus* ist es notwendig, etwas weiter auszuholen und auch die lebenswichtigen *Fermente* (= *Enzyme*) mit einzubeziehen. Die Arbeit der Fermente ist recht vielfältig, sowohl was den Ort, als auch, was die Art und Weise ihrer Tätigkeit anbelangt. Bildlich gesprochen sind sie die Werkzeuge zum Zerlegen und Verbrennen sowie zum Wiederaufbau und Speichern der Nahrungsstoffe. Sie stürzen sich schon im Munde auf die Nahrung und scheiden (besonders im Magen und Darm) das Brauchbare vom Unbrauchbaren. Eiweiß, Fett und Stärke werden zunächst in kleine Bruchstücke zerlegt. Diese werden vom Körper durch die Magen- und Darmwand aufgenommen, weitertransportiert und kommen so schließlich in die Gewebe. Auch dort unterliegen sie wieder dem Fermentgeschehen. Ein Teil der Kohlehydrate und Fette wird zur Deckung des augenblicklichen Wärme- und Energiebedarfes zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, ein anderer Teil wieder wird im Körper gespeichert. Eiweiß wird hauptsächlich zum Neuaufbau von Zellen verwendet. Selbst die Salze unterliegen der Kontrolle und Tätigkeit der Fermente: aus Kalk, Phosphorsäure und anderen werden zum Beispiel die Knochen und Zähne aufgebaut bzw. erhalten.

Die Hormone sind wie die Vitamine chemisch verhältnismäßig einfache Körper. Im Gegensatz dazu ist die chemische Natur der Fermente oder Enzyme noch weitaus unklarer. Vorläufig kennen wir sie nur in Verbindung mit Eiweiß, weil sie nur mit diesem zusammen ihre Wirksamkeit entfalten. Spaltet man das Eiweißmolekül ab, so sind sie unwirksam. Diese Zerstörung geschieht leicht durch Erhitzen oder durch chemische Mittel. Wahrscheinlich ist es so, daß zur Entfaltung der Fermentwirkung zwischen dem eigentlich wirksamen Stoff mit kleinem Molekül („Wirkungsgruppe“) und einem „Träger“ aus einem großen Eiweißmolekül eine günstige Vereinigung stattfinden muß (Willstätter). Wissen wir so über den Bau der Enzyme nur wenig, so kennen wir ihre Wirkungen um so genauer. Jedenfalls kennen wir sie besser als die der Vitamine und Hormone. Und das rührt davon her, daß wir die Tätigkeit der Fermente jederzeit *in vitro*,

also im Reagenzglas, studieren können, daß wir aber bei den Hormonen und Vitaminen nicht auf das lebende Tier verzichten dürfen.

Die Vitamine und Hormone sind mit dem Aufgabenbereich der Fermente aufs innigste verknüpft. Wir können sagen, daß beide die Lebensvorgänge in bestimmter Weise lenken. Dabei ist es nun nicht allgemein so, daß sie den Fermenten stets übergeordnet sind, d. h. daß sie stets nur den „Aufseher“ spielen, sondern zum Teil verrichten sie ebenso „grobe“ Arbeit wie diese. Jedenfalls wissen wir, daß einzelne Vitamine und Hormone im Körper in Enzyme übergehen. Sie sind dann nur *Fermente mit besonders wichtigen und verantwortungsvollen Aufgaben*, ohne den anderen Enzymen unbedingt übergeordnet zu sein. Bestimmte Vitamine sind schon bei der Nahrungsaufnahme aus dem Darm, der Resorption, unentbehrlich, weil sie die „Oberflächenkräfte“ in günstiger Weise verändern, d. h. die Löslichkeit, den Konzentrationsausgleich und ähnliche physikalische Eigenschaften der Nährstoffe beeinflussen.

Die Hormone haben vielfach ganz ähnliche Aufgaben wie die Vitamine, und es leuchtet ein, daß beide nicht unabhängig voneinander arbeiten. Es sind in der Tat mehrere Beispiele eines derartigen Zusammenwirkens bekannt. So gibt es nicht nur Wachstumsvitamine, sondern auch Wachstumshormone, so daß also die Zellneubildung von beiden bewirkt wird. Ferner greifen Vitamine und Hormone in die Vorgänge beim Zuckerabbau ein, und schließlich sei erwähnt, daß die normale Funktion des Genitalapparates beiderlei Geschlechts wiederum von beiden gemeinsam aufrechterhalten wird. Dabei ist der Aufgabenkreis jeweils verschieden, so daß sie sich in der Hauptsache also ergänzen.

Da die Hormone ebenfalls schon in sehr geringen Mengen wirken (vgl. die Begriffsbestimmung der Vitamine), also ebensowenig wie die Vitamine zur Energieerzeugung oder zum Neuaufbau von Zellen Verwendung finden können, und da sie auch bezüglich ihres Arbeitsfeldes mit den Vitaminen viel gemeinsam haben, drängt sich die Frage auf, welches nun *die Unterschiede zwischen Vitaminen und Hormonen*

sind. Die Antwort darauf lautet: *die Hormone sind tierischen, die Vitamine aber pflanzlichen Ursprungs*. Die Hormone werden vom eignen Körper in bestimmten, dazu geschaffenen Organen, den Drüsen, erzeugt und von dort an den Ort ihrer Tätigkeit geleitet („chemische Sendboten“), die Vitamine aber werden von der Pflanze erzeugt und vom Tier in fertiger oder fast fertiger Form aufgenommen. Allgemeiner ausgedrückt kann man auch sagen, daß bei der Vitaminwirkung im wesentlichen exogene (von außen stammende), bei der Hormonwirkung aber endogene (von innen herkommende) Momente maßgebend sind. Vom Standpunkt der Höherentwicklung der Tierwelt aus betrachtet sind die Vitamine „älter“ als die Hormone; denn sie benötigt jede lebende Zelle (also schon der niedrigste Organismus). Hormone aber bildet erst der höher entwickelte, der schon so kompliziert ist, daß er zur Aufrechterhaltung der Ordnung eine größere Anzahl von „Polizisten“ benötigt. Voraussetzung der richtigen Hormonproduktion im höher entwickelten Tier bleibt aber stets die richtige Vitaminzufuhr. Erst unter dieser Bedingung *kann* der Organismus gedeihen. Fehlen die Vitamine, dann treten Störungen in der Hormonbildung ein. Das heißt nun nicht, daß sich die Hormone einfach aus jenen bilden, sondern bedeutet vielmehr, daß den Vitaminen aktive Aufgaben bei der Tätigkeit der Drüsen zukommen, nämlich die, die Hormonproduktion anzuregen. In diesem Sinne ist die primäre Notwendigkeit der Vitaminzufuhr zu verstehen.

Es gehört zur Begriffsbestimmung der Vitamine, daß ihr Aufbau ausschließlich durch die Pflanze geschieht. Davon gibt es aber einige scheinbare und tatsächliche Ausnahmen, so daß *die Grenzen zwischen Vitaminen und Hormonen etwas verwischt* erscheinen. Ratten, Hunde und Rinder erkranken z. B. im Gegensatz zu Meerschweinchen, Affen und Menschen nicht an Skorbut. Nun findet man aber in den Organen dieser skorbutunempfindlichen Tiere, namentlich in dem Hauptspeicherorgan, der Nebenniere, beträchtliche Mengen von Vitamin C. Dies auch dann, wenn die Tiere lange Zeit C-arm ernährt wurden. Das Vitamin muß also vom Tier selbst aufgebaut worden sein, womit die Bezeichnung „Vitamin“ für

diese Tierarten allerdings hinfällig ist. — Eine weitere Tatsache muß uns in der Auffassung bestärken, daß das C-Vitamin an der Grenze Vitamin-Hormon steht, nämlich die, daß der Säugling in den ersten Lebensmonaten in der Lage ist, seinen Vitamin-C-Bedarf durch eigenen Aufbau zu decken. Vom fünften Monat an geht diese Fähigkeit langsam verloren. Dies läßt natürlich die Frage aufwerfen, ob die höher entwickelten Tiere nicht früher einmal alle die Fähigkeit besessen haben, die Vitamine selbst aufzubauen, und ob sie diese Fähigkeit nachträglich durch eine Art Gewöhnung an die Pflanze wieder verloren haben. Es könnte sein, daß die allgemeine Höherentwicklung sowohl des Individuums als auch der Art eine gewisse „Degeneration“ mit sich bringt.

Wir erkennen an dem Anti-Skorbut-Vitamin, das teils als Vitamin, teils als Hormon aufzufassen ist, daß sich die Natur nicht immer ohne Widerspruch in unsere menschlichen Schemata einzwängen läßt.

Neben solchen tatsächlichen Ausnahmen von unserer Vitamindefinition gibt es noch scheinbare. Bei Tierarten mit reicher Darmflora, z. B. beim Rind, fand man mehrfach eine gewisse Unabhängigkeit von der Zufuhr an Vitamin B₁. Bei näherem Zusehen mußte man aber erkennen, daß das nur eine Täuschung war, weil nämlich der gesamte Vitamin-B₁-Bedarf von den Darmbakterien durch Synthese bestritten werden kann.

Vitamine als „Biokatalysatoren“. Enzyme, Vitamine und Hormone haben ein gemeinsames auffälliges Kennzeichen: sie wirken in Mengen, die gegenüber der Masse der übrigen Stoffwechselprodukte verschwindend gering sind. Für bestimmte Enzyme hat man zum Beispiel ausgerechnet, daß ein Molekül in der Sekunde etwa 100 000 andere Moleküle zur Reaktion bringen kann, ohne daß es dabei selbst zerstört wird. Schätzt man die Lebensdauer eines Moleküls Ferment im Körper auch nur auf einen Tag — was aber sicher zu niedrig ist —, dann ergibt sich eine Umsetzungszahl von 1 000 000 000 ohne wesentliche „Abnützung“ des Ferments. Soweit die Vitamine und Hormone im Körper als Fermente vorliegen, gelten für sie ganz ähnliche Zahlen. Mit großer Wahrscheinlichkeit

gelten diese Überlegungen aber für alle Vitamine und Hormone, sonst könnten derart geringe Mengen nicht einen ganzen Organismus betreuen.

Die geschilderten riesigen Umsetzungen durch ganz winzige Mengen besonders ausgezeichneter Stoffe sind dem Chemiker geläufiger, als es vielleicht zunächst aussieht. Er kennt in der anorganischen und organischen Chemie eine große Anzahl von Reaktionen, bei welchen verhältnismäßig einfache Stoffe das Abermillionenfache ihres Gewichts chemisch umsetzen, ohne dabei selbst verbraucht zu werden. Unsere chemische Großindustrie ist zum Teil darauf aufgebaut (Ammoniaksynthese u. a. m.). Man nennt die hochwirksamen Stoffe *Katalysatoren*, den Vorgang selbst *Katalyse*. Enzyme und — mit der bewußten Einschränkung auch Vitamine und Hormone — sind ebenfalls solche Katalysatoren. Da sie lebenswichtige Vorgänge katalysieren, heißen sie *Bio-Katalysatoren*.

Die Parallele geht noch weiter. *Enzyme, Hormone und Vitamine sind „spezifisch“*, d. h. sie können nur ganz bestimmte Reaktionen bewirken. Es gibt zum Beispiel streng spezifische fettspaltende, zuckerabbauende und eiweißspaltende Fermente. Jedes hat seinen scharf umrissenen Aufgabenbereich, über den es nicht hinaus kann. Auch die Vitamine und Hormone können nur ganz bestimmte „spezifische“ Funktionen ausüben: das Anti-Skorbut-Vitamin C hilft nicht gegen die Englische Krankheit, und das antidiabetische (= die Zuckerkrankheit verhütende) Hormon Insulin kann nicht als Geschlechtshormon fungieren. Genau das gleiche Bild herrscht bei den stofflich einfacheren Katalysatoren des Laboratoriums oder der Fabrik (deren Spezifität wir allerdings selbst bestimmen können): je nach Zusammensetzung und Darstellungsweise katalysieren diese Stoffe ganz verschiedene Vorgänge.

Nach dem Gesagten erscheint uns die Einreihung von Hormonen, Vitaminen und vor allem von Enzymen in das Gebiet der Katalysatoren fast selbstverständlich.

Welches Schicksal erleiden die Vitamine im Körper? Die Tatsache, daß ein ausgewachsener, mit Vitaminen gesättigter Organismus nicht unbegrenzt lange ohne Vitaminzufuhr

weiterbestehen kann, sagt uns schon, daß ein gewisser „*Ver-schleiß*“ stattfinden muß. Es ist so, daß fast immer ein Teil unverändert ausgeschieden wird (z. B. im Harn), der Rest aber in dem stofflichen Geschehen der Zellen (Stoffwechsel) sein Ende findet. Das ist der Grund, weshalb die Reserven nicht auf unbegrenzte Zeit vorhalten.

Spezieller Teil.

A. Die Mangelkrankheiten oder Avitaminosen.

In einem früheren Abschnitt wurde an Hand der Geschichte der Mangelkrankheiten geschildert, wie man nach und nach zu der Prägung des Begriffes „Vitamin“ gelangte. Es wurde weiterhin gezeigt, daß dem Fehlen eines bestimmten Nahrungsbestandteiles eine bestimmte Krankheit zugeschrieben werden muß. Die jüngsten Untersuchungen haben nun ergeben, daß diese Spezifität zwar gewahrt bleibt, daß der ganze Vorgang der Entstehung der Krankheit aber doch etwas komplizierter ist, als man ursprünglich glaubte. Diese neueren Ergebnisse verdanken wir der Möglichkeit, heutzutage mit reinen Vitaminpräparaten natürlichen oder gar synthetischen Ursprungs übersichtlichere Tierversuche anstellen zu können als früher.

Wir wissen heute, daß das Fehlen eines einzigen Vitamins in der Nahrung unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen kann, je nachdem, was sonst an Nährstoffen und anderen Vitaminen aufgenommen wird bzw. fehlt. Es ist im allgemeinen so, daß durch das Ausbleiben eines Vitamins zunächst ein „spezifischer avitaminotischer Zustand“ im Organismus geschaffen wird. Auf diesem avitaminotischen Grundzustand können sich dann verschiedene Krankheitsbilder (= Symptome) entwickeln, je nach dem Einfluß der anderen Nährstoffe. Fehlen zum Beispiel weitere Vitamine, dann treten andere Ausfallserscheinungen auf. Das überrascht an sich nicht sehr. Was aber sehr verwunderlich erscheint, ist die

Tatsache, daß die anderen Vitamine auf dieser avitaminotischen Grundlage nunmehr eine „aktive“ Tätigkeit entfalten, daß sie also beispielsweise direkt „giftig“ wirken. Das gibt uns einen kleinen Einblick in das Zusammenspiel der einzelnen Vitamine; denn es geht daraus hervor, daß das gegenseitige Mengenverhältnis im Körper sehr wesentlich ist. Anscheinend beaufsichtigen sich die Vitamine gegenseitig. „Wenn einer dieser Aufseher fehlt, dann geschieht ein Unglück.“ Zu denjenigen Stoffen, die auf der spezifischen avitaminotischen Grundlage giftig oder toxisch wirken, gehören außer den Vitaminen in ausgesprochenem Maße auch andere Nahrungsbestandteile, wie uns im folgenden immer wieder begegnen wird. Die *Mangelkrankheiten erscheinen daher als eine Kombination von Vitaminmangel und zusätzlicher vergiftungsähnlicher Schädigung*. Die älteren Anschauungen über die Avitaminosen erfahren damit eine gewisse Rechtfertigung. Daß die Mangelkrankheiten sich meist zu einem sehr gleichförmigen Bild zusammengefügt haben, liegt daran, daß sowohl bei den „natürlichen“ menschlichen als auch bei den künstlich erzeugten tierischen Avitaminosen die Diäten eine gewisse Gleichförmigkeit besaßen.

Die Mangelkrankheiten haben — wie nochmals betont werden soll — *einige Eigenheiten, die sie von vielen anderen Krankheiten unterscheiden*. Zunächst sind sie, im Gegensatz zu den Masern, der Grippe, der Diphtherie und vielen anderen, keine ansteckenden („Infektions“-) Krankheiten; denn sie werden ja nicht durch Erreger (Bakterien, Virusarten) hervorgerufen. Wohl aber entwickeln sich im Verlaufe der Vitaminverarmung des Körpers öfters Infektionen und täuschen so eine falsche Ursache vor. Bei der Pellagra mußte zum Beispiel ein amerikanischer Forscher noch vor weniger als zehn Jahren der Öffentlichkeit durch Selbstversuche nachweisen, daß sie nicht ansteckend ist (weil es niemand glauben wollte). — Die Avitaminosen sind auch nicht direkt von der Mutter auf das Kind übertragbar, im Gegenteil, es sind viele Fälle bekannt, wo an Vitaminmangel erkrankte Mütter ganz gesunde Kinder zur Welt brachten. Es leuchtet indessen ein, daß solche Kinder gegen weiteren Vitaminmangel nach

der Geburt besonders empfindlich sind, weil sie keine Vitaminvorräte mitbringen. — Schließlich bedeutet die Einnahme von Vitaminen zur Heilung der Ausfallserscheinungen nicht das gleiche wie die Einnahme einer Arznei; denn diese ist ein mehr oder minder starkes körperfremdes Gift, die Vitamine sind aber zelleigene Stoffe, trotz ihrer Herkunft aus der Pflanze.

Die experimentelle Erzeugung und Heilung von Mangelkrankheiten am Tier ist die Grundlage der Vitaminforschung bis heute geblieben. Die Versuchstiere spielen hier die gleiche Rolle wie etwa in der Chemotherapie. Stets muß man den Heilversuchen am Patienten ausgedehnte und sorgfältige Versuche am Tier vorausschicken. Der tierische Organismus ist aber nicht minder kompliziert als der menschliche, so daß Tierversuche daher oft unübersichtlich und ungleichmäßig ausfallen und lange Erfahrung dazu gehört, das Richtige vom Falschen zu unterscheiden. Trotzdem bleibt der Tierversuch das wichtigste Werkzeug in der Hand des Vitaminforschers und verdient auch im Rahmen dieses Büchleins gebührende Achtung.

Sehr wichtig ist, daß man die Vorgeschichte der Tiere gut kennt oder (noch besser) daß man sie zweckentsprechend gestaltet, indem man sich eine eigene Zucht hält, aus der man sich möglichst gleichmäßiges Material herausucht. Die Tiere müssen unter günstigen Lebensbedingungen (Temperatur, Luft und Licht, Stallverhältnisse usw.) gehalten werden. Von ausschlaggebender Bedeutung ist natürlich die Ernährung. Schon die Muttertiere bekommen eine ausgesuchte Kost, in der zwar kein Vitamin und sonstiger lebenswichtiger Stoff fehlt, die aber vor allem keinen Überfluß an demjenigen Vitamin enthält, zu dessen Prüfung die Jungtiere nachher verwendet werden sollen; denn die Vitaminspeicherung ist in der Frucht oft nicht unerheblich. Die Kost der Jungtiere ist, von der gleichen Überlegung ausgehend, erst recht sorgfältig ausgesucht. Haben sich die Tiere bis zu dem entsprechenden Alter, in dem man sie in den Versuch nehmen will, normal entwickelt, dann bekommen sie die sogenannte *Mangeldiät*, in der also ein bestimmtes Vitamin fehlt, die andern aber in

genügender Menge vorhanden sind. Im allgemeinen behandelt man immer eine ganze Gruppe von Tieren in der gleichen Art und Weise (Reihen- oder Serienversuche), weil vereinzelt Tiere ausfallen können. Je größer die Zahl der Tiere, um so zuverlässiger ist also das Ergebnis.

Andere Mangelkrankheiten.

Bevor wir die Avitaminosen im einzelnen besprechen, seien noch einige andere Mangelkrankheiten gestreift; denn jene sind nicht die einzigen Ernährungsstörungen. *Unterernährung* gehört zum Beispiel auch dazu. Von den Vitaminmangelschäden unterscheidet sie sich aber dadurch, daß *die Menge der zugeführten Hauptnährstoffe Eiweiß, Fette oder Kohlehydrate ungenügend* ist. Bei der Unterernährung ist also der Energiegehalt zu gering: sie ist eine *unspezifische Mangelkrankheit*.

Spezifischere Ernährungsschäden treten auf, wenn bei genügender Zufuhr von Fett, Kohlehydraten, Vitaminen und Salzen das *Eiweiß* zwar mengenmäßig genügt, aber qualitativ (= *der Zusammensetzung nach*) *unzureichend* ist. Solche Mangelercheinungen machen sich besonders beim jungen Organismus geltend. Sie haben dazu geführt, zwischen vollwertigem (tierischem) und minderwertigem (pflanzlichem) Eiweiß zu unterscheiden. Das ist nun nicht so zu verstehen, daß alles Eiweiß pflanzlichen Ursprungs minderwertig ist, die Einteilung hat vielmehr im wesentlichen nur für das junge Tier Bedeutung. Der im Wachsen begriffene tierische Zellstaat braucht bestimmte Eiweißbausteine (Aminosäuren), die er nicht selbst aufbauen (synthetisieren) kann. Diese finden sich vorwiegend in tierischem, nicht aber in pflanzlichem Material. Der ausgewachsene Körper, dessen Stoffwechsel auf die Erhaltung eingestellt ist, leidet unter diesen Ausfallserscheinungen kaum. Nicht alle als Bausteine der Proteine bekannten Aminosäuren sind unbedingt lebenswichtig, sondern nur 8 von ihnen. Die übrigen 14 können sich ohne Schaden in der Nahrung gegenseitig vertreten. In vielen Pflanzen fehlen eben vorzugsweise Vertreter dieser 8 lebenswichtigen Aminosäuren.

Zu den unbedingt notwendigen Zellbestandteilen gehören bei Pflanze und Tier *die anorganischen Stoffe*. Sie müssen auf jeden Fall von außen aufgenommen werden. Die Pflanze braucht zum Beispiel zum Aufbau ihres Gerüsts Kieselsäure, Phosphorsäure, Kalk und andere. Magnesium dient ihr zum Aufbau des Blattfarbstoffes Chlorophyll, das die Synthese der Stärke aus Kohlensäure und Wasser vollführt. Kalisalze und andere sind für die Pflanzensäfte wichtig. Nicht zu vergessen die Ammoniaksalze, die zum Aufbau der Eiweißkörper verwendet werden. Das Tier braucht Eisen und Kupfer zur Bildung des dem Chlorophyll sehr ähnlichen Blutfarbstoffes, der als Hämoglobin den Sauerstofftransport des Blutes besorgt. Mangan ist in noch unerforschter Weise für die Fortpflanzung und Milchbildung wichtig; sein Fehlen ruft typische Mangelsymptome hervor. Das Kochsalz wiederum sorgt in Zusammenarbeit mit anderen Salzen für die Aufrechterhaltung der Struktur der Zell- und Körpersäfte.

Diese kurze (und unvollständige) Aufzählung möge genügen, um zu zeigen, daß es außer den Avitaminosen eine Reihe von Mangelkrankheiten anderer Art gibt, wenn sie auch lange nicht so verbreitet sind.

Kolpokeratose, Xerophthalmie, Hemeralopie, Wachstumsstillstand als Folge des Vitamin-A-Mangels.

Die Erscheinungen des A-Mangels sind sehr verschiedener Art, lassen sich aber alle auf eine Grundtatsache zurückführen. Es gilt hier in besonderem Maße, daß der im Wachsen begriffene Körper infolge erhöhten Vitaminbedarfes stärker unter dem Vitaminmangel leidet als der ausgewachsene.

Im Jahre 1904 wurde in Japan an Kindern eine eigenartige Augenerkrankung festgestellt, die in einer Verhärtung und Austrocknung (= Sklerose) der Bindehaut bestand. Sie konnte durch Einnahme von Lebertran geheilt werden. 1917 trat in Kopenhagen eine ähnliche Augenkrankheit auf, deren Ursache ein Mangel an Vollmilch war. Durch Zugabe von Lebertran verschwand sie prompt; außerdem wurde das mangelhafte Wachstum der Kinder wieder normal. Die eigen-

artige Augenerkrankung befällt auch Erwachsene. Sie ist (zusammen mit anderen Ausfallserscheinungen) immer dann beobachtet worden, wenn Fleisch und frisches Gemüse fehlten.

Die Krankheitssymptome an Mensch und Tier.

Der Mangel an Vitamin A macht sich — wie die Versuche an Tieren gezeigt haben — ganz allgemein in einer Schwächung der Haut bemerkbar, die in dem Austrocknen der oberen Hautzellen, des Epithels, besteht und daran zu erkennen ist, daß sichtbare Verhornungen und Geschwülbildungen auftreten.

Diese zeigen sich in ausgesprochenem Maße an der Binde- und Hornhaut des Auges und an der Vaginal-(Scheiden-) Schleimhaut der weiblichen Ratte. Die Verhornung der Scheide zeigt sich meist schon vor der Augenerkrankung. Sie wird wissenschaftlich *Kolpokeratose* genannt und ist an der Art der Schleimhautzellen erkenntlich.



Abb. 1. Xerophthalmie (Augendarre).
(Nach Bloch.)

Die Austrocknung der oberen Haut- (Epithel-) Schicht hat ein Nachlassen der Widerstandskraft gegenüber dem Eindringen von Bakterien zur Folge. Sie ist ferner verantwortlich für das Versagen der Tränendrüsen. Die *Xerophthalmie* („Augendarre“) genannte Augenerkrankung ist daher zusammengesetzter Natur. Sie besteht in der Verhärtung der Binde- und Hornhaut, in dem Versiegen der Tränendrüsen und in der Ansiedlung von Bakterien und führt schließlich zu *Er-*

blindung. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn man sie lange Zeit für eine Infektionskrankheit hielt.

Die ausgesprochene *Anfälligkeit gegenüber Infektionen* äußert sich sowohl bei harmlosen als auch bei gefährlichen Erregern. Man hat daher dem Vitamin A neben der Bezeichnung „antixerophthalmisches Vitamin“ auch den Namen „anti-infektiöses Vitamin“ gegeben. Wie man an zahlreichen Beobachtungen ersehen hat, ist zwar auch bei dem Fehlen anderer Vitamine die Anfälligkeit gegenüber Infektionen gesteigert, aber nicht in dem Maße wie bei Vitamin-A-Mangel. Zu dieser Erkenntnis haben zwei Wege geführt. Der erste war die Beobachtung A-arm ernährter Tiere bezüglich Verlauf und Ausdehnung von Infektionskrankheiten im Vergleich zu normalen Tieren. Der zweite Weg bestand darin, daß man menschliche Infektionskrankheiten durch Vitamin-A-Zulage zur Normalkost zu beeinflussen suchte. Versuche der letzteren Art an Goldarbeitern von Johannesburg in Südafrika ergaben bei Lungenentzündung eine Herabsetzung der Sterblichkeit durch Zulage von Vitamin A und D von 13% auf 8%. Ähnliche Ergebnisse liegen auch bei Sepsiserkrankungen („Blutvergiftungen“) vor.

Die *Nachtblindheit (Hemeralopie)* stellt bei Mensch und Tier ein Frühsymptom des Vitamin-A-Mangels dar. In Rußland trat sie in Verbindung mit anderen Avitaminosen vor allem während der Fastenzeit auf. In Japan beobachtete man Nachtblindheit hauptsächlich im Winter, wo es an frischen Fischen fehlte. Auch in Europa ist sie heimisch. So wurde zum Beispiel im Jahre 1921 in Wien eine ganze Reihe von Kindern davon befallen. Heilung trat — oft schon nach 12 bis 24 Stunden — ein, wenn man frische Leber oder Lebertran verabreichte.

Hemeralopie läßt sich experimentell auch bei der Ratte erzeugen, wobei ebenso wie beim Menschen zu beachten ist, daß sie dann *plötzlich ausbricht*, wenn man die Augen für kurze Zeit grellem *Licht aussetzt*. Das ist so zu erklären, daß der Sehpurpur der Augen, der eine Vitamin-A-Eiweißverbindung darstellt, infolge des A-Mangels stark geschädigt ist und nunmehr nach der Ausbleichung durch das grelle Licht

nicht mehr nachgebildet werden kann. — Interessant ist, daß Männer weitaus häufiger davon befallen werden als Frauen. — Erwähnenswert erscheint ferner die Tatsache, daß die Nachtblindheit eine sehr „alte“ Krankheit ist; denn schon *Hippokrates* hat zu ihrer Heilung eine in Honig getauchte frische Ochsenleber empfohlen!

Die Kolpokeratose (Verhornung der Scheide) ist bei der Ratte das erste Anzeichen des A-Mangels. Die *schwereren Ausfallserscheinungen am Genitalapparat* gleichen denen des (später zu besprechenden) Vitamin-E-Mangels in weitgehendem Maße. So tritt beim Männchen Verlust der Zeugungsfähigkeit, beim Weibchen Unfruchtbarkeit ein, beides in Analogie zum E-Mangel. Trotzdem sind beide Mangelerscheinungen zu unterscheiden, und zwar so, daß bei *A-Mangel schon die Befruchtung ausbleibt*, daß bei *E-Mangel* zwar Befruchtung eintritt, *die Frucht aber ganz regelmäßig vor der Geburt abstirbt*.

Der im Wachstum begriffene Körper zeigt neben all diesen (und anderen) Symptomen einen ausgesprochenen *Wachstumsstillstand* und geht bei anhaltendem A-Mangel schließlich ein. Die Entdeckung des fettlöslichen Wachstumsvitamins A war ja auf diesem Wege vor sich gegangen! Der Wachstumsstillstand tritt auch bei Kindern ein, wie die Beobachtungen in Kopenhagen (und später an vielen anderen Orten) gezeigt haben.

Nun ist zu bemerken, daß Wachstumsstillstand durchaus nichts Spezifisches für das Vitamin A darstellt; denn jedes Vitamin ist für das Wachstum mehr oder minder notwendig. Ferner sind — wie oben kurz auseinandergesetzt — verschiedene Aminosäuren ebenso wichtig wie die Vitamine. Fehlt einer dieser lebensnotwendigen Bestandteile, so bleibt das Wachstum zurück. Man kann also sagen, daß dieses kein absolut spezifischer Vorgang ist. Und trotzdem können wir den Wachstumsstillstand für ein gewisses Vitamin durchaus spezifisch gestalten: wir müssen nur dafür Sorge tragen, daß nur das eine Vitamin in der Diät fehlt. Ferner muß man sich überzeugen, daß die gewählte Kost außer der Beeinträchtigung des Wachstums die spezifischen Mangelsymptome —

also in unserem Falle Kolpokeratose und Xerophthalmie — erzeugt. Ist dies der Fall, dann darf der Wachstumsstillstand als spezifisches Symptom des A-Mangels angesehen werden. Wir werden später sehen, daß solche künstlich „spezifisch gemachten“ Wachstumsversuche auch bei anderen Vitaminen mit der gleichen Sicherheit angewandt werden können.

Künstlich erzeugte A-Mangel-Symptome der Ratte.

Als ein Beispiel dafür, wie man zur Erreichung möglichst großer Genauigkeit vorgeht, sei eine Zucht- und eine Mangel-



Abb. 2. Xerophthalmie (Augendarre) bei der Ratte (verklebte Lider).
(Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

diät für Ratten angegeben, bei welchen man die A-Mangel-Symptome erzeugen will. Die *Zuchtratten* bekommen eine Mischung aus 800 g Reisstärke, 600 g Gerste, 400 g Dextrin, 400 g Kasein, 100 g eines Hefeextraktes ganz bestimmter Art, 100 g Erdnußöl und 100 g Nährsalzen bestimmter Art. Dazu wird etwas Vitamin A und D (Lebertran) verabreicht. Mit dieser Kost ist eine normale Entwicklung der Jungen gewährleistet, ohne daß ihr Vorrat an A-Vitamin sehr groß ist. — Bei einem Gewicht von 40—50 g erhalten die Jungtiere dann die *Mangeldiät*. Diese ist noch sorgfältiger ausgesucht als die Zuchtkost. Vor allen Dingen müssen die geringen Vitamin-A-Vorräte der Nahrung vorher vollkommen zerstört werden, damit auch tatsächlicher A-Mangel eintritt.

Es geschieht dies am besten durch Erhitzen auf 120⁰ bis 150⁰ unter Luftzutritt. Eine Mangeldiät ist zum Beispiel folgende: 20 g Kasein (vorher in dünner Schicht auf 120⁰ erhitzt), 15 g Dextrin, 35 g Reisstärke (24 Stunden auf 120⁰ erhitzt), 15 g Erdnußöl (8 Stunden bei 150⁰ durchlüftet), 10 g Hefeextrakt als Quelle für wasserlösliche Vitamine, geringe Mengen eines Vitamin-D-Präparates („Vigantol“) und 5 g Salzmischung. Mit dieser Kost läßt das Wachstum bald nach, die Tiere bleiben nach einiger Zeit „gewichtskonstant“, nehmen aber dann, wenn sie kein Vitamin A bekommen, rasch ab und sterben nach 2–3 Wochen.

Rachitis, Tetanie, Osteomalazie als Folge des Vitamin-D-Mangels

Die Rachitis oder Englische Krankheit kommt in allen Erdteilen vor, am meisten aber in den gemäßigten Zonen. Sie stellt das verbreitetste Krankheitsbild des Vitamin-D-Mangels dar, wurde infolge ihrer verwickelten Natur aber erst spät als solche erkannt. Der Krankheit am stärksten ausgeliefert sind Kinder bis zu zwei Jahren, spätere Erkrankungen treten meist nur als Folge allgemeiner Lebensmittelknappheit auf. Aus ärztlichen Statistiken ist zu entnehmen, daß auch in normalen Zeiten manchmal bis zu 50% der Kinder von Rachitis befallen worden waren, ohne daß es die Eltern bemerkten. Die Hungerblockade während des Weltkrieges hat in dieser Beziehung große Verheerungen angerichtet. In Dortmund waren zum Beispiel noch im Jahre 1922 mehr als die Hälfte der untersuchten Kinder rachitisch, und von den im Jahre 1917 in Wien Geborenen wurden 90% rachitisch. Wenn auch die Sterblichkeit an sich nicht so hoch ist wie beispielsweise bei Seuchen, so sind doch die bleibenden körperlichen – und manchmal auch geistigen – Folgen schwer genug. Größer wird die Sterblichkeit allerdings dann, wenn rachitische Kinder von den unvermeidlichen Kinderseuchen, wie Masern, Keuchhusten oder Grippe befallen werden. Man hat festgestellt, daß noch in den letzten Jahren in Deutschland mehrere tausend Kinder auf diese Weise ums Leben gekommen sind.

Als Entstehungsursache der Rachitis kommt Vitamin-D-

und Lichtmangel in gleicher Weise in Betracht. Lichtmangel deshalb, weil das in der Nahrung meist in reichlicher Menge vorhandene Pro-Vitamin im Körper unter der Wirkung kurzwelliger Lichtstrahlen in das eigentliche Vitamin übergeht. Statt Sonnenlicht läßt sich dazu auch bestimmtes künstliches verwenden. Neben Licht- und Vitamin-D-Mangel ist die übrige Zusammensetzung der Nahrung ausschlaggebend. Kalzium(= Kalk-) und Phosphorsalze begünstigen den Ausbruch der Krankheit, weil sie den Bedarf des Körpers an D-Vitamin erhöhen. Aus diesem Grunde ist die Kuhmilch trotz ihres höheren D-Gehaltes dem Säugling weniger zuträglich als Frauenmilch; denn sie ist salzreicher. Brustkinder werden daher seltener rachitisch als Flaschenkinder. Frauenmilch bietet aber nur in den seltensten Fällen vollkommenen Schutz gegen die Englische Krankheit, weshalb es ratsam ist, den Kindern durchwegs Vitamin D zu verabreichen. Eiweißreiche Nahrung verzögert den Ausbruch, aber kohlehydrat- (stärke-) reiche (Mehl!) fördert die Krankheit. Die Wirkung der Zerealien Weizen, Reis, Mais usw. spielt aber so lange keine Rolle, als genügend D-Vitamin vorliegt und die sonstige Lebensweise günstig ist (viel Aufenthalt im Freien!).

Lichtmangel als Ursache der Englischen Krankheit gilt selbst für Indien, wo viele Frauen und Kinder infolge ritueller Gebräuche die Wohnungen selten verlassen. Andererseits kennt man Gegenden, wo die Bevölkerung nur wenig Vitamin und Pro-Vitamin aufnimmt, Rachitis aber fast vollkommen fehlt, weil Mütter und Kinder sich viel im Freien aufhalten. Schlechte Ernährung und ungünstige Wohnungsverhältnisse — die Kennzeichen jeder armen Industriebevölkerung — sind die besten Voraussetzungen für die Rachitis. Eine Statistik aus Dortmund bringt den Nachweis, daß die Zahl der Rachitisfälle um so größer ist, je mehr Personen in einem Zimmer leben müssen. — Es leuchtet ein, daß der Spätwinter die gefährlichste Zeit ist.

Äußerlich erkennbare Knochenveränderungen.

Die Rachitis ist eine *schwere Stoffwechselstörung* und zeigt sich äußerlich in auffälligen *Knochenveränderungen* (Defor-

mationen). Diese sind die Folge davon, daß sich infolge des gestörten (Mineral-) Stoffwechsels der Verkalkungsprozeß der Knochen nicht mehr in der normalen Weise vollziehen kann. Dabei nimmt die Knorpelzone abnormal große Ausmaße an, der Knochen wächst aber nicht weiter. Die Erscheinungsformen der Knochenschädigungen sind verschieden. Der Säugling leidet an einer ausgesprochenen Erweichung des Schädels, die zu Verbildungen der Schädelform, insbesondere des Hinterkopfes, führen kann. Manchmal ist der ganze Kopf wachsw weich: man spricht von einem *Perga-*



Abb. 3. Rachitischer Rosenkranz. (Nach Ibrahim.)

mentschädel. Eine Folge teilweiser Deformationen des vorderen Schädels ist die *unregelmäßige Stellung der Zähne* und ein (besonders in England häufiger) *hoher Gaumen*. Manchmal setzt eine Schwellung sämtlicher Knorpelknochengrenzen der Rippen ein, *rachitischer Rosenkranz* genannt.

„Rosenkränze“ kann man allerdings auch bei anderen Avitaminosen beobachten, sie lassen sich aber von rachitischen unterscheiden.

Die *Schwellungen* der Knorpelknochengrenzen sind nicht auf die Rippen beschränkt, sondern äußern sich besonders noch an den Gelenken der Gliedmaßen und sind meist ohne weiteres erkennbar. Ihnen schließen sich meist *Verkrümmungen* der Knochen an. Die *X- und O-Beine* sind z. B. die Folgen solcher Verkrümmungen, ebenso die „*Hühner-*“ oder „*Kiel-*“

brust. Die folgende Abbildung gibt den Zustand nach dem Ablauf einer Frührachitis wieder.

Der gestörte Verkalkungsprozeß der Knochen gibt sich in den Röntgenaufnahmen sehr gut wieder. Wir verstehen das am besten an Hand der beiden folgenden Röntgenbilder.

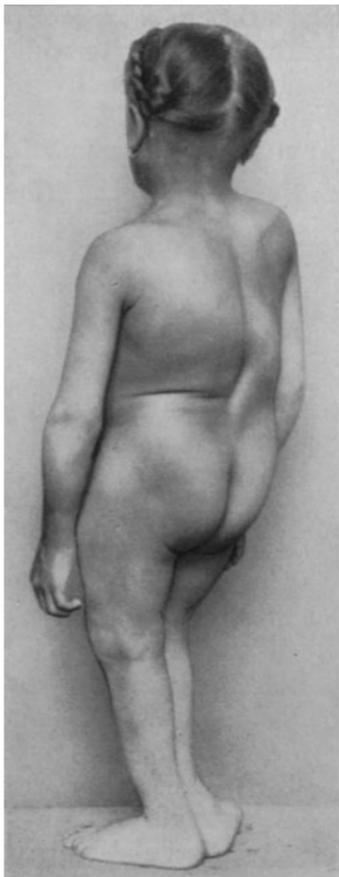


Abb. 4. Zahlreiche Knochenformationen nach abgelaufener Rachitis. (Nach v. Pfaundler.)

Beim Vergleich der Aufnahmen 5 a u. 5 b erkennt man sofort, daß die Knochenenden bei der Rachitis verwaschen, zum Teil auch ausgefranst sind. Unter dem Einfluß des D-Vitamins setzt die Verkalkung sehr rasch ein, wobei die Knochenenden zuerst erfaßt werden und nach der Heilung wieder sehr scharfe Ränder zeigen. Außerdem ist der normale Knochen infolge des höheren Mineralgehaltes im Bilde dunkler als der rachitische.

Chemische Anzeichen der Erkrankung.

Das Überwiegen des Knorpels gegenüber der Knochensubstanz in den rachitischen Knochen ergibt sich aus der chemischen Analyse. Normaler Knochen enthält ungefähr 30%, rachitischer aber bis zu 70% Knorpel. Die

Bestimmung der Kalk- und der Phosphorsalze zeigt demgemäß eine sehr starke Abnahme gegen die Norm.

Auch im Blut sind ganz eindeutige Veränderungen erkennbar. Während das Verhältnis von Kalzium (= Ca) zu Phos-

phor (= P) normalerweise 1 : 1 ist, also annähernd soviel Ca wie P vorliegt, verschiebt es sich bei der Rachitis auf 1 : 0,25 bis 1 : 0,2. Das heißt, während der Ca-Gehalt ungefähr gleich-

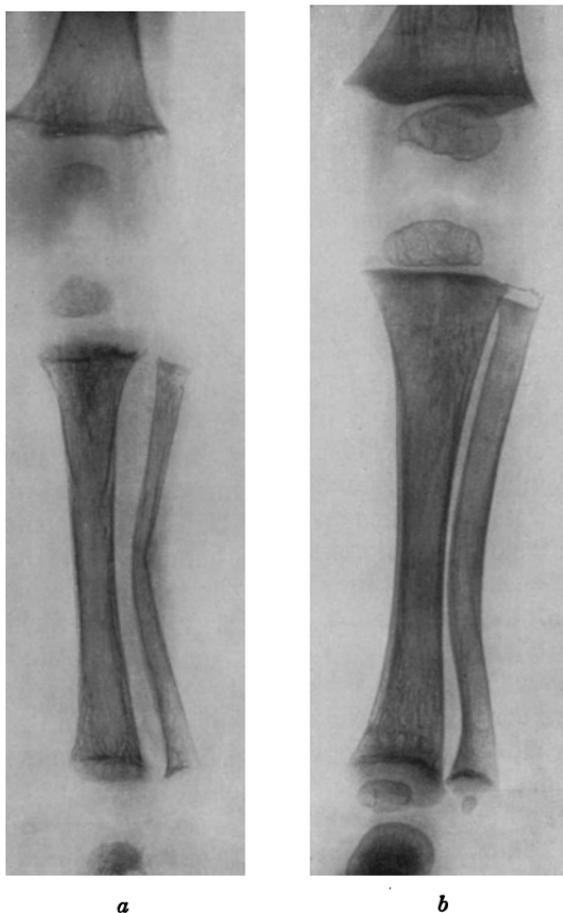


Abb. 5. a) Schwere Rachitis. b) Nach 11 wöchentlicher Behandlung mit Lebertran. (Nach Wimberger.)

bleibt, sinkt der Phosphor auf $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ der Norm. Die *Verarmung an Phosphaten* ist bei der Rachitis also ganz ausgesprochen. Sie bildet das *Gegenstück* zu der *verhältnismäßig starken Kalziumverarmung* bei der anderen Form des Vita-

min-D-Mangels, nämlich der *Tetanie*. Die chemische Analyse des Blutes ist also ein wertvolles Hilfsmittel zur Erkennung des Vitamin-D-Mangels und zur frühzeitigen Unterscheidung der Rachitis von der Tetanie.

Wenn der Körper so stark an Mineralstoffen verarmt, dann müssen diese in erhöhtem Maße ausgeschieden werden, da sie in der Nahrung ja stets vorhanden sind. Das ist in der Tat der Fall, es wird aber noch darüber gestritten, ob es sich um eine verminderte Resorption (= Aufnahme aus dem Darm) oder um eine gesteigerte Ausscheidung nach erfolgter Aufnahme handelt.

Zahnerkrankung.

Die *Entwicklung der Zähne* unterliegt im allgemeinen der gleichen Gesetzmäßigkeit wie die der Knochen. Mangel an D-Vitamin erzeugt auch hier schwere Schäden, die sich sowohl in einem Zurückbleiben des Zahnens als auch in der Beschaffenheit der Zähne äußern. Auch hier wirken die Kohlehydrate und Phosphate der Nahrung zusätzlich schädlich, weil sie den Vitaminbedarf heraufsetzen. Das makro- und mikroskopische Bild der Zähne rachitischer Kinder ist grundsätzlich dasselbe wie das künstlich rachitisch gemachter Tiere. Die wesentlichen Kennzeichen sind *mangelhafte Verkalkung* und *schlechte Ausbildung* des Zahnbeines, besonders der Kauflächen. Kinder, die vorwiegend mit Magermilch ernährt wurden, hatten (nach Feststellungen in England) bedeutend schlechtere Zähne als normal mit Vollmilch ernährte.

Gute Zähne setzen dem Eindringen von Fäulnisbakterien höheren Widerstand entgegen als schlechte. Somit gesellt sich zu der an sich schlechteren Beschaffenheit der Zähne vitamin-D-arm ernährter Kinder noch eine höhere Anfälligkeit gegenüber Zahninfektionen. Wenn wir weiter bedenken, welche allgemeinen Infektionen des Magendarmkanals aus der Zahnfäulnis mit der Zeit entstehen können, dann ist die Bedeutung des Vitamins D in dieser Hinsicht wohl klar geworden.

Tetanie.

Neben der Rachitis als Haupterscheinungsform des D-Mangels gibt es bei Kindern eine andere, seltenere Form, die *Tetanie* (d. i. die Neigung zu Krampfanfällen). Ihre Zugehörigkeit zu den D-Mangelerscheinungen ergibt sich unter anderem aus ihrer Heilbarkeit durch das Vitamin D und durch Licht. Knochendeformationen treten nicht auf. Das chemische Blutbild unterscheidet sich von dem der Rachitis vor allem darin, daß *der Kalziumgehalt regelmäßig herab-*



Abb. 6. „Geburtshelferhand“. (Nach Moro.)

gesetzt ist, während er bei der Rachitis bei stark vermindertem Phosphor annähernd normal bleibt.

Die sogenannte *latente (versteckte) Form* der Tetanie zeigt nur die *Bereitschaft zu Krampfanfällen*. Das heißt, der Körper befindet sich in einem derartigen krankhaften Zustand, daß Berührungen oder geringe elektrische Reize Krämpfe auslösen. Diese äußern sich bei gewissen Reizen in ganz bestimmter Form. Z. B. wird bei Umschnürung des Oberarmes unter anderem eine typisch verkrampfte Haltung der Hände und Finger erreicht („Geburtshelferhand“).

Die *manifeste Tetanie* äußert sich in gleichartigen Anfällen, jedoch ohne äußeren Anlaß ganz von selbst. Hier sind be-

sonders die Krämpfe der Atmungsorgane gefährlich. Beim Stimmrizzenkrampf verengt sich der Kehlkopfeingang krampfhaft und erschwert die Atmung bis zur Erstickungsgefahr. In schweren Fällen wird der Kehlkopf ganz geschlossen, der Atem stockt vollkommen, der ganze Körper liegt leichenblaß im Krampfzustand. Die Lösung des Zustandes erfolgt meist von selbst. Nicht selten aber tritt Erstickung ein. — Neben diesen nur vorübergehend auftretenden Krämpfen gibt es auch Dauerzustände (Dauerspasmus). Hier sind krampfartige Haltung der Hände und Füße besonders auffällig. Die Geburtshelferhand ist auch hier typisch. — Die Sterblichkeit ist bei den Knaben weitaus größer als bei den Mädchen.

Rachitis und Tetanie lehren mit großer Anschaulichkeit, wie auf der Grundlage des spezifischen Vitaminmangels je nach den individuellen Einflüssen und je nach der sonstigen Ernährungs- und Lebensweise zwei ganz verschiedene Krankheitsbilder auftreten können.

Osteomalazie.

Lebt der Erwachsene unter rachitogenen (d. i. Rachitis erzeugenden) Bedingungen, dann kommt es zu einer anderen Form der Mangelkrankheit, zur *Osteomalazie*, auch *Knochen-erweichung* genannt. Hier zeigt sich die Störung des Mineralstoffwechsels in der Weise, daß Kalk und Phosphate aus dem voll ausgebildeten Knochen wieder herausgeholt und ausgeschieden werden: es tritt Knochenerweichung ein. Der Beginn äußert sich in starken Schmerzen beim Gehen und Bücken und hat mit Rheumatismus eine gewisse Ähnlichkeit. Später wird der Gang schleppend, wobei die Knie- und Hüftgelenke besonders stark schmerzen. Schwellungen an der Knorpelknochengrenze, wie bei der Rachitis, findet man nicht. Dagegen wird das Becken oft so deformiert, daß bei den Frauen schwere Geburtshindernisse entstehen, zumal Osteomalazie gerade bei der Schwangerschaft infolge erhöhten Vitaminbedarfes sehr häufig ist. Der Kalkgehalt der Knochen kann so weit sinken, daß sie wachweich werden. Die Wirbelsäule knickt dann in sich zusammen. Die Frauen, und hier wieder die schwangeren, stellen das Hauptkontingent bei dieser

Krankheit. Es ist aber bemerkenswert, daß osteomalazische Mütter nur selten rachitische Kinder zur Welt bringen. Es wird also in erster Linie die wachsende Frucht mit Vitamin D versorgt. Wir müssen in diesem Vorgang eine weise Einrichtung der Natur bewundern, die in erster Linie für die Nachkommenschaft Sorge trägt.

Künstlich erzeugte Rattenrachitis.

Für die *experimentelle Erzeugung der Rachitis* hat sich besonders die *Ratte* bewährt, in jüngerer Zeit auch das *Küchken*.

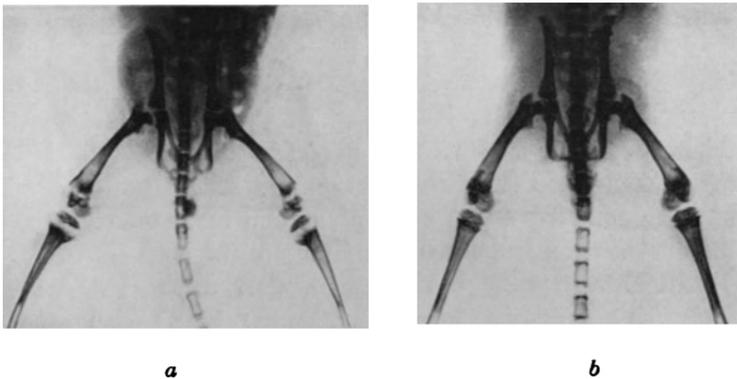


Abb. 7. Ratten-Rachitis (Röntgenaufnahme). *a*) Schwerkrank. *b*) Durch Vigantol (= Vitamin D) geheilt. (Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

Auch Mäuse, Kaninchen und Hunde hat man dazu herangezogen. — Das Krankheitsbild an der Ratte kann durch geeignete Wahl der Mangeldiät verschieden gestaltet werden. Ein der Rachitis gleichendes Bild erhält man, wenn man eine kalziumreiche, phosphorarme Kost verabreicht, z. B. folgende: 33 g Weizengrieß, 33 g Maisgrieß, 15 g Gelatine, 15 g Weizenkleie, 3 g kohlensauren Kalk und 1 g Salzgemisch. In diesem Futter kommen auf 120 Teile Kalzium 30 Teile Phosphor. Wählt man eine phosphorreiche, kalziumarme Kost, dann erhält man ein anderes Bild, Pseudorachitis genannt.

Die Rattenrachitis stellt sich nach 3–5 Wochen ein. Sie ist an den Verdickungen der Rippen — ähnlich den Schwelungen beim Kind — deutlich erkennbar. Später stellen sich

oft Einknickungen an der Wirbelsäule ein, die die Haltung und die Bewegungen des Tieres in bestimmter Weise beeinflussen. Die chemischen Veränderungen der Knochen und des Blutes sind die gleichen wie beim Kind. Auch das Röntgenbild der Knochen ist dasselbe. Wir sehen in den beiden Röntgenbildern 7a und 7b den Unterschied zwischen normalem und krankem Skelett und außerdem die Ähnlichkeit mit den Veränderungen beim Menschen (vgl. Abb. 5a u. 5b).

Sterilität als Folge des Vitamin-E-Mangels.

Daß der Geschlechtsapparat von der Zufuhr bestimmter Nahrungsbestandteile von Vitamincharakter abhängig ist, weiß man erst seit etwa 14 Jahren. Diese (und fast alle folgenden) Entdeckungen verdanken wir ausschließlich amerikanischen Forschern. Es leuchtet ein, daß man die diesbezüglichen Versuche nur an Tieren angestellt hat. Es besteht indessen kaum ein Zweifel, daß die an den Ratten und Mäusen gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen mehr oder weniger übertragbar sind; denn die Forschungen auf dem Gebiet der Geschlechtshormone haben ergeben, daß diese Nager (wie auch das Kaninchen) im Geschlechtsapparat eine weitgehende Analogie mit dem Menschen aufweisen.

Beim Weibchen bleiben die Eierstöcke, der Genitalzyklus (d. i. das regelmäßige Eintreten der Brunst) und die Befruchtung auch bei andauerndem E-Mangel normal. Die Frucht (= der Fötus) entwickelt sich in der 1. Woche ebenfalls ganz richtig, gegen Ende der 2. Woche stirbt sie aber ab und wird im Verlauf der 3. vom Muttertier ohne jegliche weitere Folgen aufgenommen (resorbiert). *Das Absterben der zunächst ganz normal entwickelten Frucht ist das wesentliche Merkmal des E-Mangels beim Weibchen.* Durch Verabreichung des Vitamins kann man diese Schädigung ohne bleibende Folgen rückgängig machen.

Beim (Ratten-) Männchen hat man mehrere Stufen von leichten bis zu schweren Schädigungen feststellen können. Die ersten Anzeichen sind nach etwa 12 Wochen in einer mangelnden Beweglichkeit der Spermatozoen zu erkennen; nach 5 Monaten ist die Erzeugung der Spermatozoen vollkommen

eingestellt, die *Samenkanälchen der Hoden* sind verkümmert. Nach einem Jahr *fehlt* bei dem Tier *jegliche Geschlechtslust*. Rein äußerlich läßt sich eine typische Veränderung des Haarleides erkennen. Die Haare sind seidig und haben ihre Elastizität eingebüßt: man spricht von einem eunuchoiden Haarleid. Die ganz schweren Schäden des E-Mangels sind beim Männchen nicht wiedergutzumachen. Beim Weibchen wurden solche irreparablen Schäden indessen nicht festgestellt. Das Männchen scheint überhaupt von der Vitamin-E-Zufuhr stärker abhängig zu sein als das Weibchen.

Eine Vitamin-E-Mangelkost ist beispielsweise zusammengesetzt aus 24 g Kasein (in bestimmter Weise vorbehandelt), 72 g Getreidestärke und 4 g Salzmischung; dazu etwas Trockenhefe, Lebertran und Eisensalze. Viel Speck in der Kost fördert das Auftreten der E-Avitaminose.

Interessanterweise gesellen sich zu den äußeren Regulatoren des Geschlechtsapparates noch das eisenähnliche Mangan und eine Gruppe bestimmter Fettsäuren. Fehlen diese (normalerweise in genügender Menge aufgenommenen) in der Kost, so treten auch bei Anwesenheit des E-Vitamins Schädigungen der Geschlechtsfunktionen ein.

Zu diesen von außen stammenden Regulatoren kommen noch die Geschlechtshormone. Der zentrale Ausgangspunkt derselben liegt in der Hypophyse (Hirnanhang), einem kleinen Organ zwischen Groß- und Kleinhirn. Nimmt man dieses heraus, so stellen sich merkwürdigerweise ähnliche Ausfallserscheinungen wie bei E-Mangel ein. Da ferner E-Mangel durch Verfüttern der Hypophyse behoben werden kann, sehen wir hier wieder, wie innig Vitamine und Hormone verknüpft sind. Möglicherweise können sie sich zum Teil ersetzen, wie es nach dem angeführten Beispiel aussieht.

Das Vitamin E ist auch für die Insekten zum Teil unentbehrlich: die Königin der Bienen entwickelt sich aus der Larve nur dann richtig, wenn die Nahrung genügend Vitamin E enthält!

Beriberi als Folge von B₁- (und B₄-) Mangel.

Die Beriberi ist eine Jahrtausende alte Krankheit der reisessenden Bevölkerung in Ostasien, weniger in Brasilien und

an der afrikanischen Küste. In unseren Breiten steht sie an Bedeutung weit zurück. Sie tritt — wie früher dargelegt — bei ausschließlichem Genuß von geschältem Reis auf, weil mit den Reisschalen das Anti-Beriberi-Vitamin verworfen wird. Wenn statt des geschälten ungeschälter Reis verzehrt wird, besteht keine Gefahr. Es muß indessen darauf hingewiesen werden, daß nicht nur der Genuß von poliertem Reis, sondern allgemein B₁-freie Kost die Ursache der Krankheit ist. So wurden z. B. auf den Philippinen bei einer täglichen Kost aus 340 g Ochsenfleisch oder Speck oder Fleischkonserven, 560 g poliertem Reis, 225 g Mehl oder Brot und 225 g Kartoffeln oder Zwiebeln 12% Beriberikranke beobachtet. Durch Zulage von frischen Bohnen oder von ungeschältem Reis sank die Zahl der Erkrankungen auf 0,1%.

Das Krankheitsbild beim Menschen.

Die Krankheitserscheinungen sind mannigfacher Art. Neben den manifesten Formen gibt es vielfach latente, bei welchen die Krankheit erst aus irgendeinem äußeren Anlaß zum Vorschein kommt. Solche Patienten haben vorher nur leichte Beschwerden: eine gewisse Müdigkeit und Schwere in den Beinen, Unsicherheit beim Gehen und Stehen, ein nervöses Prickeln in den Beinen, außerdem Herzklopfen.

Die schweren Erscheinungen sind in zwei Formen bekannt: einer „*trocknen*“ und einer „*nassen*“. Die erstere äußert sich vornehmlich in *starkem Muskelschwund* der Gliedmaßen, vor allem der Beine, sowie in einer gewissen mehr oder minder ausgeprägten Empfindungslosigkeit (Anästhesie). Sehr häufig schrumpfen auch die Rumpfmuskeln, so daß eine Abmagerung des ganzen Körpers eintritt. In diesem Stadium ist die Beriberi noch heilbar. Sind aber schon Lähmungen eingetreten oder sind die Gelenke schon steif geworden, dann ist sie unheilbar geworden. Dann können die Kranken oft nur noch mit Krücken auf den Zehenspitzen gehen. — Die *nasse Form* ist dadurch gekennzeichnet, daß das Gewebe allgemein das Bestreben hat, Wasser zurückzuhalten. Auf Grund dieser Störung des Wasserhaushaltes

kommt es an den verschiedensten Stellen zu krankhaften Wasseransammlungen (Ödemen). Sie werden an den Beinen, den Armen, am Rumpf und im Gesicht beobachtet. Die



Abb. 8. Muskelschrumpfung bei Beriberi mit Lähmungen und Kontraktur der Füße. (Nach Bälz.)

Wasseransammlung *im Herzmuskel* führt zusammen mit Herzerweiterung meist zum Tod. Begleitet werden alle diese Erscheinungen von hohem Puls, von Atmungsstörungen und geringer Wasserausscheidung. Die Temperatur bleibt dagegen fast immer normal. — Die Sterblichkeit betrug bei der Beri-

beri manchmal bis zu 70%, sie liegt im allgemeinen aber unter 10%.

Bei der anatomischen Untersuchung findet man stets typische Zerstörungen der Muskelfaserstruktur und Schädigungen der Magen- und Darmwand. Letztere geben zu den stets auftretenden Verdauungsstörungen Anlaß (anhaltende Diarrhöe). Am ausgesprochensten sind anatomisch die Schädigungen der Nervenfasern. Sie sind möglicherweise überhaupt der Anfang der Erkrankung und verursachen die klinischen Erscheinungen erst in zweiter Linie. Besonders die Nervenfasern der Beine werden von dieser „fettigen Degeneration“, wie sie genannt wird, befallen. (Daher rühren die teilweise Gefühlslosigkeit und die Lähmungen.) Auch das Zentralnervensystem bleibt — besonders bei den Tieren — nicht verschont.

Die Beriberi ist — wie Tierversuche gezeigt haben — von einer *Störung des Kohlehydratstoffwechsels* begleitet. Der Abbau des Traubenzuckers im Körper macht anscheinend bei einer Stufe halt, wo für das Nervensystem giftige Stoffe vorliegen, die eben normalerweise weiter verbrannt werden. Vitamin B₁ behebt diese Stoffwechselstörung. Es liegt die Annahme nahe, daß kohlehydratreiche Kost deshalb fördernd auf den Krankheitsausbruch wirkt, weil dann der Bedarf an B₁ besonders hoch ist. Neben dem Zucker- und Wasserhaushalt regelt das Anti-Beriberi-Vitamin auch den Umsatz der fettähnlichen Stoffe, Lipotide genannt. Wirken Kohlehydrate bei B₁-Mangel auf den Organismus schädlich, so ist für Fett bekannt, daß es den Ausbruch der Beriberi verzögert.

Die menschliche Beriberi ist keine „reine“ B₁-Avitaminose, sondern auf das Fehlen mindestens zweier Vitamine zurückzuführen. So herrscht im allgemeinen auch Mangel an B₂ und B₄ (vgl. die Rattenberiberi). Außerdem fehlen aber auch des öfteren Vitamine anderer Art und führen so zu einem mehr oder minder verwickelten Krankheitsbild (vgl. die später erwähnte Schiffsberiberi). Man kann daher von einem „Anti-Beriberi-Vitamin“ als einer Einheit nicht sprechen, sondern muß weitere Unterteilungen vornehmen.

Geflügelpolyneuritis.

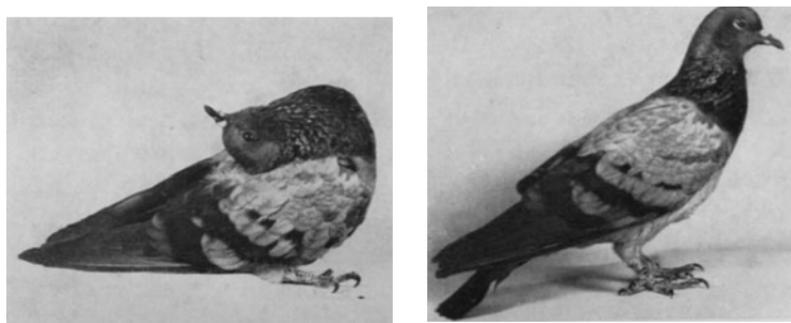
Die *Geflügelberiberi*, die als erste tierische Avitaminose bekannt geworden ist, unterscheidet sich von der menschlichen. Sind z. B. die Störungen beim Menschen vorwiegend an den außenliegenden Nerven, den peripheren, beobachtet worden, so greifen sie beim Huhn und der Taube vor allem an den zentralen Nervensträngen an. Dies führt beim Geflügel zu eigenartigen Krämpfen, die beim Menschen und bei den anderen untersuchten Säugetieren meistens fehlen. Diese zentralnervöse Krankheit der Vögel wird *Polyneuritis* genannt.

Beim Huhn entsteht das typische Krankheitsbild bei einer Nahrung aus geschältem Reis oder Weißbrot oder Maisstärke mit Zucker bereits nach 20–30 Tagen.

Noch besser studiert ist die *Polyneuritis der Tauben*. Sie ist der des Huhnes ganz ähnlich und verläuft wie diese in zwei Formen. Zunächst ist das Krankheitsbild für beide gleich: Appetitlosigkeit, Teilnahmslosigkeit, Bewegungsunlust, Durchfall, Temperatur- und Gewichtsabfall. Aus diesem Anfangsstadium können sich zwei Abarten des fortgeschrittenen Stadiums entwickeln. Die eine (paralytische) Form äußert sich in vollkommener Bewegungslosigkeit des Tieres infolge der Lähmung der Extremitäten. Die andere (spastische = zu Krämpfen neigende) Form ist besonders charakteristisch: zu Beginn treten Gehstörungen ein, begleitet von starken Ermüdungserscheinungen und von Herzklopfen. Nach einigen weiteren Tagen wird der Kopf in ganz eigenartiger Weise krampfhaft nach rückwärts gelegt. Diese Lage wird beibehalten, bis man die Tiere irgendwie berührt: dann überschlagen sie sich mehrmals nach rückwärts, nehmen aber anschließend die gleiche krampfhafte Haltung wieder ein. Bei lang anhaltendem Vitaminmangel tritt endlich starke Atemnot und rascher Verfall ein.

Vitamin B₁ wirkt diesen Krampfanfällen überraschend schnell entgegen. Schon nach einigen Stunden nimmt das Tier wieder seine normale Haltung ein. Hier liegt eine der schönsten Nachweismethoden für ein Vitamin am Tier vor, die in ihrer Schnelligkeit von keiner anderen erreicht wird (Abb. 9a/b).

Die Polyneuritis der Vögel läßt sich mit Vitamin B_1 nicht vollkommen ausheilen. Es verschwinden zwar die zentralnervösen Störungen (Krämpfe), aber es bleibt meistens bei dem Gewichtsabfall. Dieser läßt sich erst beheben, wenn man weitere Ergänzungsstoffe hinzufügt. Da B_1 die zentralnervösen Störungen ausheilt, heißt es *antineuritische Vitamin*. Die anderen Zusatzstoffe mit Wachstumswirkung, von denen man bis heute zwei kennt, hat man B_3 und B_5 genannt. *Die Polyneuritis der Vögel ist also eine Mischavitaminose, die auf das*



a

b

Abb. 9. Tauben-Polyneuritis. *a*) Im Krampf. *b*) Nach Heilung mit Vitamin B_1 . (Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

Fehlen des antineuritischen Vitamins B_1 und der Wachstumsvitamine B_3 und B_5 zurückgeht.

Die genauere Durcharbeitung der Versuchsbedingungen ergab indessen, daß man auch bei der Taube zu Krankheitsbildern kommen kann, die der menschlichen Beriberi ähnlicher sind. Man muß der Reiskost nur genügend Salze zulegen. Ein noch besseres Bild „echter“ Beriberi bekommen wir indessen bei der Ratte.

Rattenberiberi.

Füttert man junge Ratten mit einer Kost, die aus 18% Kasein, 68% Reisstärke, 8% Butterfett, 2% Lebertran, 4% Salzgemisch und geringen Mengen eines in bestimmter Weise vorbehandelten Hefeextraktes (als Antipellagra-Vitamin) be-

steht, so stellt sich nach wenigen Wochen Appetitlosigkeit, verlangsamte Atmung und langsamer Puls ein. Schließlich wird das Verdauungssystem ergriffen: der Magen produziert keine Salzsäure mehr, die Darmbewegungen hören auf. Weiterhin folgen Temperatur- und Gewichtsabfall mit rasch eintretendem Tod. Das anatomisch-histologische Bild zeigt auch bei der Ratte eine weitgehende Zerstörung der Nervenfasern, ebenso wie beim Menschen.

Beim Versuch, die Rattenberiberi mit reinem Vitamin B₁ zu heilen, machte man die Erfahrung, daß dies nicht vollkommen gelingt: es bleiben gewisse Symptome, wie Muskelschwäche, merkwürdige Bewegungen, Gewichtsabfall u. a. m. Diese Symptome verschwinden erst dann, wenn man zur Kost weitere Ergänzungsstoffe hinzufügt, die aber von denen der Vögel verschieden sind. Es handelt sich um Wachstumsfaktoren der Ratte (B₂ und B₄). Bei der Rattenberiberi liegt also ein ähnliches Bild wie bei der Geflügelpolyneuritis vor: Vitamin B₁ heilt die Hauptsymptome in beiden Fällen aus, zur vollkommenen Wiederherstellung sind aber Wachstumsfaktoren unentbehrlich.

Die menschliche Pellagra.

Die Pellagra als Krankheitseinheit kennt man seit Anfang des 18. Jahrhunderts. Sie wurde zuerst in Spanien und Norditalien beschrieben. Ihre Hauptherde hat sie außer in den genannten Gebieten noch in Nordamerika und Rumänien, weniger im übrigen Balkan, der Türkei und Afrika. Sehr stark trat sie vor 20 Jahren in den Südstaaten der USA. auf, wo die Sterblichkeit bis auf 40% stieg. Sonst ist die Krankheit weniger lebensgefährlich. Pellagra tritt auch heute noch auf: so wurden in letzter Zeit in Rumänien viele Fälle beobachtet. Die Pellagragegenden decken sich mit den Hauptanbaugebieten für Mais. Man erkannte dementsprechend auch bald den Zusammenhang mit dem einseitigen Maiskonsum. Interessanterweise war die früheste Auffassung von der Krankheit die, daß es sich um eine minderwertige Nahrung handeln müsse. Aber in dem Zeitalter der Entdeckung der Infektions-

krankheiten ließ man diese Ansicht bald fallen und glaubte an eine Infektion oder eine Vergiftung. Der Kampf der Anschauungen um das Wesen der Pellagra dauerte bis in das Zeitalter der Vitaminforschung, bis vor 10 Jahren nachgewiesen werden konnte, daß die Pellagra nicht ansteckend ist und durch einseitige Ernährung experimentell am Menschen erzeugt werden kann. — Nicht nur Mais, sondern Zerealien allgemein (Weizen, Roggen usw.) führen zur Pellagra. Als sich z. B. die Bevölkerung von Bukarest während des Weltkrieges im wesentlichen von Brot, Mais und Weizen ernähren mußte, brach die Krankheit bereits nach 3 Monaten aus. Dort, wo Fleisch, Milch, Gemüse und Obst vorhanden war, trat sie jedoch nicht auf. — Diese letztere Beobachtung gilt auch für die oberitalienischen Herde. Als Beispiel einer „natürlichen“ pellagraerzeugenden menschlichen Kost (Italien) sei folgende angeführt: 1100 g Mais, 67 g Reis und Gerste, 60 g Bohnen, 67 g Kartoffeln, 250 g Gemüse, 21 g Speck, 33 g Olivenöl, 67 g Fisch, 27 g Geflügel. — Im wesentlichen wird die arme, sehr einseitig ernährte Landbevölkerung betroffen, die Städte bilden keine eigentlichen Herde. Frauen werden stärker befallen als Männer. Kinder und Säuglinge besitzen keine besondere Anfälligkeit.

Es unterliegt heute keinem Zweifel mehr, daß die Pellagra durch das Fehlen eines bzw. mehrerer Vitamine der B-Gruppe bedingt ist. Es kommt aber hinzu, daß sie — den Tierversuchen nach zu schließen — in typischer Form nur dann entsteht, wenn zu dieser spezifischen „avitaminotischen Grundschädigung“ bestimmte toxische Einflüsse hinzukommen. Einer dieser toxischen Zusatzfaktoren ist das Vitamin B₁. Nur wenn dieses in genügender Menge in der Nahrung ist, erhalten wir bei der Ratte das charakteristische Pellagrabild. Ein weiteres toxisches Moment liegt in dem hohen Stärkegehalt der Zerealien. Schließlich kommt hinzu, daß das Eiweiß meist nicht vollwertig ist, sodaß also zu dem Vitaminmangel noch ein Mangel an besonders wichtigen Aminosäuren tritt.

Das Krankheitsbild.

Der Verlauf der Pellagra ist demgemäß sehr verschieden. Das wesentlichste Merkmal der Krankheit sind Hautschäden an den der Sonne ausgesetzten Körperteilen, also an Händen, Füßen und am Kopf. In leichten Fällen ist die Haut gerötet,



Abb. 10. Pellagra mit „pellagrösem Handschuh“.
(Nach Zeller.)

von Flecken oder Knötchen durchsetzt, in schweren aber ist sie von Blasen ganz bedeckt. Bezeichnend ist die symmetrische Anordnung dieser Hauterkrankung: es wird nie eine Hand oder ein Fuß allein befallen, sondern stets beide in „spiegelbildlicher Anordnung“. Man hat sie „pellagröser Schuh“ bzw. „pellagröser Handschuh“ genannt. Auch im Gesicht und im Nacken ist die Erkrankung symmetrisch angeordnet. Die befallene Haut wird mit der Zeit schuppig und braunschwarz. Die Fingernägel werden oft dick und brechen leicht ab.

Charakteristisch sind weiterhin die Veränderungen des gesamten Verdauungskanal: die Zunge ist tiefrot, bekommt Risse und schmerzt stark; die Mundschleimhäute sind entzündlich gerötet. Übelkeit, Erbrechen, starke Diarrhöen mit blutig-schleimigem Kot sind die Regel. Die Magenwände sind in charakteristischer Weise geschädigt. Die Darmhäute sind geschrumpft und mit Schleim bedeckt. Darmkatarrhe mit Neigung zu Geschwürbildung sind sehr häufig.

Sehr charakteristisch für die Pellagra sind weiterhin geistige Störungen als Folge einer Schädigung des Nervensystems. Man findet im Gehirn vielfach Ödeme (Wasseransammlungen) und übermäßige Durchblutung bestimmter Teile. Oft sind ganze Teile geschrumpft, hart und blutarm. Die Hirnhäute sind vielfach verdickt und trüb. Auch im Rückenmark lassen sich Schädigungen nachweisen. So ist z. B. die weiße „Mark“substanz teilweise verschwunden, in der grauen „Rinde“ aber findet man Schwellungen und Verfärbungen (Pigmentierungen). Diese und viele andere Nervensymptome sind aber rein degenerativer, *nicht* entzündlicher Art.

Die Gesamtheit dieser menschlichen Krankheitserscheinungen ist nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen, sondern das Ergebnis eines mehrfachen Vitaminmangels. Die symmetrisch auftretenden Hauterscheinungen sind dem Anti-Pellagra-Vitamin zuzuordnen. Der mit der Hauterkrankung der jungen Ratte stets einhergehende Wachstumsstillstand ist auf das Fehlen von B-Wachstumsfaktoren zurückzuführen, wie wir bald sehen werden. Schließlich ist die Anämie (Blutarmut) der Pellagra einem weiteren Vitamin zugeordnet worden.

Man hat an der Ratte der menschlichen Pellagra sehr ähnliche komplexe Krankheitsbilder erzeugen können. Wir wollen indessen hier die „reineren“ Teilavitaminosen beschreiben.

Die Pellagra-Hauterkrankung (Dermatitis) der Ratte.

Mit einer Diät aus 18% Kasein, 68% Reisstärke, 9% Butterfett und 4% Salzen, die praktisch keine Vitamine der



Abb. 11 a. Rattenpellagra. Haarausfall und Schuppenbildung an den Pfoten und im Nacken. Beginnender Haarausfall an der Schnauze.
(Kaiser Wilhelm-Institut, Heidelberg.)

B-Gruppe enthält, gelingt es kaum, Pellagra zu erzeugen: es tritt ein mehr allgemeiner Verfall ein. Das war sehr überraschend und man stand lange vor einem Rätsel. Erst als man der Diät Vitamin B₁ zulegte, konnte man mit Regelmäßigkeit die pellagrösen Hauterscheinungen erhalten. Das Vitamin B₁ fördert also in dem B-armen Körper den Ausbruch der Krankheit.

Die ersten Symptome zeigen sich bei obiger Diät und einer B₁-Zulage von 25–40 γ (Gamma = millionstel Gramm) nach etwa 7 Wochen. Sie sind erkenntlich an starker Durchblutung und Schwellung der Ohren, der Vorder- und Hinterpfoten sowie der Nasengegend, begleitet von starkem Haarausfall. Auch für die Ratte ist die symmetrische Anordnung charakteristisch. An den Pfoten tritt nach dem Haarausfall entweder eine starke trockne Abschuppung in Handschuhform oder blutige Blasenbildung an der Oberseite auf (Abb. 11a/b). Geschwürbildungen an den Mundschleimhäuten und der Zungenunterseite vervollständigen das Bild. Der Puls bleibt normal.



Abb. 11 b. Symmetrischer Haarausfall von der Schnauze zum Ohr. Schuppenbildung und Entzündung der Haut.
(Kaiser Wilhelm-Institut, Heidelberg.)

Die Hauterscheinungen, die außerdem von einem Wachstumsstillstand

begleitet sind, werden durch das Anti-Pellagra-Vitamin vollständig beseitigt. Das Wachstum wird dagegen nicht angeregt. Es wird erst wieder normal, wenn man die Rattenwachstumsfaktoren B_2 und B_4 zulegt.

Wachstumsstillstand der Ratte infolge B_2 - und B_4 -Mangel.

Wenn man der obigen Kost außer B_1 noch das Anti-Pellagra-Vitamin zufügt, dann hört das Wachstum der jungen Ratten auf, ohne daß die Dermatitis auftritt. Nach wenigen Wochen sind die Tiere „gewichtskonstant“. Fügt man nun reines Vitamin B_2 zu, so ändert sich an dem Bild nichts. Füttert man statt des reinen B_2 weniger reine B_2 -„Konzentrate“, dann setzt das Wachstum sehr rasch wieder ein. Das heißt aber nichts anderes, als daß in den Konzentraten außer dem Vitamin B_2 noch ein weiterer Wachstumsfaktor (nämlich das B_4) vorhanden ist. Es ergibt sich also, daß der Wachstumsstillstand eine Folge des Fehlens zweier Vitamine (B_2 und B_4) ist.

Die Wachstumsvitamine spielen — worauf wir nochmals kurz hinweisen wollen — auch bei der Beriberi eine ähnliche Rolle. Das komplexe Bild der Rattenberiberi wird auf das gemeinsame Fehlen von B_1 und B_4 , das der Taubenpolyneuritis auf das von B_1 , B_3 und B_5 zurückgeführt.

Wir erkennen daran, wie weit der menschliche Geist in diese verwickelten Krankheiten eingedrungen ist, und müssen die feinen Reaktionsmechanismen der Natur stets von neuem bewundern. Und doch drängt sich dabei *die Frage* auf, *ob mit irgendwelchen Ergebnissen über das Wachstum der Ratte und der Taube für die praktische Heilkunde etwas gewonnen ist*. Hier müssen wir zwar zugeben, daß wir augenblicklich die Tragweite der Erkenntnisse für den Menschen noch nicht beurteilen können, daß sie zunächst also sozusagen keinen „praktischen Wert“ haben. Aber erstens ist das nicht das einzige Endziel einer Wissenschaft, zweitens sind in dem Vitamin B_2 so innige Beziehungen zu einem Oxydationsferment gefunden

worden, die seine allgemeine biologische Bedeutung für die Zelle in so eindeutiger Weise demonstrieren, daß damit allein schon seine Erforschung gerechtfertigt erschiene.

Mit der Pellagra verwandte Avitaminosen.

Der Pellagra sehr ähnlich ist die **Sprue**. Sie ist eine tropische Mangelkrankheit mit einer Fülle von Einzelsymptomen. In der Hauptsache handelt es sich um Schädigungen des Verdauungskanales: die Zunge ist stellenweise entzündet oder mit einem grauweißen Belag behaftet („Firniszunge“), der Magen sondert zu wenig Salzsäure ab, die Därme werden dünn und sind von Gasen stark gebläht. Hartnäckiger Durchfall mit fettigem Stuhl („Butterstuhl“) ist eine regelmäßige Begleiterscheinung. Dazu gesellen sich Schädigungen des Nervensystems ähnlich wie bei der Pellagra. Ein markantes Symptom der Sprue ist weiterhin die Anämie (Blutarmut); sie scheint der gleichen Art wie die der Pellagra zu sein. Die Sprue ist keine reine einheitliche Avitaminose, sondern auf das Fehlen mehrerer Vitamine zurückzuführen (eins davon ist das Vitamin C). Ihre Zugehörigkeit zu den Vitaminmangelkrankheiten ergibt sich aus der Heilbarkeit durch frische Pflanzen- und Fleischkost.

Der die Anämie der Pellagra und der Sprue verhindernde „**antianämische Faktor**“ hat auch bei anderen Anämien Bedeutung. Zu ihnen gehört die auch in Europa nicht seltene **perniziöse Anämie** (böartige Blutarmut). Die Schutzwirkung gegenüber dieser Krankheit kommt durch zwei Faktoren zustande, einen im eigenen Körper vorhandenen und einen von außen stammenden. Die Ausfallserscheinungen können also nur durch das Zusammenwirken beider behoben werden. Ist die Funktion des inneren Faktors gestört, dann hilft die Vitaminzufuhr allein nichts, wenn man nicht auch den „inneren Faktor“ zugibt.

Eine durch Nährschaden verursachte *Hauterkrankung der Kinder*, die etwas an die Pellagra erinnert, ist die **Dermatitis seborrhoides**. Sie zeigt sich in entzündlichen Rötungen der Haut, in ausgedehnter fettiger Schuppenbildung und in Aus-

schlägen (Ekzemen), wobei der Kopf, das Gesicht, der Rumpf und die Gliedmaßen einzeln oder gleichzeitig befallen werden. Beim Auftreten dieser Dermatitis, auch *Talgfluß* genannt, machen sich oft äußere mechanische Reize, wie das Liegen auf einer Körperseite oder Reiben und Kratzen geltend.

Nicht alle Ausschläge sind indessen auf einen *Mangel* in der Nahrung zurückzuführen. Die *Ekzeme im engeren Sinne* z. B., die der Dermatitis seborrhoides manchmal zum Verwechseln ähnlich sind, haben einen anderen Ursprung. Sie sind meist so zu deuten, daß der Körper für gewisse Stoffe

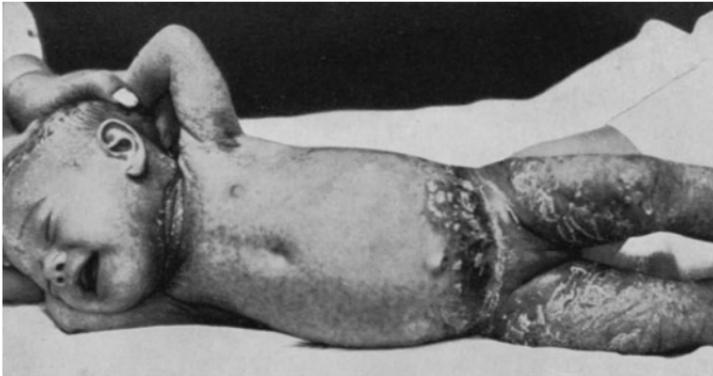


Abb. 12. Dermatitis seborrhoides. (Nach Moro.)

der Nahrung überempfindlich ist und bereits auf ganz geringe Mengen heftig reagiert (in Form von Ausschlägen). Ein typisches Beispiel dieser Art ist das *Eiklar-Ekzem*: das Kind ist auf irgendeinem Wege gegen Eiklar überempfindlich geworden (sensibilisiert), z. B. dadurch, daß die Mutter während der Schwangerschaft größere Mengen von (rohem) Eiweiß genossen hat. Es behält diese Überempfindlichkeit oft lange Zeit nach der Geburt bei. Nimmt es nun gelegentlich Eiklar zu sich, wenn auch nur in geringer Menge, dann kommt es zu solchen Hautreaktionen, die man Ekzeme nennt. Die Hautausschläge, die manchmal bei Erwachsenen nach dem Genuß von Früchten (z. B. von Erdbeeren) auftreten, gehören ebenfalls in diese Gruppe der Ekzeme im engeren Sinne.

Die Dermatitis seborrhoides ist auf den Mangel eines bestimmten Stoffes von Vitamincharakter zurückzuführen. Jedenfalls bildet dieser Mangelzustand die Grundlage der Erkrankung, auf welcher sich dann noch andere Faktoren geltend machen. Abb. 12 zeigt eine am ganzen Körper verbreitete dermatartige Dermatitis.

Beim Erwachsenen zeigt sich die übermäßige Talgabsonderung in fettigem Teint und in Schuppenbildung der behaarten Stellen. Angeblich soll auch bei der Entstehung der Glatze ein gewisser Mangel an diesem „Hautschutzvitamin“ beteiligt sein.

Dermatitis
seborrhoides
bei der Ratte.

Ein dem Talgfluß am Kind ähnliches Bild läßt sich mit einer geeigneten Diät auch an Ratten erzeugen, wobei zunächst das Fell trocken wird und anschließend Hautentzündungen, Haar- ausfall und ausgedehnte

Schuppenbildung mit gelblichen borkigen Auflagerungen auftreten. Es ist bemerkenswert, daß fettreiche Kost den Ausbruch beschleunigt. Das stimmt mit Beobachtungen in der Klinik überein, wonach Brustkinder nach längerer Stillung stärker befallen werden als Flaschenkinder, da die Frauenmilch ärmer an Schutzstoff und reicher an Fett ist als Kuhmilch. Eine Dermatitis seborrhoides an der Ratte ist in Abb. 13 dargestellt.

Der Schutzfaktor, *Vitamin H* genannt, ist wasserlöslich und kochbeständig und kommt in der Leber, der Niere, in Hefe,



Abb. 13. Seborrhoe bei der Ratte.
(Nach Moro.)

Milch und Kartoffeln vor. Die Heilung mit derartigen Präparaten beginnt schon wenige Tage nach der Fütterung. Dem Gesamteindruck der Krankheit nach zu schließen, handelt es sich um eine Störung des Eiweißstoffwechsels.

Von dem, was wir in den letzten Abschnitten gehört haben, ist manches noch umstritten. Wenn es trotzdem hier Platz findet, dann geschieht es aus dem Grund, weil nicht bloß totes Wissen, sondern lebendige Forschung — wenn auch manchmal mit Unsicherheiten behaftet — aus diesen Zeilen sprechen soll.

Skorbut als Folge des Vitamin-C-Mangels.

Die kurze Schilderung der Entdeckungsgeschichte der Vitamine hat gezeigt, daß der Skorbut zu den ältesten bekannten Mangelkrankheiten gehört. Trotz früh erkannter Gegenmaßnahmen hat er sich bis in die jüngste Zeit erhalten und tritt stets wieder auf, wenn die Versorgung mit frischem Gemüse und Obst mangelhaft ist. Im hohen Norden ist Skorbut daher ein sehr häufiger Gast. Er stellt sich auch in den Tropen bei einseitiger Ernährung ein: in der englischen Armee wurde vor 100 Jahren in Indien eine richtige „Epidemie“ beobachtet. In Holländisch-Guayana wurden vor 15 Jahren infolge Mißernte 30% der Bevölkerung skorbutkrank. Skorbut trat fast in jedem Krieg auf, sowohl bei der Armee als auch bei der Zivilbevölkerung. In Mesopotamien litten die indischen Truppen während des Weltkrieges derart unter Skorbut, daß ein eigenes Gärtnerkorps dorthin abkommandiert wurde, das für frisches Gemüse zu sorgen hatte. Noch im Jahre 1922 wurden in Wien und Berlin ausgedehnte Herde festgestellt.

Als Ursache des Skorbutts gilt der Mangel an frischem, Vitamin-C-haltigem Gemüse. Bei uns spielen als natürlicher Schutzstoff auch die Kartoffeln eine ziemliche Rolle, von denen 0,5—1 kg täglich zum Schutze eines Menschen genügen. Es ist so verständlich, daß Skorbut manchmal bei Kartoffelmissernten auftrat. Als typische, Skorbut erzeugende mensch-

liche Kost wurde folgende beobachtet: 313 g Mehl oder Zwieback, 205 g Reis, Hafergrütze, Erbsen oder Bohnen, 205 g Gefrier- oder Konservenfleisch oder Salzheringe, 50 g Speck, 28 g Zucker, 21 g Salz, 7 g Tee und etwas konservierter Limonensaft. Auf Zugabe von frischer Milch oder von Zitronensaft oder Obst konnte die Krankheit verhindert bzw. geheilt werden.

Dem Skorbut des Erwachsenen entspricht beim Kind eine ganz gleichartige Krankheit, die auch *Möller-Barlowsche Krankheit* heißt. Sie tritt vor allem dann auf, wenn das C-Vitamin der Milch durch zu langes Kochen zerstört wird. Mehlhaltige Kost beschleunigt den Ausbruch. Mehl ist in dieser Beziehung überhaupt „allgemeingefährlich“; denn es fördert neben dem Skorbut, wie schon früher erwähnt, auch die Rachitis, die Beriberi und die Pellagra (letztere besonders, wenn fast nur pflanzliches Eiweiß gereicht wird).

Das Krankheitsbild beim Erwachsenen und beim Kind.

Der skorbutkranke Erwachsene ist blaß und teilnahmslos, leidet an Muskelschwäche und oft auch an Atembeschwerden. An den Gliedmaßen treten (besonders in der Nähe der Gelenke) *Schwellungen mit ausgedehnten*, oft nur punktförmig sichtbaren *Blutungen* auf, die zu heftigen Schmerzen Veranlassung geben. Die Krankheit ist infolge dieser Schmerzhaftigkeit vielfach mit Rheumatismus verwechselt worden. Die Schleimhaut in der Umgebung der Zähne lockert sich und wird allmählich schwammig und geschwürig. Die *Zähne werden vielfach locker* und fallen aus. Bei andauerndem C-Mangel kommt es zu starkem *Muskelschwund* und zu *Herzbeschwerden*. Die Schwächung des Körpers nimmt schließlich ein solches Ausmaß ein, daß alle möglichen Infektionen um sich greifen. Herzschwäche ist meist die unmittelbare Todesursache.

Der Skorbut des Kindes zeigt im wesentlichen das gleiche Bild. Auch hier treffen wir *die starken, auf Druck empfindlichen Schwellungen in der Nähe der Gelenke*. Sie treten

beim Kind oft an der Knorpelknochengrenze der Rippen auf, wo sie sich als „*skorbutischer Rosenkranz*“ dokumentieren. Ihre Ursache ist ebenso wie beim Erwachsenen in ausgedehnten Blutungen unter der Haut zu suchen. Diese Blutungen sind auch der Anlaß zu Schwellungen der Augen-



Abb. 14. Skorbut mit Schwellung des Unterschenkels. (Nach Moro.)

lider und der Mundhöhle. Die *Zahnfleischblutungen* treten nur bei den Kindern auf, die bereits Zähne besitzen. Im übrigen leidet das Kind an Appetitlosigkeit, Blutarmut und Muskelschwäche. Die Infektionsgefahr ist bei skorbutkranken Kindern infolge der allgemeinen Schwächung besonders groß. Schon kariöse (faule) Zähne können der Anlaß zu Infektionen der Mundschleimhäute sein. Der Tod tritt durch Herzschwäche ein.

Wir bringen ein Beispiel für eine ausgesprochene Skorbutkost eines Kinderheimes aus dem Jahre 1917:

- 1. Frühstück: Kakao aus Kondensmilch, Brot,
- 2. Frühstück: Butter- oder Marmeladebrot, Keks,
- Mittagessen: Bohnen- oder Teigsuppe, Hirse- oder Grießbrei mit Fett, Zucker und Fleisch, letzteres einmal wöchentlich,
- Vesper: Kakao mit Brot,
- Abendessen: Hirse- oder Grießbrei mit Butter, Milch, Marmelade.

Das Bemerkenswerte an dieser mengenmäßig vollkommen ausreichenden Kost ist, daß es kein frisches Gemüse, keine Kartoffeln und so gut wie keine frische Milch gab.

Besonders hervorstechende Störungen des Stoffwechsels — wie etwa bei der Rachitis — hat man beim Skorbut nicht finden können. Dafür werden so gut wie alle am Stoffwechsel beteiligten Organe ziemlich gleichmäßig betroffen, wie die *allgemeine Schrumpfung der Drüsen, der Leber, der Nieren und anderer Organe* zeigt.

Der menschliche Skorbut tritt selten als reine C-Avitaminose auf, weil neben dem C-Vitamin meist auch andere Vitamine fehlen. Sehr häufig wird er von Nachtblindheit begleitet, die bekanntlich auf A-Mangel beruht. Weit mehr noch treten *Mischformen* mit Beriberi auf. Die sogenannte *Schiffsberiberi* zum Beispiel zeigt Symptome, die teils auf Skorbut, teils auf Beriberi passen. Die Beziehungen zwischen diesen beiden Avitaminosen sind überhaupt recht eng: in Afrika wurde gefunden, daß bei ganz gleicher Kost ein Teil der Neger an Skorbut, ein anderer Teil aber an Beriberi erkrankte. Dasselbe konnte man an Ratten beobachten. Ferner ist hier interessant, daß die gleiche Vitamin-C-arme Kost beim Meerschweinchen zu Skorbut, bei Hühnern aber zu Polyneuritis führen kann. Trotzdem sind die beiden Vitamine ganz verschiedene chemische Individuen! Welcher Art diese Zusammenhänge der Krankheitsbilder sind, ist aber vorläufig noch unklar. — Eine weitere Mischform von C-Avitaminose ist die Sprue.

Meerschweinchenskorbut.

Für die experimentelle Erzeugung des Skorbutus ist die Auswahl an Tieren nicht sehr groß. Am besten eignet sich nach wie vor das Meerschweinchen, bei welchem man folgende Kost anwendet: 39% Haferschrot, 30% Magermilchpulver (2 Stunden auf 120° erhitzt), 20% Kleie, 10% Butterfett und 1% Kochsalz, Heu und Wasser nach Belieben. Nach 2—3 Wochen machen sich an den Zähnen Veränderungen bemerkbar, die an den Wurzeln beginnen und langsam die gesamten Zähne erfassen. Ihr Anfang ist nur unter dem Mikroskop zu sehen. Die Schwellungen der Gliedmaßen in der Nähe der Gelenke sind so wie beim Menschen. Charakte-

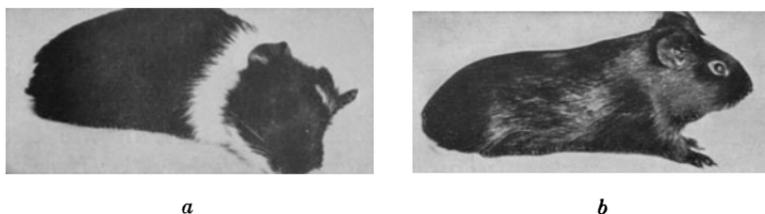


Abb. 15. Meerschweinchenskorbut. a) Skorbutkrank. b) Nach Heilung mit Cebion (= Vitamin C). (Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

ristisch ist die schräge Lage der kranken Tiere und die schiefe Haltung des Kopfes.

Die anatomische und histologische Untersuchung hat ergeben, daß im wesentlichen drei Merkmale für Skorbut charakteristisch sind. Das 1. Kennzeichen ist die ausgesprochene Neigung zu Blutungen. Diese werden dadurch verursacht, daß die Endothel- (das sind die die Innenschicht der Blutgefäße bildenden) Zellen nicht mehr in der normalen Weise miteinander verkittet sind, weil die Produktion der Kittsubstanz ausbleibt. Die Folge davon ist ein Brüchigwerden der Gefäßwände (insbesondere derjenigen der feinen Kapillargefäße) und der Austritt des Blutes bei Druck oder Stoß von außen. Diese Gewebsblutungen sind, wie erwähnt, an der Knorpelknochengrenze zu beobachten und treten bei Mensch und Tier in gleicher Weise auf.

Das 2. Merkmal sind Schädigungen der Knochen und des Knorpels. Sie gelten im wesentlichen für den in der Entwicklung begriffenen Organismus und beginnen mit einer Unordnung der Knorpelzellschicht, die allmählich so weit geht, daß der Knorpel fast vollkommen verschwindet. An seine Stelle treten zum Teil krankhafte Verknöcherungen. Die knochenbildenden Zellen degenerieren ebenfalls, so daß auch das Knochenwachstum sehr mangelhaft ist. Unter anderem verschwindet mit der Zeit auch das Knochenmark, und die Knochenwände werden dünn und brüchig. — Äußerer Druck ist in allen Fällen sehr schmerzhaft.

Die folgende schematische Skizze gibt uns ein ungefähres Bild von der Knorpelknochenveränderung beim Skorbut.

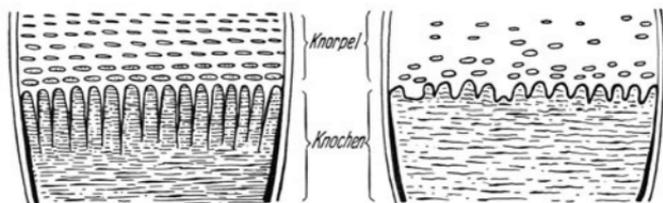


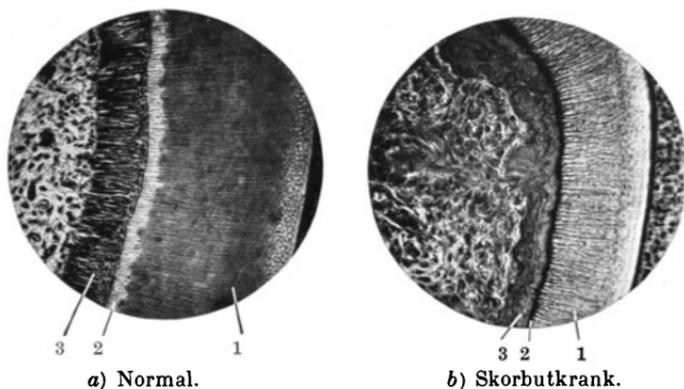
Abb. 16. Veränderungen der Knorpelknochengrenze bei Skorbut.
(Nach Med. Council Res. Report.)

Von den rachitischen unterscheiden sich diese skorbutischen Knochenveränderungen — grob gesagt — darin, daß bei jenen die Knorpelmasse infolge der gestörten Verkalkung krankhaft vermehrt ist, daß sie aber bei diesen stark abnimmt und zum Teil sogar krankhaft gesteigerter Knochenbildung Platz macht.

Als 3., ebenfalls nur für den im Wachsen begriffenen Körper charakteristisches Merkmal sind die Zahnschädigungen zu nennen. Sie werden dadurch hervorgerufen, daß die normale Bildung des Dentins (Zahnbeins) ausbleibt, statt ihrer mitunter aber krankhafte Knochenbildung eintritt. Wir ersehen dies aus den beiden Abbildungen 17a/b, die einen Schnitt durch je einen Meerschweinchen-Schneidezahn darstellen.

In jüngster Zeit wurde die unmittelbare Beteiligung des C-Vitamins an der Zahnbildung auch direkt nachgewiesen.

Es wurde mit Hilfe ganz feiner Methoden festgestellt, daß das C-Vitamin normalerweise in beträchtlicher Menge in der Nähe des zahnbildenden Gewebes eingebettet ist, daß es aber bei Skorbut fast vollkommen fehlt. *Die mangelhafte Bildung des Zahnbeines und Zahnschmelzes kann daher als Folge des Vitamin-C-Mangels an Ort und Stelle gedeutet werden.*



a) Normal.

b) Skorbutkrank.

1 = Dentin. 2 = Prädentin. 3 = Odontoblasten.

Abb. 17. Schnitt durch einen Meerschweinchen-Schneidezahn.

a) Das Dentin (Zahnbein) ist sehr breit und gleichmäßig. Das Prädentin (die Vorstufe des Dentins) bildet eine schmale, weiße Schicht. Die Odontoblasten (zahnbildenden Zellen) sind schön parallel angeordnet. b) Das Zahnbein ist mangelhaft ausgebildet. Das Prädentin ist (infolge Verkalkung) dunkel. Die Odontoblasten sind unregelmäßig und nur spärlich ausgebildet.

(Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

Hämorrhagien (Gewebsblutungen) anderen als skorbutischen Ursprungs.

Wir haben soeben beim Skorbut die starke Neigung zu Blutungen kennengelernt. Ähnliches wird beim Kücken beobachtet, wenn gewisse fettlösliche Nahrungsbestandteile fehlen. Die Blutungen finden sich unter der Haut und in den Muskeln („subkutan“ bzw. „intramuskulär“) und sind besonders auf der Brust, an den Schenkeln und an den Flügeln häufig. Sie entstehen leicht durch Druck oder Stoß. Der Vormagen der Tiere ist außerdem stark verhornt. Ferner zeigt sich eine allgemeine Blutarmut. Die Blutgerinnung ist gegenüber der normaler Kücken stark verzögert. *Der Schutzstoff,*

das antihämorrhagische Vitamin K, ist vom Vitamin C verschieden; denn weder Zitronensaft noch reines Vitamin C können die Krankheitserscheinungen beheben.

Hat man schon bei den skorbutischen Blutungen an Beziehungen zur sogenannten Bluterkrankheit (Hämophilie) gedacht, so liegt dies bei der hämorrhagischen Erkrankung noch viel näher. Dazu führt vor allem die in beiden Fällen herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Wir haben auf diese hier auftauchenden Fragen jedoch noch keine Antwort.

Weitere avitaminotische Ernährungsschäden.

Die gesamten geschilderten Avitaminosen sind als Ernährungsschäden gekennzeichnet, wobei keinesfalls eine Unterernährung im üblichen Sinne vorliegt. Es handelt sich vielmehr um eine gewisse Einseitigkeit in der Ernährungsweise bei vollkommen ausreichendem Energiegehalt. Es gibt nun eine weitere Gruppe von Ernährungsschäden, die besonders bei Kindern sehr häufig sind, deren Wesen im einzelnen aber noch nicht aufgeklärt ist, nämlich die *Anämien*.

Blutarmut ist eine nicht seltene Begleiterscheinung der beschriebenen Avitaminosen. Gerade beim Skorbut ist sie häufig. Sie steht aber in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dem C-Mangel oder mit dem Fehlen anderer Vitamine bekannter Art, sondern äußert sich sehr oft als selbständige Krankheit. Die ungenügende Bildung der Blutzellen, vornehmlich der roten, führt zu einer allgemeinen Schwächung des Körpers, die wiederum die Ursache für eine Reihe anderer Krankheiten sein kann. Auf diese Weise sieht das Gesamtbild der Krankheit meist sehr kompliziert aus.

Die wichtigsten Anämien dieser Art sind die *Milch- und Mehl-Nährschäden*. Sie treten bei einseitiger Ernährung und Überfütterung mit Milch und Mehl auf, wobei Brustkinder seltener befallen werden als Flaschenkinder. (Es ist eben so, daß die einzelnen Tierarten, wenn auch ähnlichen, so doch verschiedenen Stoffwechsel haben. Die Milch der einen Tierart ist daher für eine andere immer nur ein Ersatz, der je nach dem Fall mehr oder minder gut, nie aber vollwertig sein wird.)

Ausschließliche Ernährung mit Ziegenmilch ist besonders gefährlich. *Ziegenmilch-Anämien* sind auch in jüngerer Zeit häufig aufgetreten. In der Heidelberger Kinderklinik ist z. B. die Zahl der tödlich verlaufenen Fälle in den Jahren von 1920 bis 1925 auf das Achtfache gestiegen.

Wir haben diese leichteren Anämien von der früher gestreiften perniziösen Anämie geschieden, weil ihre Ursachen sicher verschieden sind. Wir kennen aber noch für keine die wahren Gründe. Es steht jedoch fest, daß die Mehl- und

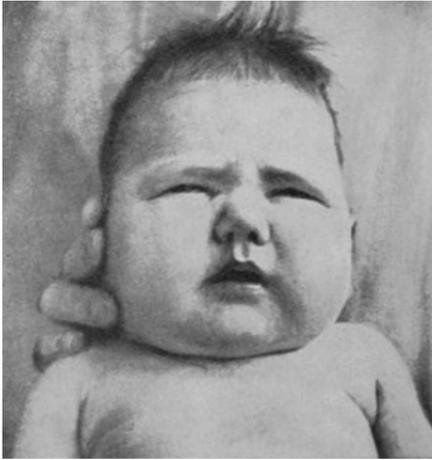


Abb. 18. Mehlährschaden. (Nach Bloch.)

Milch-Nährschäden, wenn sie noch nicht zu weit um sich gegriffen haben, durch die Zugabe von frischem Gemüse und von Fleisch geheilt werden können. Damit müssen sie zu den spezifischen Mangelkrankheiten gerechnet werden.

**Versteckte (latente)
Vitaminmangel-
krankheiten.**

Schwer oder auch gar nicht erkennbar sind die nur auf *eine gewisse Unterdosierung* zurückgehenden avitaminotischen Zustände. Man darf fast sagen, daß sie mehr Schaden anrichten als die manifesten Avitaminosen. Auch der Arzt kann oft nicht feststellen, um was es sich handelt, und erst die Behandlung mit Vitaminen zeigt, daß eine gewisse Verarmung vorlag.

Die zahlreichen *latenten Avitaminosen* aufzuzählen wäre zu schwierig und weitschweifig. Hingewiesen sei nur nochmals auf die *allgemeine Anfälligkeit gegenüber anderen Krankheiten*, besonders gegenüber Infektionen. Dabei ist es vielfach so, daß sich ein ganzer Kreislauf von Vorgängen herausbildet: Zunächst herrscht ein gewisser Vitaminmangel; an-

schließlich erfolgt eine Infektion; diese erfordert nun infolge der gesteigerten Stoffwechselprozesse größere Vitaminmengen und verschlimmert damit den Vitaminmangel noch weiter.

Man hat ferner gefunden, daß bei Vitaminarmut die *Sterblichkeit* auf das Dreifache *steigen* kann, ohne daß ausgesprochene Mangelkrankheiten ausbrechen müssen. Oft sind auch *Verdauungsstörungen* die Folge einer gewissen Vitaminarmut (Diarrhöen und Konstipationen infolge mangelhafter Sekretion der Verdauungssäfte). Bekannt ist ferner die *Schrumpfung der Lymphdrüsen*. Weiterhin ist die *Hormonbildung* vielfach *mangelhaft* und kann zu anderen Krankheiten Veranlassung sein. *Mangelhafte Ausbildung und Erhaltung der Zähne* als Folge von Vitaminarmut ist nach dem früher Gesagten fast eine Selbstverständlichkeit. Die *Frühjahrmüdigkeit* ist eine ebenso bekannte wie umstrittene Erscheinung. Es leuchtet indessen ein, daß die im Verlaufe des Winters sicher stattfindende Verarmung an Vitaminen, besonders an C, zusammen mit anderen Faktoren zu einem allgemeinen „Erschöpfungszustand“ führt, der sich in ausgesprochener Müdigkeit äußert.

Mit diesen wenigen Andeutungen wollen wir indessen dieses Gebiet der fragwürdigen und versteckten Avitaminosen verlassen.

B. Die Vitamine als Stoffe.

Wie der Ernährungsphysiologe und der Chemiker die Vitamine sehen.

Die Zeit unmittelbar nach der Erkennung der Mangelkrankheiten war im wesentlichen mit der näheren Erforschung ihrer Eigenart ausgefüllt. Als Ergebnis dieser (im großen ganzen abgeschlossenen) Entwicklung haben wir im vorangehenden Abschnitt eine Reihe von „Ausfallserscheinungen“ kennengelernt, die einer Vielzahl von Vitaminen zuzuordnen ist. An diese erste Epoche schloß sich — jedoch ohne allzu scharfe zeitliche Trennung — eine Arbeitsrichtung an, die sich *die Erforschung der stofflichen Natur der Vitamine* zum Ziel

gesetzt hat. Hier kommt also der Chemiker zum Wort. Und man kann sagen, daß er in der Gegenwart wahre Triumphe feiert; denn ihm verdanken wir die Möglichkeit, tiefer in das Wesen und die Wirkungsweise der Vitamine einzudringen, weil er den Arzt in die Lage versetzt hat, mit fast unbegrenzten Mengen zu experimentieren.

Die Einteilung unserer Darstellung geschah entsprechend dieser geschichtlichen Entwicklung, weil damit die beste Verständlichkeit gewährleistet schien. Haben wir also bis jetzt die Krankheitserscheinungen kennengelernt, so sollen im folgenden Teil die Vitamine als solche, als Stoffe, im Mittelpunkt stehen.

Hier wird zunächst das *Vorkommen in der Natur* unsere Aufmerksamkeit erfahren; denn der Bedarf unseres Körpers an diesen lebenswichtigen Stoffen ist ja nicht nur eine akademische Frage, sondern hat auch für das tägliche Leben große Bedeutung. Im Zusammenhang damit interessiert uns dann die Art und Weise, wie man nach Vitaminen sucht und wie man sie mengenmäßig bestimmt. Die sich daraus ergebenden Fragen nehmen in der Vitaminlehre einen breiten Raum ein; denn es handelt sich darum, daß man einwandfreie Methoden *zum Nachweis und zur Bestimmung* der Vitamine besitzt. Anfangs standen dazu nur Tiere zur Verfügung. Erst als man begann, die Chemie der Vitamine zu beherrschen, konnte man neben diesen „*biologischen*“ Methoden auch „*chemische*“ heranziehen. Diese haben gegenüber jenen den Vorzug der rascheren und billigeren Durchführbarkeit, haben dafür aber auch manchmal auf Irrwege geleitet. Die biologischen Methoden benötigen Wochen oder gar Monate. Das läßt die Ausarbeitung chemischer und physikalischer Methoden in besonderem Maße erstrebenswert erscheinen, obgleich die Grundlage der Vitaminbestimmungen natürlich immer der Tierversuch bleiben muß.

Um die von den einzelnen Forschern zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Orten gewonnenen Ergebnisse vergleichen zu können, war man genötigt, bestimmte *Vitamin-einheiten* aufzustellen, in ähnlicher Weise, wie z. B. das internationale Maß- und Gewichtssystem geschaffen

wurde. Für die Vitamine hat man die Versuchstiere als Grundlage der Bestimmungsmethoden und der Einheit gewählt. Es wurde beispielsweise bei der gleichen Tierart an möglichst gleichartigen Individuen und unter möglichst übereinstimmenden Versuchsbedingungen (Ernährung usw.) ein ganz bestimmter, genau festgelegter Grad der Avitaminose erzeugt und nun als Einheit diejenige Menge Substanz festgelegt, die diesen Mangelzustand gerade ausheilen kann. Das mußte natürlich an einer größeren Zahl von Tieren gearbeitet werden. Damit kann man nur angeben, wieviel Gramm des untersuchten Materials dieser Einheit entsprechen, mit anderen Worten, in welcher Nahrungsmenge die Vitamineinheit enthalten ist. Dies genügt zwar zu einem Vergleich verschiedener Vitaminquellen, sagt aber über die tatsächlich vorhandene Menge des Stoffes „Vitamin“ gar nichts aus. — Statt der Heilwirkung wird zur Festlegung von Einheiten auch die Schutzwirkung benützt. Man geht dabei so vor, daß man einer größeren Anzahl möglichst gleicher Tiere die gleiche avitaminotische Kost gibt, einem Teil aber wechselnde Mengen des zu untersuchenden Materials zulegt. Diejenige geringste Menge dieses Materials, die den Ausbruch der Krankheit gerade verhindert, entspricht wiederum einer Einheit. „Schutzeinheit“ und „Heileinheit“ sind aber ganz verschieden, auch bei vollkommen gleichen Tieren: die kurative (Schutz-) Einheit ist stets wesentlich höher als die prophylaktische (vorbeugende). Da somit je nach Tierart und Krankheitssymptom andere Zahlen erhalten werden, muß man den angewandten „Test“ genau angeben. Man spricht also von einem kurativen Rattenwachstumstest oder von einer prophylaktischen Meerschweincheneinheit. Wir wollen dies noch an einem Beispiel erläutern: Butter und Lebertran enthalten das fettlösliche Wachstumsvitamin A. Um den Gehalt beider zu bestimmen, ging man nun so vor, daß man junge Ratten bis zu einem Gewicht von 40–50 g mit Vitamin-A-haltiger Zuchtdiät fütterte und von nun an auf die A-Mangeldiät setzte, bis das Gewicht für 1–2 Wochen gleichblieb. Nun legte man einzelnen Gruppen verschiedene Mengen der Butter bzw. des Lebertrans zu und bestimmte mehrere

Wochen hindurch das Gewicht der einzelnen Tiere. Die Gewichtszunahme war je nach der verabreichten Menge bei den einzelnen Gruppen verschieden. Neben den Kontrolltieren, die gar kein A-Vitamin erhielten und stark *abnahmen*, waren solche, die wenig, und solche, die viel *zunahmen*. Beim Vergleich der verabreichten Mengen Lebertran und Butter ergab sich, daß gleiche Dosen etwa das gleiche Gewichtswachstum verursacht hatten. Demnach müssen Butter und Lebertran etwa gleiche Mengen A-Vitamin enthalten. *Die Einheit* wurde nun *folgendermaßen festgelegt*: „Eine *kurative Wachstum-Ratteneinheit* ist diejenige Menge Lebertran, die bei täglicher Verabreichung genügt, um bei der Mehrzahl der (in den Versuch eingesetzten) Ratten innerhalb 35 Tagen eine Gewichtszunahme von 15 g zu gewährleisten.“ Diese Menge beträgt rund 2 mg Lebertran. Die Absolutmenge des Vitamins in diesen 2 mg Lebertran ist damit aber nicht erfaßt. Sie kann erst dann angegeben werden, wenn das Vitamin in vollkommen reiner Form vorliegt. Ist dies der Fall, dann wird festgestellt, wieviel Milligramm des reinen Vitamins die genannte Wachstumswirkung haben, also der Einheit entsprechen. Daraus kann man den Gehalt des Materials an Vitamin unmittelbar angeben (vgl. auch unter Vitamin A!).

Theoretisch betrachtet ist jede einzelne Krankheitserscheinung als Grundlage eines solchen Testes geeignet. Praktisch hat man sich aber auf einige wenige beschränken müssen. Da die Tiereinheiten in gewissen Grenzen schwanken, wurden noch andere Einheiten geschaffen, denen die reinen Vitamine zugrunde liegen (internationale Einheiten). Auf sie werden wir an Hand eines Beispiels noch zurückkommen.

Die neben diesen biologischen Methoden bestehenden chemischen sind in der Hauptsache Farbmessungen. Entweder mißt man die Eigenfarbe der Vitamine oder man erzeugt aus den Vitaminen auf chemischem Wege Farbstoffe, deren Farbstärke ein Maß für die vorhandene Vitaminmenge darstellt. Sind einmal die mengenmäßigen Beziehungen zwischen Farbintensität und beispielsweise den Tiereinheiten festgelegt, dann können wir auf einfache Weise von den gemessenen Farbstärken auf den Vitamingehalt schließen. Es ist nun verständ-

lich, daß solche chemischen und physikalischen Methoden die biologischen an Einfachheit übertreffen. Man muß nur Sorge tragen, daß die chemische Reaktion spezifisch ist, daß also nicht andere anwesende Stoffe etwa die gleiche Farbe geben, ohne Vitamin zu sein. Prinzipiell andere Methoden werden wir im Einzelfall noch kennenlernen.

Der Chemiker trachtete vor allem nach der *Reindarstellung der Vitamine in kristallisiertem Zustand*. Was hat diese aber für einen Zweck? Genügt es nicht zu wissen, *wo* die lebenswichtigen Stoffe vorkommen und welche wichtigsten Eigenheiten sie besitzen?

Nun, hier ist zunächst daran zu erinnern, daß erst der Besitz der reinen Stoffe die Aufklärung verschiedener „komplexer“ Avitaminosen gebracht hat und wahrscheinlich auch weiterhin noch bringen wird. Ferner ist es für die therapeutische Verwendung wichtig, reine Präparate zu besitzen, weil wir deren Wirkung besser kennen und genauer dosieren können. Das letzte und wichtigste Ziel der Reindarstellung aber ist die Aufklärung des chemischen Aufbaus als Vorarbeit zu der künstlichen Herstellung im Laboratorium, unabhängig von der Pflanze. Wir werden hören, daß dies bereits in einigen Fällen verwirklicht worden ist.

Die Aufgabe der Reindarstellung der Vitamine in kristallisierter Form war besonders schwierig und ist auch heute noch nicht überall durchgeführt. Das liegt nicht zuletzt daran, daß ihre Menge in den Rohmaterialien im Verhältnis zu den Ballaststoffen sehr gering ist. Zwar scheint die Aufgabe auf den ersten Blick nicht anders als die, aus Zuckerrüben (kristallisierten) Würfelzucker zu machen, aber einige Zahlen belehren uns doch eines anderen. 1 kg Zuckerrübe enthält etwa 200 g Zucker, 1 kg Hefe aber nur 0,001 g Vitamin B₁ und 1 l Kuhmilch nur 0,001 g Vitamin B₂. Trotz dieser hohen Verdünnung, in welcher die Vitamine meist vorliegen, kann man sie heute fast alle fabrikatorisch herstellen.

Zur *genauen stofflichen Kennzeichnung* der reinen, nicht aber der Rohvitamine, stehen uns die Methoden der organischen Chemie zur Verfügung. Neben der schon erwähnten *Löslichkeit*, mit der man in bestimmten Fällen Stoffe kenn-

zeichnen kann, ist für jede organische Substanz der *Schmelzpunkt* oder der *Siedepunkt* ein sicheres Kriterium. Man versteht unter dem ersteren die Temperatur, bei der ein fester Körper schmilzt, also in den flüssigen Zustand übergeht, unter dem letzteren diejenige, bei welcher ein flüssiger siedet.

Neben diesen „Konstanten“ ist die genaue *Farbe* der organischen Substanzen ein gutes Hilfsmittel zu ihrer Kennzeichnung. Die normale Farbe eines Stoffes — gleichgültig, ob er fest, flüssig, gelöst oder gasförmig vorliegt — beruht darauf, daß er aus dem zusammengesetzten weißen (Sonnen-) Licht bestimmte (eben für ihn charakteristische Anteile) zurückhält („absorbiert“), so daß das ihn verlassende Licht in unserem Auge nicht mehr als Weiß, sondern als „Farbe“ erscheint. Die „Farbe“ ist also davon abhängig, welche Lichtstrahlen von dem Stoff zurückgehalten werden. Man kann daher statt der Farbe die Art der „Lichtabsorption“ eines Körpers angeben. Wenn wir die Bestandteile des zusammengesetzten weißen Lichtes gesondert prüfen, das heißt, wenn wir die Intensität der Absorption jeweils für Lichtstrahlen von bestimmter Wellenlänge messen und das Ergebnis in geeigneter Weise aufzeichnen, dann bekommen wir Kurven, die man als *Absorptionskurven* oder auch als *Absorptionsspektren* bezeichnet. Nun sind aber viele für unser Auge farblose Stoffe in Wirklichkeit nicht ohne Eigenfarbe. Diese liegt nur in einem Teil des Spektrums, auf den unser Auge nicht anspricht, nämlich im ultravioletten. Auch die Absorption solcher Stoffe liegt in diesem kurzwelligen Teil des Spektrums. Sie ist ebenso spezifisch wie die im Sichtbaren, die Absorptionsspektren besitzen also hier die gleiche Spezifität wie dort. — Die Bestimmung der Absorptionskurven war bei den Vitaminen von ganz besonderer Bedeutung. Hat man nämlich die charakteristische „Farbe“ eines bestimmten Vitamins einmal erkannt, dann kann man es mit Hilfe dieser ziemlich einfachen Methode auch in unreinen Lösungen qualitativ und quantitativ erfassen. Die Messung der Lichtabsorption ist damit auch ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur *Bestimmung der Reinheit* von Vitaminpräparaten. Man muß zu diesem

Zweck allerdings einmal ein unbedingt reines und einheitliches Präparat gemessen haben.

Neben der Messung der „Farbe“ haben wir ein weiteres, kaum seltener anwendbares Hilfsmittel in der sog. *optischen Aktivität*. Manche Stoffe haben nämlich die Eigenschaft, die Schwingungsebene eines in bestimmter Weise „gerichteten“ („polarisierten“) Lichtstrahles zu drehen. Man drückt das Maß dieser Ablenkung als *spezifische Drehung* aus. Die optisch aktiven Stoffe sind alle durch die spezifische Drehung gekennzeichnet. Die Schwingungsebene des polarisierten Lichts kann nach zwei Richtungen abgelenkt werden; man unterscheidet demgemäß zwischen positiver (+) und negativer (–) Drehung. Naturstoffe sind häufig optisch aktiv, auch von den Vitaminen sind es einige.

Die Aufklärung der *Konstitution oder Struktur*, das heißt die Festlegung der am Aufbau des Moleküls beteiligten Atome und ihrer gegenseitigen Zuordnung und Verknüpfung, hatte vor allem damit zu kämpfen, daß meist zuwenig Material in reiner Form zur Verfügung stand. Dessen ungeachtet ist auch diese Aufgabe weitgehend gelöst worden. Ihr Ergebnis ist in den Formelbildern niedergelegt, ohne die die organische Chemie einmal nicht auskommt.

Ehe wir auf diese näher eingehen, wollen wir uns über einige Begriffe des Chemikers Klarheit verschaffen! Die gesamte uns bekannte Materie läßt sich vom chemischen Standpunkt aus in zwei große Gruppen einteilen, nämlich in zusammengesetzte, zerlegbare „chemische Verbindungen“ und in einfache, nicht zerlegbare „Grundstoffe oder Elemente“. Weitaus die meisten Stoffe, besonders in der belebten Natur, sind chemische Verbindungen. Elemente sind z. B. der Sauerstoff und der Stickstoff der Luft, ferner Schwefel, Phosphor und vor allem die Metalle, also Gold, Silber, Kupfer, Eisen, Zinn usw. Wenn wir eine chemische Verbindung zerlegen, erhalten wir schließlich die Elemente; so entsteht aus Wasser durch Zerlegung Sauerstoff und Wasserstoff und aus Kohlensäure Sauerstoff und Kohlenstoff. Der Chemiker hat sich für jeden Grundstoff ein einfaches Zeichen ausgesucht. So ist H = Wasserstoff, O = Sauerstoff, C = Kohlenstoff,

N=Stickstoff usw. In dieser Schreibweise bedeuten die Zeichen gleichzeitig das kleinste selbständig mögliche Teilchen eines Grundstoffes, das *Atom*. Das kleinste selbständige Teilchen einer chemischen Verbindung, das *Molekül*, entsteht nun durch Verknüpfung von Atomen. Auch dafür wurden Zeichen geschaffen. Als Beispiel sei das Wasser erwähnt. Es wird in dieser Zeichensprache folgendermaßen ausgedrückt: H—O—H, d. h. also, in einem Molekül Wasser sind zwei Atome Wasserstoff (H) mit einem Atom Sauerstoff (O) verbunden zu einem neuen Stoff, der ganz andere Eigenschaften besitzt als ein einfaches Gemisch der beiden Gase Wasserstoff und Sauerstoff. — So wie in diesem einfachsten Fall sucht der Chemiker von allen anderen Verbindungen solche „Strukturformeln“ aufzustellen. — „Organische“ Verbindungen sind — einfach gesagt — Verbindungen des Kohlenstoffs.

Wenn wir einige allgemeine Ergebnisse der Konstitutionsermittlung hier vorausnehmen dürfen, so sei zunächst betont, daß die Vitamine (wie die Mehrzahl der organischen Substanzen) nur aus wenig Elementen aufgebaut sind. Ihre Zusammensetzung ist meist sogar sehr einfach. Sie enttäuschen in dieser Hinsicht vielleicht etwas; denn nichts liegt näher als die Annahme, daß so lebenswichtige Stoffe sich in der *Art* ihrer Atome von den anderen Nahrungstoffen unterscheiden. Es ist aber genau wie bei den übrigen organischen Körpern, daß nicht die Art ihrer Elementarbausteine, sondern die besondere Verknüpfung der Atome den stofflichen Charakter ausmacht. Trotzdem die organische Chemie heutzutage über ein ausgedehntes System von Verbindungen verfügt, wurden unter den Vitaminen ganz neuartige Körperklassen entdeckt, die bisher unbekannt waren. — Durch die Feststellung der Art der Atome und ihrer Bindungsweise, also durch die Festlegung der „Konstitution“, ist nicht immer eine Eindeutigkeit gewährleistet. Manchmal gilt es noch, die räumliche Anordnung der Atome genauer festzulegen, es gilt, „die *Konfiguration* zu bestimmen“. Dies ist nur bei einer gewissen Anzahl von chemischen Verbindungen nötig. Zu ihnen gehören aber in ausgesprochener Weise die

Naturstoffe und die Vitamine. Die Ursache dafür, daß bei gegebener Struktur mehrere Konfigurationen möglich sind, liegt in gewissen Eigenheiten der die Atome zusammenhaltenden („Bindungs“-) Kräfte, auf die wir aber nicht weiter eingehen können. Wichtiger ist hier, daß das biologische Verhalten solcher „stereo-isomerer“ Körper (das heißt Verbindungen mit gleicher Struktur, aber verschiedener Konfiguration) oft ganz verschieden ist. Unter den optisch aktiven Naturstoffen gibt es eine Klasse, die paarweise so zusammengehören, daß sie in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften übereinstimmen, die Ebene des polarisierten Lichtes aber um genau den gleichen Winkel entgegengesetzt drehen. Diese optischen Unterschiede genügen aber schon als Ursache für ein ganz verschiedenes Verhalten im Tier oder in der Pflanze. Die Reaktionsfähigkeit der Zelle auf diese feinen Unterschiede im Molekül gewährleistet natürlich eine große Mannigfaltigkeit in der Auswahl möglicher Vorgänge.

Das letzte Ziel der Konstitutionsermittlung ist die *Synthese*, der künstliche Aufbau. Von den Vitaminen kann man bis jetzt zwei vollkommen aufbauen; bei einem weiteren gelingt die Synthese teilweise. Der künstliche Aufbau von Naturstoffen durch den Chemiker muß folgerichtig dazu führen, daß die Pflanze eines Tages als Erzeugerin überflüssig wird. So haben z. B. die Indigopflanze, die Krappwurzel und manche andere jegliche Bedeutung verloren, weil man die Farbstoffe billiger im Laboratorium macht. Trotzdem ist in nächster Zeit kaum zu befürchten, daß die Pflanze für uns vollkommen unentbehrlich wird; denn wir können bis heute nur den allergeringsten Teil von dem künstlich aufbauen, was die Pflanze uns an lebensnotwendigen Stoffen liefert.

Vitamin A.

Chemische Individuen, die imstande sind, die Symptome des Vitamin-A-Mangels (Xerophthalmie, Hemeralopie, Kolpokeratose, Wachstumsstillstand) zu beheben, gibt es mehrere. Trotzdem bleibt die Forderung unserer Vitamindefinition, die Spezifität, gewahrt; denn alle chemisch vom Vitamin A

verschiedenen Schutzstoffe gehen im Körper in dieses über. Die Pro-Vitamine genannten Stoffe sind unter sich und mit dem Vitamin selbst nahe verwandt, so daß der Übergang in das Vitamin leicht vor sich gehen kann. In der Tatsache, daß Mensch und Tier außer dem fertig gebildeten Vitamin auch andere, allerdings nahe verwandte Stoffe verwenden können, ist eine Sicherheitsmaßnahme der Natur zu erblicken, die (in diesem besonderen Falle) eine gute Anpassung an verschiedene Lebensumstände gewährleistet. Die physiologische Wirkung der Pro-Vitamine A wurde erst vor 6 Jahren entdeckt, das Vitamin A ist als Wachstumsvitamin seit Anfang der Vitaminlehre bekannt. Vitamin und Pro-Vitamine kommen fast immer getrennt vor, nur ausnahmsweise trifft man sie zusammen, und dann immer so, daß das eine weit überwiegt. *Die Pro-Vitamine (Karotine) sind rein pflanzlicher Herkunft, das fertige Vitamin findet sich nur im Tierkörper.*

Vorkommen und Bestimmung des A-Vitamins.

Die am längsten bekannte Quelle für das V-Vitamin ist die Vollmilch bzw. die Butter. Beide haben ihre Bedeutung in der menschlichen Vitaminversorgung bis heute gewahrt. Die Milch insbesondere ist für das Kind die wichtigste A-Quelle. Fischlebertran ist ebenfalls sehr A-reich, wie überhaupt die Leber bei allen Tieren der Hauptspeicherort für das A-Vitamin ist. Sie enthält auch bei den Landtieren durchschnittlich 90 bis 95% des gesamten Vorrates. Eine Ochsenleber enthält aber nur ungefähr den 100. Teil dessen, was in einer Dorschleber vorliegt. Doch findet man auch bei Fischen bedeutende Unterschiede. Als besonders reich sind z. B. Heilbutt- und Makrelenleber bekannt. Die Auffindung dieser besonders A-reichen Fischlebern hat die Reindarstellung des A-Vitamins, die in England und in der Schweiz ausgeführt wurde, überhaupt erst ermöglicht; denn mit dem A-ärmeren Dorschlebertran war es vergeblich gewesen. Die eigentliche Quelle dieses tierischen Vitamins ist aber die Pflanze, welche die Pro-Vitamine aufbaut. Das Tier ist ja zu einer Synthese nicht befähigt, es kann nur die Pro-Vitamine umwandeln. Die Fleischfresser sparen sich auch diese Arbeit und nehmen das

Vitamin A fertig auf. Der Raubfisch *Gobius niger* kann z. B. das pflanzliche Karotin überhaupt nicht mehr umwandeln, er muß fertiges Vitamin beziehen. Das in den Fischlebern gespeicherte Vitamin A stammt letzten Endes aus der Meeresflora, dem pflanzlichen „Plankton“, im besonderen aus einer Kieselalge. Aus ihr gelangt es nach mehreren Zwischenpassagen über Kleintiere und Fische schließlich in die Leber der größeren Raubfische.

Der Gehalt der tierischen Erzeugnisse, wie Milch und Butter, wechselt sehr stark mit der Nahrung und ist im Winter infolge karotinarmer Futters meist gering.

Biologische Bestimmungsmethoden für Vitamin A gibt es in großer Auswahl, da auch die Zahl der Krankheitserscheinungen bei A-Mangel sehr groß ist. Von ihnen seien als einfachste die Heilung der Kolpokeratose (Scheidenverhornung) und der Wachstumstest genannt.

Im ersten Falle ernährt man die Tiere so lange A-frei, bis ein Abstrich der Vagina unter dem Mikroskop das Bild bestimmter Zellen („Schollen“) ergibt. An diesen Tieren prüft man das in Frage kommende Material auf seinen A-Gehalt. Bei genügender A-Menge tritt nach einigen Tagen wieder das normale Zellbild auf. Ist die zugeführte Vitaminmenge verbraucht, so kommt wieder das Schollenstadium zum Vorschein. Die Tiere sind dann zu neuen Versuchen verwendbar. Man kann hier also an Tieren „sparen“. Außerdem ist die Methodik an sich sehr einfach. 5 γ (millionstel Gramm) Karotin heilen bei täglicher Verabreichung ein Tier nach 4–5 Tagen aus. Nach diesem „Standard“ kann man dann den Karotingehalt anderer Materialien bestimmen.

Die Versuchsanordnung des Wachstumstestes haben wir schon kennengelernt. Es sei nur nachgetragen, daß der oben genannten *kurativen Rattenwachstumseinheit* 0,5 γ des reinen Vitamins A entsprechen, d. h. 0,5 γ Vitamin A pro Tag rufen bei einer Ratte eine Gewichtszunahme von 15 g in 35 Tagen hervor. Da sich somit 0,5 γ reines Vitamin und 2 mg Lebertran im Rattenversuch ganz gleich verhalten, müssen in 2 mg Lebertran 0,5 γ Vitamin A enthalten sein, d. h. aber, 1 g Lebertran enthält 0,25 mg A-Vitamin. Das entspricht einem

Gehalt von 0,025%. Damit sind wir also bei den *absoluten Zahlen* angelangt, die uns mehr sagen, als z. B. die Angabe, daß „1 g Lebertran 400–500 Ratteneinheiten enthält“.

Neben diesen biologischen Methoden ist eine *Farbreaktion* infolge der Einfachheit ihrer Ausführung sehr wichtig geworden. Sie beruht darauf, daß das Vitamin A in Chloroform mit Antimontrichlorid eine tiefblaue Farbe gibt. Durch Messung der Farbintensität in einem geeigneten Apparat läßt sich darauf eine Vitaminbestimmung gründen, wenn man

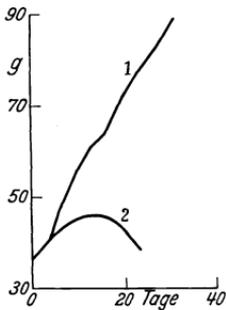


Abb. 19. Die Wachstumswirkung des fettlöslichen Vitamins A bei Ratten. (Nach Hopkins.) 1 = mit Vitamin A, 2 = ohne Vitamin A.

einmal festgelegt hat, welche Farbstärke z. B. einer Ratteneinheit der obigen Definition entspricht. Heutzutage (nach der Reindarstellung des Vitamins) kann man aus den Blauwerten unmittelbar auf die Absolutmengen Vitamin umrechnen, da der „Blauwert“ des reinen Vitamins A bekannt ist. Bei dieser chemischen Methode ist zu berücksichtigen, daß Nichtvitamine beigemischt sein können, die ebenfalls eine Blaufärbung mit Antimontrichlorid geben. Man muß daher biologische Kontrollen einschalten. Genauer wird diese Farbreaktion dann, wenn man die „Farbe“ oder — was ja gleichbedeutend ist — die Absorption in einem sogenannten Spektroskop betrachtet.

Eine andere optische Methode zur Bestimmung von Vitamin A besteht in der Messung der Eigenfarbe mit Hilfe eines feinen optischen Apparates. Auch hier *mißt* man die *Lichtabsorption*. Das Vitamin A absorbiert von dem gesamten Spektrum hauptsächlich Licht von einer Wellenlänge von 328 m μ (millionstel Millimeter). Da man das Absorptionsvermögen des reinen Vitamins gemessen hat, kann man in jeder beliebigen Quelle für Vitamin A den Gehalt mehr oder minder leicht bestimmen, wenn man beide Absorptionsintensitäten miteinander in Beziehung setzt.

Der Bedarf des Menschen an Vitamin A bzw. Karotin ist nicht so gut bekannt wie der der Ratte oder anderer Ver-

suchstiere. Man ist hier mehr auf quantitative Schätzung angewiesen. Die Minimaldosis zur Heilung der menschlichen Xerophthalmie liegt bei 500 amerikanischen Ratteneinheiten (= 0,5 mg Vitamin oder 1—1,5 mg β -Karotin) pro Tag. Die optimale Dosis aber, die die normale Entwicklung aller Funktionen gewährleistet, liegt zwischen 1000 und 2000 Ratteneinheiten, das sind 3—6 mg β -Karotin. Vergleichen wir die Minimaldosis des Lebertran-A-Vitamins, die etwa 0,5 mg beträgt, mit der Mindestmenge von Eiweiß, die bei 30 g liegt (also 6000mal so hoch ist), dann kommt uns der (früher ausgesprochene) große Unterschied zwischen Vitaminen und gewöhnlichen Nährstoffen deutlich zum Bewußtsein. Für Vitamin D und Fette oder Kohlehydrate kämen noch bedeutend höhere Vergleichszahlen heraus.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den A-Gehalt einiger Nahrungsmittel. Die Bestimmung geschah im Rattenversuch. Wir geben außerdem — allerdings ohne Rücksicht darauf, ob A-Vitamin oder Karotin vorliegt — die entsprechende Menge β -Karotin an. Alle Zahlen beziehen sich auf 1 kg oder 1 l frisches Material.

	Ratteneinheiten	Milligramme β -Karotin
Lebertran	10 000—500 000	30—1500
Leber (Sommer)	100 000	300
(Winter)	25 000	75
Butter	5000—50000	15—150
Eigelb	10 000—50 000	30—150
Milch	500—2000	1,5—6
Käse	4000—8000	12—24
Grüner Salat	50 000	150
Spinat	25 000—60 000	75—180
Brunnenkresse	50 000	150
Karotten	20 000	60
Tomaten	4000	12
Grüne Bohnen	3500	12
Brombeeren	10 000	30
Heidelbeeren	2000	6

Die Reindarstellung des A-Vitamins aus Lebertran.

Zur Reindarstellung des Vitamins wurde Heilbutterleberöl einer Behandlung mit Alkali unterworfen. Dieser Vorgang

hat den Zweck, die vorhandenen Fette zu spalten oder, wie man nach dem analogen Vorgang bei der Seifenherstellung sagt, zu „verseifen“. (Fette sind Verbindungen aus Fettsäuren und Glycerin, aufgebaut nach bestimmten chemischen Gesetzen. Durch Einwirkung von Alkali werden die Fettsäuren frei und bilden mit dem Alkali fettsaure Salze oder Seifen. Daher die Bezeichnung Verseifung für die Spaltung von Fetten und ähnlichen Verbindungen.) Der nicht an Alkali gebundene Teil des Lebertranes, das „Unverseifbare“, wird durch Ausziehen mit Äther von den Seifen abgetrennt. Er enthält das gesamte Vitamin A neben Vitamin D und anderen Stoffen. Die letzteren werden zum Teil bei tiefer Temperatur (-15° bis -60°) abgeschieden. Die weitere Reinigung ist auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt worden. Einmal hat man das Substanzgemisch unter stark vermindertem Luftdruck (0,00001 mm) destilliert und die übergehenden Anteile getrennt aufgefangen („fraktioniert destilliert“); zum andernmal wurde an Stoffe mit wirksamer Oberfläche gebunden, „adsorbiert“. (Solche „Adsorptionen“ verlaufen meist selektiv [auswählend], d. h. die Bindung an das oberflächenaktive „Adsorbens“ ist nicht für alle Substanzen gleich stark, so daß also Stoffe verschiedenen chemischen Charakters dadurch voneinander getrennt werden können.) Auf solche Weise und mit Anwendung weiterer Tricks gelang schließlich die Abtrennung der restlichen Ballaststoffe aus dem unverseifbaren Teil des Heilbuttleberöles.

Eigenschaften und chemischer Aufbau des A-Vitamins aus Lebertran.

Das reinste Präparat stellt eine gelbliche, ölige Substanz dar. Es ist gegen Luftsauerstoff äußerst empfindlich, weil es rasch „oxydiert“ wird. Das Molekül des Vitamins A ist klein, verglichen mit dem der Fette oder gar der Eiweiße. Seine Bruttozusammensetzung ist $C_{20}H_{30}O$, es enthält also nur die Elemente Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H) und Sauerstoff (O). Die Konstitutionsformel ist:

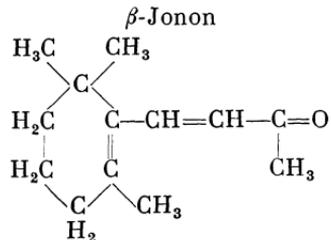
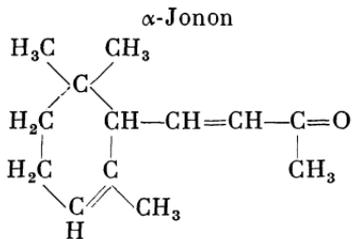
ihrem wichtigsten Vertreter, dem Karotin, *Karotine* und *Karotinoide* genannt werden. Das Karotin ist als *Farbstoff der Karotte* schon vor mehr als 100 Jahren entdeckt worden, als Pro-Vitamin kennt man es seit etwa 6 Jahren. Die in ihrer Farbe von Hellgelb bis tief Rotviolett wechselnden Karotinoide kommen in fast allen Pflanzen vor, sowohl in den niedrigen als auch den hoch entwickelten. Meist begleiten sie den grünen Blattfarbstoff, so daß sie oft nicht ohne weiteres zu erkennen sind. Nicht alle Karotinoide gehen indessen im Körper in Vitamin A über, sondern nur $\frac{1}{4}$ von etwa 20 bekannten, und zwar diejenigen, die sich formelmäßig am einfachsten in das A-Vitamin umwandeln lassen. Größere „Arbeit“ scheint der Tierkörper in dieser Hinsicht zu scheuen.

Die Pro-Vitamine lassen sich in sauerstofffreie und sauerstoffhaltige unterteilen. Die wichtigsten sind die sauerstofffreien Karotine. Man kennt deren drei. Sie besitzen alle drei Vitaminwirkung und kommen fast immer nebeneinander vor, so daß sie 100 Jahre lang als eine einheitliche Verbindung angesehen wurden. Erst besonders verfeinerte Adsorptionsverfahren haben ihre Trennung ermöglicht. Man nennt die sauerstofffreien Pro-Vitamine kurz α -, β - und γ -Karotin. Sie kommen in wechselnder Menge vor in Wurzeln (Karotte), in grünen Blättern (Kohl, Spinat, Salat u. a. m.) und in Früchten (Aprikose, Banane, Tomate, Paprika). Am häufigsten kommt das β -Karotin vor, das z. B. 90% des Rübenkarotins ausmacht. Am seltensten ist das γ -Karotin, das nur zu 0,1% im Rübenkarotin vorliegt, im Maiglöckchen aber von relativ weniger anderen Karotinen begleitet wird. Für das α -Karotin ist rotes Palmöl eine gute Quelle. Die Elementarzusammensetzung aller 3 Karotine ist $C_{40}C_{56}$. Auch die übrigen Eigenschaften sind so übereinstimmend, daß ihre relativ späte Trennung verständlich wird. Wir werden davon später noch hören.

Chemischer Aufbau der Pro-Vitamine und Wirkung als A-Vitamin.

Beim kurativen Wachstumsversuch an der Ratte haben sich zwischen den 3 Pro-Vitaminen beträchtliche Unterschiede ergeben. Von α - und γ -Karotin sind zur Erreichung der vor-

geschriebenen Gewichtszunahme (von 15 g in 35 Tagen) pro Tag und Tier je 5 γ nötig, vom β -Karotin genügen indessen 2,5 γ . Diese biologischen Unterschiede lassen sich auf strukturelle Eigentümlichkeiten im Molekülbau zurückführen. Wenn wir die Formel des β -Karotins in der Mitte an der Doppelbindung aufspalten, entstehen zwei genau gleiche Hälften; beim α - und γ -Karotin sind die beiden Bruchstücke jeweils verschieden. Wenn wir an die beiden Bruchstücke in allen drei Fällen je ein Molekül Wasser in bestimmter, unseren chemischen Regeln entsprechender Weise anlagern, dann sehen wir, daß aus β -Karotin zwei, aus α - und γ -Karotin aber nur je ein Molekül A-Vitamin entstehen. Zwar sind die anderen Bruchstücke (zumal beim α -Karotin) nicht so grundlegend verschieden, aber der tierische Organismus besitzt in diesem Falle nur den Apparat zur Spaltung der Doppelbindung und zur Wasseranlagerung, nicht aber den zur Verschiebung von Doppelbindungen oder zur Bildung eines Rings. Wir ersehen daraus, daß die Pro-Vitamine bereits die genaue Anordnung des Ringes, der Doppelbindungen und der Verzweigungen wie das Vitamin selbst besitzen müssen. (Die „Forderungen“ des Körpers an Pro-Vitamine sind nicht immer so hoch; denn wir werden beim Vitamin D erfahren, daß das Licht das unter der Haut gespeicherte Pro-Vitamin D ziemlich weitgehend verändert.) Die besondere Struktur des Ringes im β -Karotin nennt man (in Anlehnung an das nach Veilchen riechende β -Jonon) „ β -Jononanordnung“. Im α -Karotin ist die eine Hälfte, welche in der Zelle in Vitamin A übergeht, β -jononartig, die zweite Hälfte „ α -jonon“artig aufgebaut (α -Jonon ist das „Isomere“ zum β -Jonon). Das γ -Karotin enthält wie α -Karotin nur eine β -Jononhälfte.



Man hat die physiologischen Unterschiede der drei isomeren Karotine nicht nur in Wachstums- und in anderen Testen gefunden, sondern hat auch festgestellt, daß die Speicherung von fertigem Vitamin A in der Leber (bei Fütterung gleicher Mengen) beim β -Karotin bedeutend größer ist als bei den beiden anderen. Damit ist nachgewiesen, daß im Körper tatsächlich auch verschiedene Mengen Vitamin entstehen.

Das 4. Pro-Vitamin, *Kryptoxanthin*, gehört in die Klasse der Sauerstoff enthaltenden Karotinoide, der Xanthophylle, die ihren Namen nach der prächtigen gelbroten Farbe des herbstlichen Laubes tragen. Das Kryptoxanthin enthält nur ein Sauerstoffatom mehr als die Karotine; es ist ein Karotinalkohol. Es wurde in der Judenkirsche, in der Paprikafrucht und im gelben Mais gefunden. Bei der maisessenden Bevölkerung ist letzterer wahrscheinlich die einzige Vitamin-A-Quelle. Die Ratteneinheit ist 5 γ . Was bei der Betrachtung der Konstitutionsformel auffällt, ist die Tatsache, daß die 2. Hälfte des Moleküls trotz β -Jononanordnung lediglich infolge der Hydroxylgruppe unwirksam geworden ist.

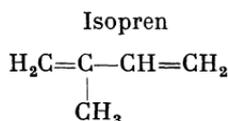
Ebenso wie beim A-Vitamin sind auch bei den Pro-Vitaminen die (zahlreichen) Doppelbindungen meist konjugiert, d. h. es wechseln je eine einfache und eine doppelte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung miteinander ab. Sie sind in chemischer Hinsicht für die physiologischen Eigenschaften sehr wichtig, weil sie sehr reaktionsfähig sind. Auch im Vitamin A selbst sind die 5 Doppelbindungen in Konjugation unentbehrlich: wenn man sie mit Wasserstoff (auch nur teilweise) in einfache C-C-Bindungen überführt (absättigt), dann geht die Vitaminwirksamkeit verloren, in der gleichen Weise, wie wenn man eine Verschiebung zum α -Jononring vornimmt.

Die Karotinoide verdanken diesen konjugierten Doppelbindungen außerdem noch ihre Farbe. Das Vitamin A mit seinen 5 Doppelbindungen ist kaum gefärbt, die Pro-Vitamine mit 11 und 12 fast durchweg konjugierten Doppelbindungen sind in kristallisiertem Zustand und in Lösung tief dunkelrot. Die Gesetzmäßigkeit zwischen der Farbe und der Zahl der konjugierten Doppelbindungen ist so streng, daß man die Farbe solcher Körper voraussagen kann, da nämlich mit

jeder neu hinzutretenden Doppelbindung in Konjugation die Farbe nach dem langwelligen Teil des Spektrums verschoben wird.

Chemische Verwandtschaft mit anderen Naturstoffen.

Die Zahl der C-Atome beim Vitamin A und den Pro-Vitaminen ist ein Vielfaches von 5. Dies gilt auch für fast alle anderen Karotinoide und ist kein reiner Zufall. Man ist auf Grund der besonderen Konstitution und anderer Tatsachen darauf gekommen, daß die Pflanze all diese Körper aus einem einfacheren Baustein mit 5-C-Atomen aufbaut, nämlich dem Isopren oder einem ihm nahestehenden Körper. Wenn man 8 Isoprenreste in geeigneter Weise aneinander lagert, erhält man die Karotine. Damit ist aber die Rolle des Isoprens in der Pflanze nicht genügend umrissen. Die Pflanze vermag vielmehr aus diesem einen Grundkörper eine Reihe verschiedenartiger Stoffe aufzubauen, die ganz unterschiedliche physiologische Bedeutung haben. Neben den zahlreichen anderen Vertretern pflanzlicher und tierischer Karotinoide, wie z. B. dem Lycopin der Tomate, dem Lutein des Eigelbs, dem Zeaxanthin im Mais, dem Rubixanthin der Hagebutten, dem Violaxanthin des Stiefmütterchens, dem Astazin der Hummerschalen und den vielen gelben und roten Xanthophyllen des herbstlichen Laubes, gehören auch viele Riechstoffe hierher. Das Zitral der Zitrone, das Geraniol des Rosenöls und das Farnesol des Maiglöckchens sind z. B. einige davon. Auch die sogenannten „ätherischen Öle“ der Pflanzen dürfen wir nicht vergessen; zu ihnen gehört z. B. das Menthol im Pfefferminz, das Karvon des Kümmels und der Kampfer. Noch überraschender ist es wohl, zu hören, daß auch der Kautschuk mit allen diesen Substanzen chemisch zusammenhängt. Hier hat sich eine sehr große Anzahl von Isoprenmolekülen zu einem langen („Faden“-) Molekül zusammengetan, wodurch die besonderen physikalischen Eigenschaften (Elastizität) zustande kommen. Beim Kautschuk hat man der Pflanze sogar schon den Kampf



angesagt. Es gelingt nämlich tatsächlich, im Laboratorium und in der Fabrik „Kautschuk“ zu machen, allerdings nicht mit der Vollkommenheit der Pflanze. Karotinoide und Vitamin A können wir indessen noch nicht synthetisieren.

Eigenschaften und Bestimmungsmethoden der Provitamine.

Die Pro-Vitamine sind ebenso wie das Vitamin in Wasser unlöslich. Sie lösen sich dagegen in Benzin, Chloroform, Schwefelkohlenstoff u. a. und finden sich weniger

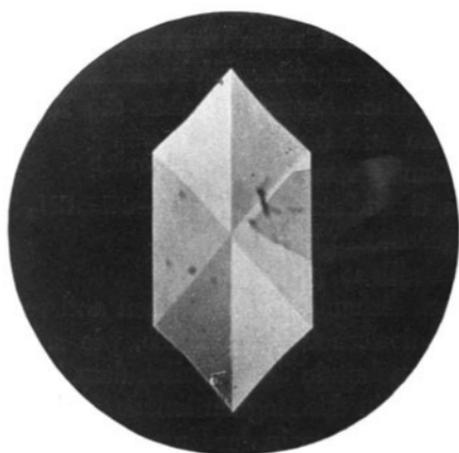


Abb. 20. Kristallisiertes β -Karotin. (Nach R. Kuhn.)

im Saft als in den Farbkörnern (Chloro- und Chromoplasten) der Pflanzen. Alle Karotine sind gegen den Luft-sauerstoff empfindlich. In der Pflanze sind sie indessen durch eine fettähnliche (Lipoid-) Schicht gegen die Oxydation geschützt. Zum Aufbewahren muß man sie unter Luftabschluß einschmelzen.

Zur Bestimmung dienen die gleichen biologischen Methoden wie beim Vitamin selbst. Auch die chemische Bestimmung mit Antimontrichlorid in Chloroform ist fast gleich; die Blaufärbung läßt sich von der des Vitamins nur unter Zuhilfenahme eines Spektroskopes unterscheiden. — Einfacher gelingt die Unterscheidung von anderen Stoffen durch Messung der Eigenfarbe. Mit dem freien Auge ist dies unmöglich, doch im Spektroskop kann man die Feinheiten der Lichtabsorption gut erkennen. Sie zeigen sich dem Auge als schwarze Streifen in der Reihe der Regenbogen- (oder Spektral-) Farben. Das Bild entspricht dabei grundsätzlich dem Sonnen-

spektrum mit den sogenannten Fraunhoferschen Linien. Die schwarzen Streifen oder Linien, die also so entstehen, daß ganz bestimmte Lichtanteile von der Substanz zurückgehalten werden, nennt man auch „Absorptionsbanden“. Man kann ihre „Lage“, d. h. die Wellenlänge des absorbierten Lichtes, im Spektroskop genau ablesen und auf diese Weise ganz geringe Farbunterschiede feststellen.

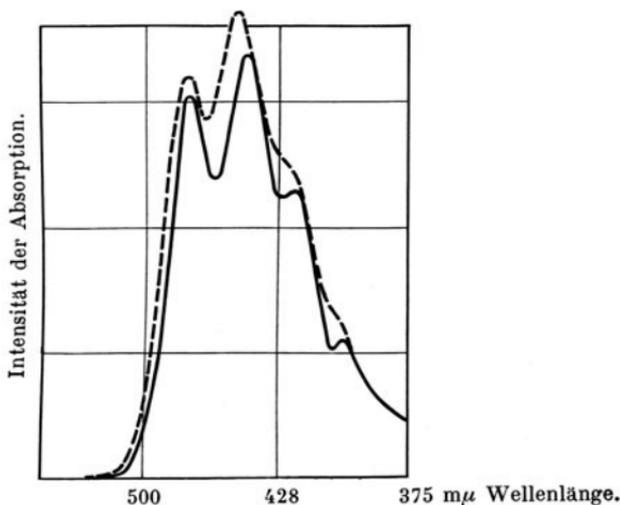


Abb. 21. Absorptionsspektrum von α - (—) und β - (---) Karotin in Hexan (= Benzin). (Nach R. Kuhn.)

Die Messung der Farbe im Spektroskop ist nur qualitativer Art. Die quantitative Bestimmung geschieht mit einem anderen Apparat, z. B. mit einem *Kolorimeter*, das genaue Vergleiche von *Farbintensitäten* gleicher Nuance zuläßt. Man vergleicht hierbei die unbekannte Lösung mit einer „Standardlösung“, deren Gehalt an Karotin man genau kennt. Diese Methode ist sehr einfach.

Soll die „Farbe“ genauer bestimmt werden, als es das Spektroskop gestattet, dann muß man das Absorptionsvermögen der Substanz in einer Lösung bekannter Konzentration bei allen in Frage kommenden Wellenlängen messen und das Absorptionsspektrum aufzeichnen. Ein solches ist in der

Abbildung 21 dargestellt, welche die „Farbe“ von α - und β -Karotin wiedergibt.

Die verschiedene Lage der einen Doppelbindung im 6-Ring (vgl. die Formeln) kommt in der Absorption scharf zum Ausdruck.

Internationale Einheit.

Bei der Mannigfaltigkeit der Vitamin-A-Maßeinheiten entstand bald das Bedürfnis nach einer unabhängigeren Einheit. Die von Zeit zu Zeit in London tagende Vitamin-Konferenz, die die Aufgabe hat, die Vitamineinheiten etwas zu überwachen, hat als Grundlage das leicht in reiner Form zu beschaffende β -Karotin gewählt. Die internationale Einheit wurde zu 0,6 γ β -Karotin (vom Schmelzpunkt 184⁰ und der spezifischen Drehung 0⁰) festgelegt. Eine Ratteneinheit von 2,5 γ β -Karotin ist also gleich 4 internationalen Einheiten. Die internationale Einheit in dieser Art ist absolut: hier spielen keine individuellen Unterschiede von Mensch und Tier mehr herein.

Die physiologischen Aufgaben.

Die charakteristischen Bilder des Vitamin-A-Mangels sind auf eine allgemeine Schädigung der Epithel- (Oberhaut-) Zellen zurückgeführt worden. Das Vitamin A heißt daher auch Epithel-Schutzvitamin. Die außerordentlich wichtige Funktion in den Epithelzellen ist nicht in allen Einzelheiten bekannt, und wir wissen eigentlich vorläufig nur, daß die Zellneubildung auf der Wirkung des A-Vitamins beruht. Die krankhafte Verhornung und Austrocknung der Haut ist also eine Folge der mangelhaften Neubildung der Zellen. Die antiinfektiöse Wirkung hängt ebenfalls damit zusammen, weil nämlich eine gesunde Epithelschicht das Eindringen von Bakterien besser verhindert als eine kranke. (Es sei erwähnt, daß man Anhaltspunkte dafür gewonnen hat, daß es noch spezifischere „antiinfektiöse Vitamine“ als das A-Vitamin gibt. Sie sind aber noch so gut wie unerforscht.)

Zur Wirkungsweise des A-Vitamins scheint uns noch ein Hinweis von Interesse. Das Schilddrüsenhormon Thyroxin und

das A-Vitamin haben zum Teil entgegengesetzte (antagonistische) Wirkung. Der Gewichtszunahme bei Vitamin-A-Gabe entspricht nämlich eine Gewichtsabnahme für Thyroxin. Beide Wirkungen können sich bei richtiger Dosierung die Waage halten. Andererseits können Schilddrüsen-Überfunktionen krankhafter Art durch A-Vitamin behoben werden. Thyroxin wiederum verhindert die Speicherung von Vitamin A in der Leber bei Karotinzufuhr. Hier zeigt sich also, daß sich Vitamine und Hormone im Organismus ergänzen können.

Das antirachitische Vitamin D.

Zwischen den Vitaminen A und D bestehen viele Ähnlichkeiten. So liegt z. B. auch der Rachitis-Schutzstoff in unserer Nahrung meist als Pro-Vitamin vor und geht erst im Körper in das eigentliche Vitamin über. Der Vorgang verläuft allerdings anders als bei den Pro-Vitaminen A. Diese werden durch Enzyme, das Pro-Vitamin D hingegen durch kurzweiliges Licht umgewandelt. Da die Lichtstrahlen nicht tief eindringen können, kann diese Umwandlung nur in der Haut geschehen. Die Natur hat dem (durch Speicherung des Pro-Vitamins unmittelbar unter der Haut) sozusagen Rechnung getragen.

Vorkommen.

Das fertige Vitamin D kommt — zusammen mit dem A-Vitamin — vorwiegend in den Leberölen von Seefischen vor, so beim Dorsch, Heilbutt und Thunfisch. Außerdem findet man es in größerer Menge in den inneren Organen des Herings und der Sprotte. Auch das Fluß-Neunauge ist D-reich. Die Leber der Landtiere ist im Vergleich zu Fischlebern Vitamin-D-arm. In der Pflanzenwelt kommt es als solches nur selten vor. Gemüse und Obst enthalten so gut wie nichts. Die Pflanzen enthalten dafür aber oft bedeutende Mengen an Pro-Vitamin, und wie beim A-Vitamin sind sie auch hier als normale D-Quelle besonders wichtig.

Der Gehalt der tierischen Produkte Eier und Milch hängt stark von der Nahrung ab. Doch ist die beste Butter 100- bis 200mal D-ärmer als ein guter Lebertran.

Letzten Endes stammt der Vorrat in der Fischleber wieder aus den Kieselalgen des Meeres. Es ist bemerkenswert, daß diejenige, die das Vitamin A liefert, so gut wie kein Vitamin D enthält.

Nachweis und Bestimmung des D-Vitamins.

Unter den *Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung des D-Vitamins* stehen die biologischen an erster Stelle. In den angelsächsischen Ländern hat man meist mit kurativen (Heil-), in Deutschland mit prophylaktischen (Schutz-) Methoden gearbeitet. Betont sei noch, daß man gerade bei der Rachitis für jeden Versuch möglichst viele Tiere nehmen muß, weil die Streuungen besonders stark sind.

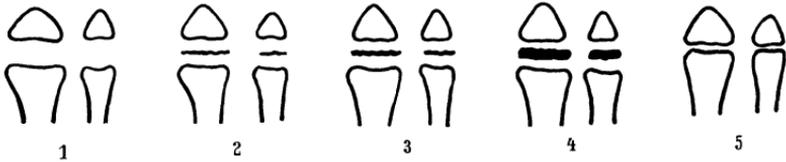


Abb. 22. „line test“. (Nach Mc Collum.)

Bei den kurativen Methoden sind zwei Merkmale des Heilungsvorganges benützt worden: einmal die wiederkehrende Verkalkung der Knorpelsubstanz und zweitens die Zunahme des Mineral- (Aschen-) Gehaltes der Knochen. Die rasch einsetzende Verkalkung zeigt sich zunächst als Strich in einem gewissen Abstand vom Ende der Röhrenknochen. Diese strichförmige Kalkablagerung wird breiter und verwächst schließlich mit dem Knochen selbst. Durch Verfolgung der Kalkablagerung und Vergleichsversuche mit bekannten Vitamindosen kann man unbekannte Mengen bestimmen. Zu diesem Zwecke werden die Tiere getötet, die Knochen in bestimmter Weise präpariert und aus der Intensität der Kalkablagerung durch Vergleich mit dem Kontrollpräparat festgestellt, wie groß der Vitamin-D-Gehalt des fraglichen Präparates ist. Zum Verständnis zeigen wir zu diesem „line test“ (= Linien- oder Strichtest) genannten Verfahren eine schematische Skizze (Abb. 22).

Bild 1 stellt den Zustand vor der Verfütterung des Vita-

mins dar und entspricht der manifesten Rachitis. Die Tiere 2 bis 5 erhielten steigende Mengen Vitamin. Wir sehen den gleichen Gang von Vitaminmenge und Verkalkungsgrad. Man muß nun einfach feststellen, an welche Stelle dieser Skala die mit den unbekanntem Präparaten gefütterten Tiere passen, und kann dann die gesuchte Menge Vitamin angeben.

Englische Forscher haben als *kurative Einheit* diejenige Menge festgelegt, die bei täglicher Verabreichung bei einer genügend hohen Zahl der eingesetzten Tiere eine beginnende Heilung erkennen läßt. Diese Dosis entspricht derjenigen Vitaminmenge, die man bei der Bestrahlung von $0,1 \gamma$ ($\gamma =$ millionstel Gramm) Ergosterin erhält (vgl. Bild 5 der Skizze).

Die *deutsche Einheit* beruht auf der rachitisverhütenden Wirkung des Vitamins. Zur Erkennung des Krankheitsbildes dient die Röntgenaufnahme der Knorpelknochengrenze (vgl. Abb. 7a/b). Als Einheit gilt diejenige Menge, die bei mindestens 8 von 10 mit rachitogener Kost ernährten Ratten den Ausbruch der Krankheit verhindert.

Man hat auch beim D-Vitamin einen *internationalen Standard geschaffen*, der den Vorteil hat, daß er vom Tier unabhängig ist, der aber auch weniger anschaulich wirkt. Wir geben als Beispiel dafür, wie genau dergleichen Dinge angegeben werden müssen, die Herstellungsvorschrift an. Sie lautet: „Eine $0,1\%$ ige Lösung von Ergosterin in absolutem Alkohol wird 30 Minuten im rotierenden Quarzrohr mit unfiltriertem Quecksilberdampflicht bestrahlt, der Alkohol unter vermindertem Druck bei 45° abgedampft und der Rückstand in Olivenöl zu einer Konzentration von $0,1\%$ gelöst.“ 1 mg dieser Lösung stellt die internationale Einheit dar. Sie entspricht einer Menge von $0,1 \gamma$ unbestrahltem Ergosterin, also der alten englischen Einheit. Die deutsche Schutzeinheit beträgt $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{8}$ dieser internationalen Einheit.

Die ein Kind vor Rachitis schützende Menge beträgt 100 Rattenschutzeinheiten. Man nennt sie eine *klinische Einheit* ($= 1,5 \gamma$ Ergosterin). Wie bei der Ratte ist auch beim Kind die Schutzdosis geringer als die Heildosis. Sie beträgt nur $\frac{1}{5}$ der letzteren.

Im folgenden sind einige Zahlen über den D-Gehalt von

Nahrungsmitteln angegeben. Sie bedeuten die Mindestmengen zum Schutze eines Kindes gegen Rachitis. Da nun das Vitamin vielfach als unwirksame Vorstufe vorliegt, können manche nur schwach wirksame Nahrungsmittel durch Bestrahlung sehr stark antirachitisch werden. Wir bringen auch hierfür einige Zahlen, weil sie sehr lehrreich sind, obwohl man von der Bestrahlung praktisch fast keinen Gebrauch macht. Bestrahlte Hefe, Vigantol (im Handel befindliches antirachitisches Präparat) und reines Vitamin D₂ (aus dem Pro-Vitamin Ergosterin) dienen zum Vergleich.

	Zum Schutze eines Kindes pro Tag notwendige Menge
Milch (Kuh)	1—2 l
Milch (Kuh), bestrahlt	1—2 ccm
Butter (je nach Futter der Kuh)	1,0—50 g
Eigelb	10 g
Eigelb, bestrahlt	0,003 g
Hering, Sardine	1,2 kg
Lebertran	0,5—5 g
Hefe, bestrahlt	0,025 g
Vigantol	0,02 g
Vitamin D ₂ (aus Ergosterin gewonnen)	0,000002 g

Außer den genannten werden noch eine Reihe von Gemüsen etwas antirachitisch wirksam, wenn man sie bestrahlt. — In Nordamerika bestrahlt man die Milch in großem Maßstab, besonders in den Großstädten. In Deutschland hat man der Milch vielfach fertiges Vitamin D zugesetzt.

Reindarstellung des D-Vitamins aus Lebertran.

Aus dem Lebertran wurde das D-Vitamin neben dem A-Vitamin in der „unverseifbaren“ Fraktion gewonnen. Bis zu einer vollständigen Reindarstellung ist man aber auf diesem Wege noch nicht gekommen. Nach einer 10 000 fachen Anreicherung, d. h. nachdem man so viele Begleitstoffe entfernt hatte, daß das gereinigte Öl 10 000 mal so stark antirachitisch wirkte als das ursprüngliche, hat man haltgemacht, weil das ganze Problem von einer anderen, bequemeren Seite mit größerem Erfolg angepackt werden konnte. Immerhin hat diese Anreicherung genügt, um die Zusammensetzung und Eigenschaften des Vitamins D der Fischleber zu studieren.

Es ließ sich feststellen, daß es außer Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff keine weiteren Elemente enthält. Der Sauerstoff liegt als Hydroxylgruppe vor. Vitamin A, Vitamin D und — wie wir vorausnehmen wollen — auch das dritte fettlösliche Vitamin (E) weisen darin bemerkenswerte Analogien auf. *Die Hydroxylgruppe ist für diese Stoffe anscheinend von großer Bedeutung.* Zu deren Verständnis wollen wir etwas weiter ausholen.

Über den Einfluß der Hydroxyl(OH-)gruppe auf das Verhalten in der Zelle.

In jedem Zellverband — sei es Tier oder Pflanze — gibt es zwei Arten von Lösungen. Man bezeichnet sie als „wässrige Phase“ (mit dem Lösungsmittel Wasser) und „lipide Phase“, bei welcher die Fette und die ihnen nahestehenden Lipide die Rolle des Lösungsmittels innehaben. Zum Vergleich denkt man am besten an frische Milch. Diese sieht — oberflächlich betrachtet — ganz gleichförmig („homogen“) aus. Unter dem Mikroskop erkennt man aber viele feine Fetttröpfchen, die in der wässrigen Phase schweben. Wir können derartige Systeme aus zwei Flüssigkeiten auch künstlich herstellen: Wasser und Öl, die sich beim Zusammengießen nicht mischen, geben bei kräftigem Schütteln eine trübe Mischung, die so zustande gekommen ist, daß das Öl in Form kleiner Tröpfchen im Wasser verteilt wurde. (Im allgemeinen ist noch eine dritte „gasförmige Phase“ vorhanden, so wie sich bei unserem Modellversuch neben den Öltröpfchen auch Luftbläschen gebildet haben.) Die Beobachtung unter dem Mikroskop läßt die beiden Phasen nebeneinander deutlich erkennen. Solche *Emulsionen* genannte Systeme haben im allgemeinen die Tendenz, sich zu entmischen. Die Milch z. B. entmischt sich zu der „fettigen Phase“ Rahm und der „wässrigen Phase“ Magermilch. Unser künstliches Wasser-Öl-Gemisch hält sich ebenfalls nicht lange, wenn wir es nicht durch Zusatz von „Stabilisatoren“ künstlich aufrechterhalten. Derartig als Stabilisatoren wirkende Stoffe besitzt die Zelle anscheinend in großem Ausmaß.

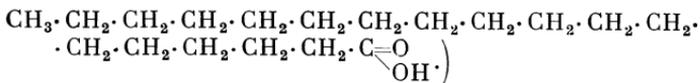
Im Organismus haben Emulsionen *den Zweck, die Austauschvorgänge zwischen den Phasen zu fördern*. Da die relative Oberfläche — d. i. das Verhältnis der Oberfläche zu dem Volumen eines Teilchens oder Tropfens — mit abnehmender Teilchengröße zunimmt, ist die Berührungsfläche zweier Flüssigkeiten (bei gegebenem Gesamtvolumen) um so größer, je feiner die eine in der anderen verteilt ist. Wenn man also Öl und Wasser nur aufeinanderschichtet, ist die Berührungsfläche am kleinsten. Sie nimmt zu, sobald man durchschüttelt, und ist um so größer, je kleiner die Öltröpfchen sind. Nun sind aber die Austauschvorgänge zwischen zwei Phasen von der Größe der Berührungsfläche abhängig. Somit kann also die Emulgierung dazu beitragen, daß sich chemische und physikalische Vorgänge zwischen zwei Flüssigkeiten besonders rasch vollziehen.

Die wässerige und die lipoiden Phase sind sozusagen die Lösungsmittel für alle im Zellgeschehen wichtigen Stoffe. (Von den Gasen wollen wir absehen, obwohl ihre Beteiligung am Stoffwechsel ebenso bedeutungsvoll ist. Man denke an die Atmung und die Assimilation!) Die Einteilung in fett- und wasserlösliche Vitamine erscheint nun erst in ihrer richtigen Bedeutung, und wir erkennen, daß — *vom Standpunkt der Zelle aus* — alle Stoffe nach ihrer Löslichkeit beurteilt werden müssen. Die Eiweißkörper, die Kohlehydrate und Salze sind in der wässerigen Phase enthalten, Fette und verwandte Körper bilden die lipoiden Phase.

Nun hängt die Löslichkeit einer Substanz in ganz bestimmter Weise von ihrem chemischen Aufbau ab. Es ist nämlich so, daß sich bei dem „In-Lösung-Gehen“ bestimmte Vorgänge zwischen dem Lösungsmittel und dem sich lösenden Stoff abspielen. Das ist nur möglich, wenn eine gewisse chemische Verwandtschaft vorliegt. Betrachten wir dies an einem Beispiel! Wasser hat die Formel: H—O—H , d. h. ein Atom Sauerstoff ist an zwei Atome Wasserstoff gebunden oder — wenn wir die Formel etwas einseitiger betrachten — Wasser besteht aus einem Wasserstoffatom (H) und einer Hydroxylgruppe (OH). Die soeben genannte *Beziehung zwischen dem Lösungsmittel und dem zu lösenden Stoff* ist nun so zu ver-

stehen, daß alle Moleküle mit einer Hydroxylgruppe ein gewisses Bestreben haben, sich in Wasser zu lösen. Der Kohlenwasserstoff Äthan z. B., der die Formel C_2H_6 hat und ein Bestandteil des Erdgases ist, löst sich in Wasser so gut wie nicht. Führen wir eine Hydroxylgruppe in das Molekül ein, verwandeln wir also C_2H_6 in C_2H_5-OH , so entsteht der (gewöhnlich durch Gärung erhaltene) Alkohol. Dieser aber ist mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar, ja seine „Affinität“ zum Wasser ist so groß, daß wasserfreier Alkohol aus der Luft Feuchtigkeit aufnimmt. Nicht nur *Hydroxylgruppen*, sondern noch *andere Sauerstoffgruppierungen zeigen eine Lösungstendenz in Wasser*. Führt man das Äthan z. B. durch Oxydation in Essigsäure über (C_2H_6 in CH_3-CO_2H), so entsteht wiederum ein sehr leicht wasserlöslicher Körper. Die Zucker sind — um ein anderes Beispiel zu nennen — nur deshalb so leicht wasserlöslich, weil fast jedes C-Atom eine Hydroxyl- (OH-) Gruppe trägt. Beseitigt man diese, d. h. reduziert man die Zucker zu den Grundkohlenwasserstoffen, also den Traubenzucker $C_6H_{12}O_6$ zum Hexan $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$, so ist die Wasserlöslichkeit verschwunden: Hexan (ein wesentlicher Bestandteil des Benzins) ist „fettlöslich“. Durch diesen (etwas grotesk anmutenden) Übergang vom „Zell-Treibstoff“ Zucker zum Motor-Treibstoff Benzin sind wir bereits bei einem charakteristischen Vertreter der fettlöslichen Stoffe angelangt; denn *Atomanordnungen* von der Art: $-CH_2-CH_2-CH_2-$ verleihen dem Molekül immer eine gewisse Fettlöslichkeit. Gegen Wasser sind die CH_2 -Gruppen recht abweisend eingestellt, sie sind „hydrophob“. Wenn nun in ein solches hydrophobe Molekül „hydrophile“ (wasserfreundliche) Gruppen, wie $-OH$ oder $-CO_2H$, eintreten, dann entspinnt sich sozusagen ein Kampf darum, wer dem Molekül seinen eigenen Charakter aufzwingen kann. In vielen Fällen endigt dieser Kampf mit einem Vergleich, d. h. das Molekül ist sowohl wasser- wie fettlöslich. Dies ist dann der Fall, wenn beide Gruppen etwa gleich stark sind, und gilt für die genannte Essigsäure oder den Alkohol. Wenn hingegen eine Gruppe sehr überwiegt, dann kommt es zu einer einseitigen Löslich-

keit. Die Fettsäuren besitzen auf eine einzige Karboxylgruppe eine große Anzahl von hydrophoben CH_2 -Gruppen. (Die Stearinsäure z. B. hat folgende Formel:



Die Folge davon ist eine ausgesprochene Unlöslichkeit in Wasser, weil die hydrophile CO_2H -Gruppe vollkommen unterdrückt ist. Das gleiche gilt für die *fettlöslichen Vitamine A, D und E*; denn auch bei ihnen trifft *nur eine Hydroxylgruppe auf sehr viele CH_2 - oder CH -Gruppierungen*. Ihr Einfluß bleibt daher bezüglich der Löslichkeit gering.

Wir haben bis jetzt nur von den sauerstoffhaltigen hydrophilen Gruppen gesprochen. Ihnen ebenbürtig — wenn nicht überlegen — sind die stickstoffhaltigen Aminogruppen ($-\text{NH}_2$). Was für den Übergang von C_2H_6 in $\text{C}_2\text{H}_5-\text{OH}$ gilt, hat auch für den Übergang in $\text{C}_2\text{H}_5-\text{NH}_2$ Gültigkeit. Manchmal sind in einem Molekül mehrere hydrophile Gruppen vereinigt, so z. B. in den Bausteinen der Proteine, den sogenannten Aminosäuren. Diese enthalten eine Amino- und eine Karboxylgruppe und sind daher besonders wasserlöslich.

Die Löslichkeit ist nur *eine* der vielen physikalischen Eigenschaften der Stoffe, die in dem Zellgeschehen von Bedeutung sind. Ebenso wichtig sind z. B. *Adsorptionsvorgänge*. Unter ihnen versteht man die lockere Bindung gelöster (oder sonst fein verteilter) Stoffe an bestimmte gröbere Teilchen mit besonders aktiver Oberfläche. Als bindende Körper (Adsorbentien) kommen im Zellverband die Zellwände und große Moleküle (wie Eiweiß) in Betracht. Auch bei der Adsorption spielen sich wie beim Lösungsvorgang zwischen den Teilnehmern gewisse Vorgänge ab, die das Bild in ganz spezifischer Weise gestalten. Die schon erwähnte Trennung von Stoffgemischen mit Hilfe der Adsorptionsmethoden ist z. B. nur aus dem Grunde möglich, weil (bei gleichem Adsorbens und Lösungsmittel) die Affinitäten der zu trennenden Stoffe zu der aktiven Oberfläche verschieden sind. Nehmen wir ein Beispiel: Aus einer Lösung von β -Karotin und Kryptoxanthin kann man das letztere an Aluminiumhydroxyd spezifisch ad-

sorbieren, während das Karotin in der Lösung bleibt. Da sich das Kryptoxanthin vom β -Karotin konstitutionell nur darin unterscheidet, daß der eine 6-Ring statt eines Wasserstoffatoms eine Hydroxyl- (OH-) Gruppe enthält, ist also das veränderte Verhalten nur dieser Hydroxylgruppe zuzuschreiben. Damit ist aber klar bewiesen, daß das *Adsorptionsverhalten* selbst so großer Moleküle in ganz eindeutiger Weise von kleinen „funktionellen“ Hydroxyl- oder Amino- oder anderen Gruppen abhängt.

Eine weitere Erscheinung, die in ihrer Anwendung auf das Zellgeschehen geradezu besticht, ist folgende: Wenn man Ergosterin oder Vitamin D₂ oder Fettsäuren mit Hilfe einer besonderen Versuchsanordnung auf einer Wasseroberfläche in einer ganz dünnen, im Querschnitt nur ein Molekül umfassenden („monomolekularen“) Schicht ausbreitet, dann ordnen sich die einzelnen Moleküle in bestimmter Weise auf der Wasseroberfläche an. Die hydrophoben Reste stehen alle in paralleler Anordnung vom Wasser ab, die hydrophilen Gruppen aber ragen in das Wasser hinein. Hier genügt also die Affinität der Hydroxyl- oder Säuregruppe zum Wasser, um den ganzen übrigen Rest des Moleküls *auszurichten*. (Wie man dies festgestellt hat, können wir hier nicht erläutern. Es genügt der Hinweis, daß es sich um bestimmte Effekte von Röntgenstrahlen handelt.) Gießen wir nun Äther auf das Wasser, dann verschwindet zwar die schöne Ordnung, weil sich der „Film“ auflöst, aber an der Grenzfläche Wasser—Äther gibt es immer noch Moleküle, die mit ihrer hydrophilen Gruppe in die Wasserschicht hineinragen. Sie bleiben infolge der Eigenbewegung der Moleküle zwar nicht ständig dort haften, werden aber von anderen abgelöst, so daß stets ein Teil der Moleküle „gerichtet“ bleibt.

Was wir mit diesen längeren Betrachtungen über die Löslichkeit, Adsorption und Ausrichtung zeigen wollten, ist dies, daß solche Effekte auch im Zellgeschehen in Frage kommen. Zwar darf man von einfachen Reagenzglasversuchen nicht



Abb. 23. Ausrichten von Vitamin D₂-Molekülen auf einer Wasseroberfläche. (Ausmaße des Moleküls übertrieben groß!)

immer auf biologische Vorgänge schließen, aber in dem vorliegenden Falle wird man dem eine gewisse Berechtigung nicht ableugnen können. Dies um so weniger, als man eine Reihe von Beispielen kennt, bei welchen chemische Reaktionen von der Orientierung der Moleküle abhängen.

Denken wir uns eine Fettsäure, ähnlich der Stearinsäure, nur mit dem Unterschied, daß eine der vielen Bindungen zwischen den C-Atomen ungesättigt ist, dann kommen wir zu der sogenannten Ölsäure, die einen wichtigen Bestandteil der Fette und Öle bildet. C=C-Doppelbindungen sind, wie wir schon gehört haben, reaktionsfähiger als einfache C—C-Bindungen; sie lassen sich z. B. durch „Oxydationsmittel“ angreifen. Richtet man nun die Ölsäure (entsprechend Abb. 23) als Film auf Wasser aus, welches ein Oxydationsmittel enthält, dann hängt die Geschwindigkeit des Angriffs der in der Kette „außerhalb“ des Wassers liegenden C=C-Doppelbindung davon ab, wie groß ihre Entfernung vom Oxydationsmittel ist. Mit anderen Worten: wenn das Ölsäure-Molekül auf der Wasseroberfläche senkrecht steht, ist die Oxydation am geringsten. Wenn die Ölsäure hingegen schräg ausgerichtet ist, ist die Oxydation stärker. Das Beispiel zeigt mit großer Anschaulichkeit, *welchen Einfluß die Ausrichtung der Moleküle durch „funktionelle Gruppen“ auf die Reaktionsabläufe haben kann.*

Nun muß der Körper die Stoffe nicht immer in der gleichen chemischen Form verwenden, in der er sie aufnimmt, sondern er hat reichliche Hilfsmittel, sie nach seinem eigenen Willen zu gestalten. Dazu dienen ihm wieder die funktionellen Gruppen der Moleküle. Durch seinen Fermentapparat ist er in der Lage, leicht umkehrbare Veränderungen vorzunehmen, die das physikalische Verhalten vorübergehend ändern. Die wasserunlöslichen Fette zerlegt er z. B. mit Hilfe der „Lipasen“ in wasserlösliche Seifen und in wasserlösliches Glycerin, um sie an geeigneter Stelle wieder als Fette aufzubauen. Dies als Beispiel für die eigenen Kräfte des Organismus!

Die chemische Natur des Pro-Vitamins D (Ergosterin).

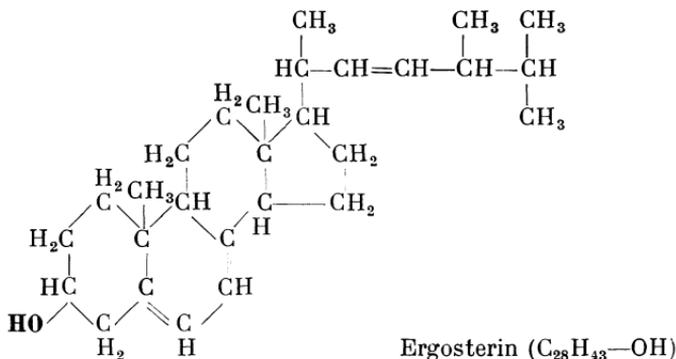
Die Konstitution des Lebertran-D-Vitamins ist nicht aufgeklärt. Dagegen hat man über die Natur eines D-Pro-Vitamins und des daraus entstehenden D-Vitamins weitgehende Angaben machen können.

Pro-Vitamine D gibt es mehrere. Sie kommen im Tier und vor allem in der Pflanze vor. Die tierischen Quellen sind Eier, Milch und Butter, wo Vitamin und Pro-Vitamin nebeneinander vorliegen. Eins von diesen Pro-Vitaminen ist das *Ergosterin*, ein Vertreter der umfassenden *Klasse der Sterine*.

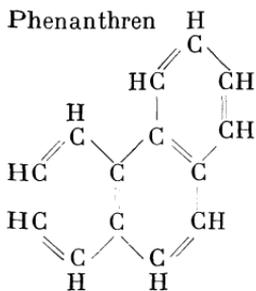
Die Sterine unterscheiden sich voneinander nach ihrer Herkunft. Es gibt tierische oder Zoo- und pflanzliche oder Phytosterine. Der Hauptvertreter der tierischen ist das zuerst aus Gallensteinen gewonnene Gallen- oder Cholesterin, das sich in relativ großer Menge im Blut und in den verschiedenen Organen findet. Neben den physikalischen Aufgaben in den Zellsäften darf man annehmen, daß das Cholesterin dem Körper als Ausgangssubstanz für die Bildung der Sexualhormone dient, die wir auch im Laboratorium (durch Oxydation) daraus gewinnen können. Im Pflanzenreich kommt Cholesterin nicht vor. Hier ist das Ergosterin einer der wichtigsten Vertreter. Die Sterine beiderlei Herkunft sind *einwertige Alkohole* von großem Molekulargewicht, d. h. es trifft — wie beim Vitamin D selbst — eine Hydroxylgruppe auf eine große Zahl von Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen (Formel: $C_{27}H_{45}-OH$ oder $C_{28}H_{43}-OH$). Sie sind infolgedessen in Wasser unlöslich. Die Kohlenstoffatome sind in mehreren Ringen angeordnet, die teils aus 5, teils aus 6 C-Atomen bestehen. Die übrigen Atome zweigen als Seitenketten davon ab. Die meisten Sterine sind ungesättigt, enthalten also C=C-Doppelbindungen von großer Reaktionsfähigkeit.

Das Ergosterin wurde vor mehr als 50 Jahren aus dem *Mutterkorn* (ergot) gewonnen. Es ist auch in anderen Pilzen reichlich vertreten, besonders in der Hefe. Auch im Kakao und in Pflanzenölen kommt es vor. In grünen Gemüsen findet es sich kaum.

Es hat folgende *Konstitutionsformel*:



Wir erkennen aus der Formel, daß sich die Kohlenstoffatome auf 3 Sechsringe, einen Fünfring und mehrere Seitenketten verteilen. An diesem Gerüst sind die Wasserstoffatome und die Hydroxylgruppe in gesetzmäßiger Weise untergebracht. Das Molekül ist ungesättigt; die drei Doppelbindungen sind zum Teil in der langen Seitenkette, zum Teil im Ring eingebaut. Sie und die Hydroxylgruppe sind die reaktionsfähigsten Stellen im Molekül.



Denken wir uns den Fünfring mit der langen Seitenkette, die beiden CH₃-Gruppen, die Hydroxylgruppe und einen Teil der Wasserstoffatome weg, dann sind wir zu einem verhältnismäßig einfachen Körper der Benzolreihe gelangt, nämlich zum *Phenanthren*. Für das Phenanthren, das im Steinkohlenteer gefunden wird und das der Grundkörper vieler Naturstoffe ist, gilt die nebenstehende Konstitutionsformel. Es sind drei Benzolringe miteinander verkettet, und zwar derart, daß zwei davon je zwei Kohlenstoffatome gemeinsam haben. — Man hat das oben angegebene Gedankenexperiment tatsächlich fast in der gleichen Weise durchgeführt. Durch milden „oxydativen Abbau“ ist man zu einem Phenanthren-

abkömmling gelangt, der noch den aus der Ergosterienformel ersichtlichen 5-Ring enthält und dessen Konstitution man durch Vergleich mit einem synthetisch gewonnenen Produkt beweisen konnte. Damit war der Nachweis für das Kohlenstoffskelett des Ergosterins erbracht. Die endgültige Konstitution war jedoch nur auf Grund jahrzehntelang gewonnener Erfahrungen festzulegen.

Was wir hier kurz zeigen wollten, ist *ein Blick in die Art und Weise der chemischen Erforschung der Naturstoffe*, die also grundsätzlich so verläuft, daß man diese durch Reaktionen von übersichtlichem Verlauf auf bekannte Körper zurückzuführen versucht. Man „baut“ die Naturstoffe so lange „ab“, bis man zu einfachen Körpern gelangt, und zieht dann auf Grund der angewandten „Abbaumethoden“ Rückschlüsse auf die Konstitution des Ausgangskörpers. Vielfach sind die Endprodukte des Abbaues bekannte Körper, manchmal ist man aber gezwungen, sie zu synthetisieren, weil sie noch unbekannt sind. Im allgemeinen gilt die Konstitution des Naturstoffes erst dann als voll bewiesen, wenn die Synthese durchgeführt ist.

Die Umwandlung des Ergosterins in antirachitisches Vitamin.

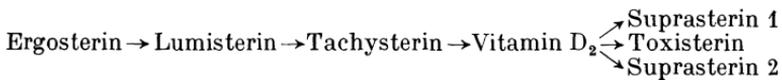
Der Weg, der zu der Erkenntnis der Umwandelbarkeit des Ergosterins in Vitamin D führte, war langwierig und nicht immer gerade. Im Jahre 1919 beobachtete ein Berliner Kinderarzt die Heilwirkung ultravioletter Strahlen bei rachitischen Kindern. Diese Beobachtung brachte indessen zunächst nur Verwirrung; denn es war etwa um die gleiche Zeit auf angelsächsischer Seite gezeigt worden, daß Lebertran ein ausgezeichnetes Mittel gegen Rachitis ist. Wie sollten nun zwei so verschiedene Dinge die gleiche Wirkung haben? Es fand sich jedoch bald ein Ausweg: In Nordamerika wurde beobachtet, daß es gar nicht notwendig ist, die kranken Kinder (oder Ratten) zu bestrahlen, sondern daß es genügt, wenn man deren Nahrung vorher einer Bestrahlung aussetzt. Es wurde daraus ganz richtig geschlossen, daß durch Licht in der Nahrung ein antirachitischer Stoff entstehen kann.

Weiterhin ergab sich der zwingende Schluß, daß bei der Belichtung rachitischer Kinder der gleiche Vorgang anzunehmen war, nämlich die Umwandlung eines an sich unwirksamen Stoffes, eines Pro-Vitamins, in antirachitischen Schutzstoff. Bei der chemischen Bearbeitung wurde nun gefunden, daß der unverseifbare Anteil der Fette diese Eigenschaft in besonderem Maße besitzt. Durch die weiteren Untersuchungen englischer und amerikanischer Forscher trat bald zutage, daß man auch Sterine durch Bestrahlung „aktivieren“ kann. Lange Zeit glaubte man, daß das Cholesterin selbst durch Belichtung in das Vitamin überginge. Als man dieses aber sehr sorgfältig reinigte — und von nun an beteiligten sich besonders Göttinger Forscher an der Arbeit —, fand man, daß Cholesterin nicht zu Vitamin aktivierbar ist. Durch Messung der Absorptionsspektren wurde weiterhin entdeckt, daß bei der Reinigung des Cholesterins ein Begleitstoff verlorengeht, der das ultraviolette Licht weniger leicht durchläßt als das Cholesterin selber, der, mit anderen Worten, stärker absorbiert. Diese Beobachtung war von großer Wichtigkeit. Man unterteilte („fraktionierte“) große Mengen von rohem Cholesterin in viele Einzelportionen („Fraktionen“), die sich alle voneinander unterschieden, und prüfte nun in jeder Fraktion einerseits die Aktivierbarkeit zu Vitamin D, andererseits die Absorption. Dabei entdeckte man Zusammenhänge zwischen der Vitaminwirkung und besonderen „Absorptionsbanden“, deren weitere Verfolgung ergab, daß dem Pro-Vitamin ein ganz bestimmtes Absorptionsspektrum zuzuordnen ist. Nun hatte man natürlich ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Hand und war nicht mehr so sehr auf langwierige Tierversuche angewiesen. Es dauerte daher nicht mehr sehr lange, bis in dem *Ergosterin* der gesuchte *durch ultraviolettes Licht zu Vitamin D aktivierbare* Begleiter des Cholesterins gefunden war (vgl. Abb. 24).

Nun wußte man zwar, daß das Vitamin D aus Ergosterin entsteht, aber das *Wesen dieses Vorganges und die Zusammensetzung des Vitamins* waren noch unerforscht. Schon die Ausarbeitung der günstigsten Belichtungsbedingungen erforderte viele Experimente. Der Einfluß der Temperatur, des

Luftsauerstoffes, der Belichtungsdauer und vor allem der Wellenlänge des eingestrahltten Lichtes auf die Menge des entstandenen Vitamins (auf die „Ausbeute“) mußte genau untersucht werden. Trotz vieler mühevoller Untersuchungen ist es aber auch heute — selbst unter optimalen Arbeitsbedingungen (Ausschluß des Luftsauerstoffes, Licht von einer Wellenlänge zwischen 260 und 300 m μ) — nicht möglich, den Vorgang so zu leiten, daß nur das Vitamin und keine Nebenprodukte entstehen. Man muß das Vitamin also aus dem entstandenen Gemisch von Stoffen auf chemischem Wege herausholen. Dies gelang in England und Deutschland fast gleichzeitig. Die englischen Forscher nannten das isolierte Vitamin „Kalziferol“. In Deutschland wird es, zum Unterschied vom Vitamin des Lebertrans, „Vitamin D₂“ genannt.

Der Belichtungsvorgang verläuft in mehreren Etappen, die man aus dem folgenden Schema ersehen kann:



Das Vitamin entsteht also nicht als erstes Produkt, sondern erst nach 2 Zwischenstufen und wird selbst in 3 weitere Produkte umgewandelt. Man sollte meinen, daß nach der Erken-

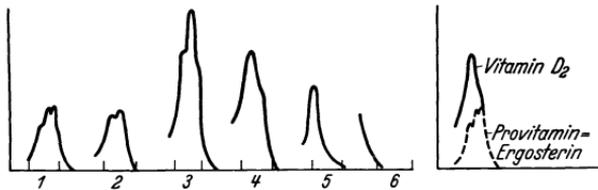


Abb. 24. Absorptionsspektren des Ergosterins und seiner Bestrahlungsprodukte. (Nach Windaus.) 1 = Ergosterin. 2 = Lumisterin. 3 = Tachysterin. 4 = Vitamin D₂. 5 = Toxisterin. 6 = Suprasterin.

nung des Umwandlungsvorgangs eine Möglichkeit bestünde, die Reaktion so zu leiten, daß ausschließlich Vitamin D₂ gewonnen werden kann. Das hat sich aber deshalb nicht verwirklichen lassen, weil die einzelnen Vorgänge nicht nur nacheinander, sondern auch nebeneinander verlaufen. Mit anderen Worten: zunächst beginnt die Bildung des Lumisterins

aus Ergosterin; während dieses Prozesses setzt nun schon die Umwandlung des Lumisterins in Tachysterin ein, so daß bereits zwei Vorgänge nebeneinander verlaufen. Aus dem Tachysterin entsteht wiederum bald nach seiner Bildung das Vitamin D_2 und dieses setzt sich — während noch die Umwandlung von Ergosterin in Lumisterin in Gang ist — bereits zu neuen Produkten um. So ist es zu erklären, daß alle Belichtungsprodukte stets gleichzeitig vorhanden sind. *Die einzelnen Vorgänge sind bezüglich ihrer Geschwindigkeit eben zu wenig verschieden.*

Man erhält die besten Ausbeuten an Vitamin D_2 , wenn man den Vorgang dann unterbricht, wenn noch die Hälfte des angewandten Ergosterins unverändert ist. Man kann dieses zurückgewinnen und von neuem verwenden.

Reindarstellung des Vitamins D_2 aus Hefe.

Die *Reindarstellung von Vitamin D_2* gestaltet sich mit wenigen Worten nun so, daß man gewaschene, abgepreßte Hefezellen mit Alkali „verseift“, aus der wässerigen Seifenlösung das „Unverseifbare“ mit Äther ausschüttelt und nun aus diesem ätherlöslichen Teil das Ergosterin auf verhältnismäßig einfache Weise kristallisiert. Es wird dann in Benzol gelöst und in einem rotierenden Quarzgefäß mit dem Lichtbogen einer Quecksilber- oder Magnesiumlampe bestrahlt. (Quarzgefäße muß man deshalb verwenden, weil Glas die Strahlung nicht durchläßt.) Aus der bestrahlten Lösung fällt man das unveränderte Ergosterin mit einem für viele Sterine brauchbaren Fällungsmittel, dem Digitonin, aus, dann entfernt man auf ziemlich mühevoller Art und Weise auch die anderen Nebenprodukte und erhält das Vitamin schließlich kristallisiert.

Zur Verwendung in der Heilkunde muß von den Nebenprodukten vor allem das Toxisterin entfernt werden, denn es ist, wie sein Name verrät, ein ausgesprochen giftiger Körper.

Vitamin D und D_2 .

Das so gewonnene *Vitamin* wird mit D_2 bezeichnet, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil das im Lebertran vorhandene nicht rein isoliert ist und man somit nicht ohne

weiteres prüfen kann, ob beide identisch sind. Es sprechen in der Tat einige Tatsachen gegen eine Identität der beiden. Neben chemischen und physikalischen Unterschieden bestehen besonders im physiologischen Verhalten Verschiedenheiten. Während gleiche Dosen von D und D_2 bei der Ratte vollkommen gleich wirken, ergibt sich an rachitischen Kücken die überraschende Tatsache, daß das aus Ergosterin gewonnene D_2 viel schwächer wirksam ist als das Lebertran-Vitamin.

Man hat in jüngster Zeit weitere D-Vitamine künstlich darstellen können, und zwar auf rein chemischem Weg durch Umwandlung von Sterinen. Auch sie unterscheiden sich in der Wirkungseinheit von dem Lebertran-Vitamin, so daß wir heute schon eine ganze Reihe von „D-Vitaminen“ besitzen.

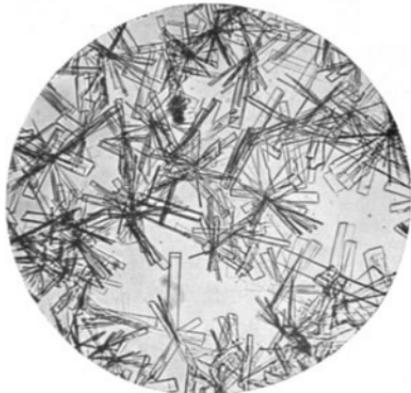


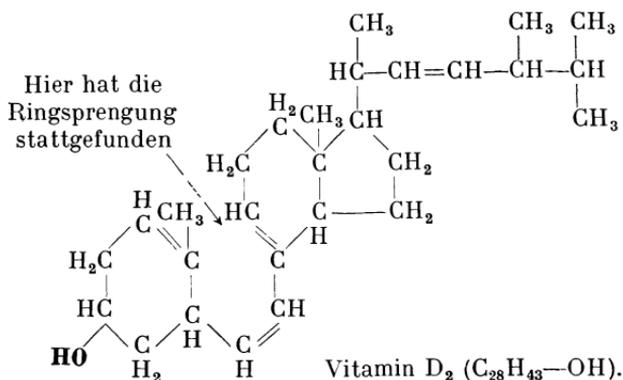
Abb. 25. Kristallisiertes Vitamin D_2 .
(Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

Die chemische Natur des Vitamins D_2 (Kalziferol).

Wenn wir nun die stofflichen Eigenschaften von Ergosterin und Vitamin D_2 vergleichen, so ergeben sich bereits im Schmelzpunkt derartige Unterschiede, daß wir auf eine Verschiedenheit der Konstitution schließen können, trotzdem die Zusammensetzung beider vollkommen gleich ist, nämlich $C_{28}H_{43}-OH$. Ergosterin schmilzt nämlich bei 180° , Vitamin D_2 bei 117° . Auch die spezifische Drehung der beiden Stoffe ist verschieden. Ergosterin und Vitamin D_2 sind also „isomer“ (von gleicher Zusammensetzung, aber verschiedener Konstitution), und die Wirkung des Lichtes besteht demnach in einer Verschiebung der Bindungsverhältnisse innerhalb des Ergosterinmoleküls, in einer „Umlagerung“.

Die Aufklärung des Vitamins D₂ ging nur deshalb so verhältnismäßig rasch vonstatten, weil die Konstitution der Sterine und der nahe verwandten Gallensäuren (besonders auf Grund deutscher Arbeiten) weitgehend erforscht war.

Für die Ableitung der Struktur des Vitamins D₂ von der des Ergosterins war die Tatsache von ausschlaggebender Bedeutung, daß jenes stärker ungesättigt ist als dieses. Ein Molekül Ergosterin nimmt nämlich bei der Hydrierung mit katalytisch angeregtem Wasserstoff entsprechend den drei aufgezeichneten Doppelbindungen 3 Moleküle Wasserstoff auf, das Vitamin D₂ aber 4. Es ist demnach eine weitere ungesättigte Bindung entstanden. Aus valenz-chemischen Gründen (d. h. weil die Wertigkeit oder das Bindungsvermögen der Atome konstant bleiben muß) ist dies aber nur möglich, wenn einer der Ringe sich geöffnet hat. Dies war am ehesten in dem die beiden Doppelbindungen tragenden Ring zu erwarten, weil diese gegen Licht am reaktionsfähigsten sind. Unter Berücksichtigung weiterer Tatsachen muß man dem Vitamin D₂ heute die folgende Konstitution zuerkennen:



Die Umlagerung des Ergosterins in das Vitamin D₂ besteht demnach in der Sprengung des einen Ringes und der Bildung einer neuen Doppelbindung unter Verlagerung der bereits vorhandenen Doppelbindungen.

„Photoreaktionen“.

Die Bildung des Vitamins D₂ stellt ein Beispiel aus einer großen Anzahl sogenannter „photochemischer Reaktionen“ dar. Für alle gilt ganz allgemein, daß nur dasjenige Licht chemisch einwirkt, das absorbiert wird. Daher findet die Vitamin-D₂-Bildung bei Wellenlängen zwischen 260 und 300 m μ statt; denn das ist das Gebiet der stärksten Absorption (vgl. Abb. 24). Handelt es sich in unserem Beispiel lediglich um eine Umlagerung, so muß aber doch noch erwähnt werden, daß in gleicher Weise auch Zersetzungs- und Aufbaureaktionen vorkommen. Die wichtigsten Photoreaktionen sind *aufbauender Art*. So geht die *Assimilation* ebenfalls nur im Sonnenlicht vonstatten, weil die nötige Energie von dem absorbierten Licht geliefert werden muß.

Chemische Beziehungen zu anderen Naturstoffen.

Das Phenanthrengerüst ist nicht nur den Sterinen eigentümlich, sondern findet sich bei einer Reihe physiologisch wichtiger Naturstoffe ganz anderen Charakters. Von ihnen stehen die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone und die für die Nahrungsaufnahme wichtigen Gallensäuren den Sterinen noch am nächsten. Die chemischen Beziehungen unter ihnen sind verhältnismäßig einfach. Ein etwas weiterer Verwandter tierischer Herkunft ist das Krötengift Bufotalin. Von pflanzlichen Erzeugnissen gehören hierher das Morphin und Kodein und die Herz-Anregungsmittel der Digitalis- (Fingerhut-) Arten. Alle diese verschiedenartigen Körper sind über das Phenanthrengerüst chemisch miteinander verwandt.

Physiologische Wirkungsweise.

Über die Wirkungsweise des D-Vitamins im Organismus ist eine Unzahl von Untersuchungen angestellt worden. Wenn trotzdem noch vieles unbeantwortet ist, so beweist das nur, wie schwer es ist, die Vorgänge innerhalb eines komplizierten Zellapparates zu erkennen; denn man läuft immer Gefahr, daß der Körper durch den zur Beobachtung der Vorgänge

nötigen Eingriff so umgestimmt wird, daß andere, unwichtige Tatsachen als wesentlich mitregistriert werden.

Als Hauptmerkmal der Rachitis haben wir die Störung des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels kennengelernt. Da dieser durch die Zufuhr von Vitamin D behoben wird, unterliegt es keinem Zweifel, daß dem Vitamin die Aufgabe zukommt, diesen Mineralstoffwechsel in der richtigen Bahn zu halten. Dazu gehört in erster Linie die Verhinderung einer ungenutzten Ausscheidung von Kalk und phosphorsauren Salzen. Ferner gehört hierzu die Aufrechterhaltung des gegenseitigen Mengenverhältnisses von Ca und P. Wir schließen dies daraus, daß die relative Phosphorverarmung des rachitischen Tieres ($\text{Ca}:\text{P}=4:1$ statt $4:4$) durch Vitamin D behoben wird. Der innige Zusammenhang des Vitamin-D-Bedarfes mit dem Gehalt der Nahrung an Kalzium- und Phosphorsalzen geht noch klarer aus folgender Beobachtung hervor: Verabreicht man normalen Ratten eine rachitogene Kost, die Ca und P in ungefähr gleicher Menge enthält, dann entsteht Rachitis nur sehr langsam und unregelmäßig und wird schon durch ganz geringe Vitaminmengen ausgeheilt. Füttern wir aber eine kalkreiche Kost, so entsteht die Rachitis rasch und mit großer Regelmäßigkeit, und die Heilung erfordert weit größere Vitamin-D-Mengen. (Daher führt auch die mineralsalzreichere Kuhmilch trotz höheren D-Gehaltes leichter zu Rachitis als die salzarme Frauenmilch.)

Der *Aufbau der Knochen* geschieht durch Fermente. Es ist also nicht so, daß sich aus leichtlöslichen Kalziumsalzen und Phosphaten, wie im Reagenzglas, einfach schwerlösliches Kalziumphosphat niederschlägt, sondern der Mechanismus ist viel feiner. Soweit wir ihn heute durchblicken können, müssen beide Salze in besonderem Lösungszustand vorhanden sein. Das Zustandekommen dieser besonderen Kalzium- und Phosphorsäureverbindungen als Vorstufe der Knochenbildung hängt aber von der Anwesenheit des D-Vitamins ab. Dieses greift also unmittelbar in die Vorbereitung zur Knochenbildung ein. Am Knochen selber begegnet uns ein anderer Regulator, nämlich das Hormon der Nebenschilddrüse. Ihm scheint die Bildung der Knochenmasse aus den vom

Vitamin D gebildeten besonderen Vorstufen zu obliegen. Hier zeigt sich also besonders schön die Zusammenarbeit von Hormonen und Vitaminen. Es sprechen viele Tatsachen dafür, daß Nebenschilddrüsenhormon und Vitamin D zum Teil gerade entgegengesetzte Aufgaben haben und bestimmte „Gleichgewichte“ im Mineralstoffwechsel aufrechterhalten.

In diesem Zusammenhang sei noch eine kleine Rechnung erwähnt, die uns so recht vor Augen führt, wie winzig die Vitamin-D-Mengen im Verhältnis zu den anderen Zellbestandteilen normalerweise sind. Eine Ratte von 50 g braucht zur Heilung der Rachitis im Verlaufe einer Woche etwa 0,02 γ Vitamin D₂. Rechnet man sich die Zahl der Zellen einer Ratte annähernd aus, so findet man, daß auf eine Zelle rund 500 Moleküle Vitamin entfallen. Das erscheint verhältnismäßig hoch. Wenn man aber weiterhin bedenkt, daß eine einzige Zelle etwa 3 Billionen Moleküle der verschiedensten Art und darunter ungefähr 400 Milliarden Moleküle Eiweiß und Lipide enthält, dann ergibt sich schließlich, daß *1 Molekül Vitamin D₂ auf 800 Millionen Moleküle Eiweiß und Lipide trifft. Daraus kann man schließen, daß dem Vitamin innerhalb der Zelle ganz bestimmte ausgesuchte Angriffspunkte zufallen müssen.*

Zum Vergleich sei angeführt, daß ein Molekül Vitamin A nach dieser Rechnung auf 40 Millionen, ein Molekül B₂ auf 2 Millionen Moleküle Eiweiß und Lipide trifft.

Das Fruchtbarkeits- oder Antisterilitäts-Vitamin E.

Das *Vitamin E ist nur einer der Regulatoren*, welche die normale Fortpflanzung gewährleisten. Diese erscheint vielmehr als das Ergebnis der Zusammenarbeit vieler Einzel-faktoren. Das Fehlen eines dieser Regler genügt, um das ganze Geschehen in Unordnung zu bringen.

Vorkommen und Bestimmungsmethoden.

Die *beste Vitamin-E-Quelle sind Weizen- und andere Samenkeimlinge* (z. B. Erdnüsse). Ihr Gehalt wird von keinem anderen Pflanzenmaterial erreicht. Sehr viel E-Vitamin

enthalten weiterhin Brunnenkresse und Salat. Hingegen weisen Fleisch, Eier, Gerste, Hafer, Reis u. a. nur wenig auf. Noch ärmer sind Butter und Milch. Mehl ist fast Vitamin-E-frei. Lebertran enthält ebenfalls fast nichts. Tierische Produkte sind überhaupt E-arm, weil anscheinend keine Speicherung stattfindet. Die durchschnittliche Ernährung des Menschen ist so, daß praktisch keine E-Avitaminosen beobachtet wurden.

Die Nachweis- und Bestimmungsmethoden sind langwierig und kostspielig. Die Versuche erstrecken sich über Monate oder gar Jahre; denn die Mangelercheinungen stellen sich vielfach erst in einer späteren Generation ein, d. h. die Muttertiere können trotz längeren E-Mangels mehrere Würfe vollkommen normal ausführen. Die Jungtiere werden indessen früher steril, weil sie keinen Schutzstoff gespeichert haben. — Man kann auch hier, wie bei den anderen Vitaminen, einen kurativen und einen prophylaktischen Test ausführen. Im ersteren Fall füttert man Weibchen so lange E-frei, bis der Fötus (nach der jeweiligen Befruchtung) nach 20 Tagen abstirbt und resorbiert wird. Dann wird das zu prüfende Futter zugelegt und beobachtet, ob der nächste Wurf normal ausfällt. Die Kontrollen sind natürlich äußerst wichtig. — Trotz der mühevollen und zeitraubenden Versuchstechnik hat man in der chemischen Erforschung des Vitamins gute Fortschritte gemacht.

Man gewinnt das Vitamin E aus dem unverseifbaren Anteil des aus Weizenkeimlingen gewonnenen Öles durch Umlösen aus verschiedenen Lösungsmitteln. Die Reinheit der besten Präparate ist derart, daß 3—5 mg imstande sind, bei der Ratte normale Fortpflanzung zu gewährleisten. Verglichen mit der Minimaldosis des Vitamins D_2 erscheint diese Menge sehr hoch; doch muß man bedenken, daß auch die Minimaldosis des Vitamins C sehr beträchtlich ist.

Chemische Natur.

Das Vitamin E von der Zusammensetzung $C_{29}H_{60}O_2$ (oder einer ähnlichen) ist als fettlöslicher Körper gekennzeichnet worden. Es ist verhältnismäßig beständig. Erhitzen oder Be-

handeln mit Säuren und Alkalien können ihm z. B. nichts anhaben, und auch Luftsauerstoff greift nur langsam an. Reines E-Vitamin ist weniger luftbeständig als Rohpräparate.

In jüngster Zeit konnte das E-Vitamin auch kristallisiert werden. Es enthält eine Doppelbindung, die sich durch Addition von Brom nachweisen läßt, und eine Hydroxylgruppe. Die Konstitution ist noch nicht aufgeklärt.

Das antihämorrhagische Vitamin K,

das jüngst in Kopenhagen entdeckt wurde, gehört ebenfalls zu den fettlöslichen Körpern. Es hat bezüglich Vorkommen und Beständigkeit eine gewisse Ähnlichkeit mit dem E-Vitamin. Man hat es aber noch nicht rein darstellen können und weiß demgemäß über seine chemische Natur so gut wie gar nichts. Bis jetzt ist lediglich der Nachweis seiner Existenz erbracht worden.

Schweineleber, Hanfsamen, Tomaten und Kohl enthalten beträchtliche Mengen Vitamin K. Rindsleber hingegen ist wirkungslos. Roggen, Weizen und andere Getreidesorten enthalten nur wenig Vitamin K.

Zum Nachweis und zur Bestimmung kann man neben der Beobachtung der Blutungen die Gerinnungszeit des Kückenblutes verwenden. Die verminderte Blutgerinnung bei K-frei ernährten Tieren wird bei Zulage des Vitamins wieder gesteigert, so daß man aus der Gerinnungsdauer Rückschlüsse auf die Mengen von zugelegtem K-Vitamin ziehen kann.

Das antineuritische Vitamin B₁ (Antineurin).

Die Zahl der B-Vitamine ist auch heute noch nicht endgültig. Zwei sind rein kristallisiert worden, die übrigen kennt man nur an Hand ihrer Wirkungen. Die ganze Gruppe wurde — wie eingangs schon dargetan — bis vor etwa 10 Jahren als ein einheitliches Vitamin angesehen. Durch den Nachweis des „Anti-Pellagra-Faktors“ neben dem antineuritischen Vitamin wurden die beiden Hauptvertreter der Gruppe deutlich umrissen. Sie sind beide dadurch zu unterscheiden, daß *das antineuritische Vitamin beim Erhitzen zerstört wird, während das „Anti-Pellagra-Vitamin“ kochbeständig ist.* Dieses unter-

schiedliche Verhalten hat die Bearbeitung des Gebietes sehr erleichtert. Den beiden Hauptvertretern ist eine Anzahl von Wachstumsvitaminen beigelegt, die chemisch größtenteils noch unerforscht sind.

Die Schutzwirkung von Reiskeie gegen Beriberi wurde vor etwa 40 Jahren bekannt; die ersten kristallisierten (aber noch unreinen) B₁-Präparate hatte man vor etwa 25 Jahren in Händen. Und trotzdem liegen noch heute englische, amerikanische, holländische und deutsche Forscher in eifrigem Wettstreit um die Erforschung der Konstitution. Die Geschichte des Vitamins B₁ stellt somit — in kurzen Zügen — den Werdegang der gesamten Vitaminforschung dar!

Vorkommen.

Neben dem *Reiskeimling* ist vor allem die *Hefe* ein ausgezeichnetes Material zur Gewinnung von B₁. Aus beiden hat man das Vitamin kristallisiert erhalten. Es gibt noch eine Reihe anderer Nahrungsmittel, die B₁ in beträchtlicher Menge enthalten. Die untenstehende Tabelle gibt diejenige Menge Material an, die bei täglicher Verabreichung eine von Krämpfen befallene polyneuritische Taube heilt. (Die niedrigsten Zahlen bedeuten also das wertvollste Material.)

Zur Heilung einer polyneuritischen
Taube notwendige Menge
(g oder ccm)

Trockenhefe	0,5—1,0
Weizenkeime	1,5—2,5
Vollgerste	3,5—4,5
Roggen	5—6
Hafermehl	7—10
Mais	3,5—4,0
Mais,- Reiskeime	0,5—1,0
Reisschalen	10
Spinat, Erbsen, Karotten	5—10
Kohl, Salat, Bohnen	5—10
Kartoffeln, Rüben	10—15
Tomatensaft	25—30
Kuhmilch	3,5—35
Eigelb	1,5—3,0
Rindfleisch	5—20
Herzmuskel, Gehirn, Leber	1—6

Auffällig ist der niedrige Gehalt einiger Hauptnahrungsmittel, wie Rindfleisch, Kuhmilch und Kartoffeln. Hinzugefügt sei, daß Frauen- und Ziegenmilch ebenfalls B₁-arm sind. Wichtig ist ferner, daß beim Mahlen des Getreides fast die ganzen B₁-Vorräte in die Kleie gelangen. *Je weißer das Mehl ist, um so weniger Vitamin enthält es.* — Beim Kochen der Nahrung wird ein Teil des Vitamins zerstört. Trotzdem besteht bei einem einigermaßen normal essenden Menschen keine Gefahr für B₁-Mangel.

Bestimmungsmethoden.

Neben chemischen Farbreaktionen und der Messung des Absorptionsspektrums, die eine gewisse Erleichterung bieten, ist man vor allem auf Tierversuche angewiesen.

Die Krampfanfälle der polyneuritischen Taube werden am häufigsten herangezogen, wobei meist der kurative Test Verwendung findet. Die Tiere werden mit unter Druck erhitztem („autoklaviertem“) poliertem Reis, Lebertran und Wasser ernährt. Nach einigen Wochen bekommt ungefähr die Hälfte der Tauben Krampfanfälle, die übrigen erkranken an den früher beschriebenen Lähmungserscheinungen. (Die letzteren lassen sich indessen nicht zu einem Test verwenden.) Die Verabreichung des zu prüfenden Materials kann durch Verfüttern geschehen; noch besser aber ist es, einen wässrigen Auszug zu machen und diesen unter die Flügel einzuspritzen. Die Heilung tritt im Verlaufe von 3–6 Stunden ein: die Tiere geben ihre krampfartige Haltung auf, sie putzen sich und sind wieder lebhaft. Heilung ist dann eingetreten, wenn innerhalb 36 Stunden kein neuer Anfall eintritt, wobei man die Tiere zur Prüfung an den Füßen packt und im Kreise herumschwingt. Sind sie tatsächlich gesund, so darf dabei kein neuer Krampfanfall eintreten. — Die Tauben-Tagesdosis errechnet man aus der Menge verabreichter Substanz und der Anzahl der Tage bis zum Wiedereintreten der Krämpfe. Wenn man also mit 50 mg Substanz eine fünftägige Heilung erzielen kann, dann ist die *kurative Tauben-Tagesdosis* $50 \text{ mg} : 5 = 10 \text{ mg}$. Reinstes Vitamin B₁ wirkt bei diesem Test in Mengen von weniger als 2 γ .

Neben dem genannten Taubentest ist auch ein kurativer Rattentest üblich. Die Ratteneinheit entspricht 0,5 bis 0,75 Tauben-Tagesdosen.

In England ist eine Methode gebräuchlich, die besonders wegen ihrer physiologischen Bedeutung Beachtung verdient, doch müssen wir zu ihrem Verständnis etwas weiter ausholen und uns kurz mit der *Atmung* befassen. Jedes gesunde lebende Gewebe atmet, d. h. es nimmt Sauerstoff auf und verbrennt damit organische Substanzen (vor allem Zucker) zu Kohlensäure und Wasser, welche als „Stoffwechselprodukte“ ausgeschieden werden. Die bei der Atmung entstehende Energie wird teils als Wärme, teils als „Arbeit“, teils für andere chemische Vorgänge verbraucht. Die Atmung der Gewebe findet nun auch *in vitro* statt, ohne daß der Gesamtorganismus noch etwas dazu tun kann. Das heißt, sie geht eine gewisse Zeit auch dann weiter, wenn man Gewebstücke *frisch* in eine passende Nährlösung bringt und sie mit Luft versorgt. Man kann nun mit Hilfe einer geeigneten Versuchsanordnung den Verbrauch von Sauerstoff und die Bildung von Kohlensäure messen, also die Intensität der Atmung bestimmen.

Das normale Gehirn besitzt einen ziemlich konstanten Sauerstoffverbrauch, so daß man *krankhafte Abweichungen leicht erkennen* kann. So wurde gefunden, daß die Oxydationskraft des Gehirns polyneuritischer Tauben gegenüber Traubenzucker (in Form seines Phosphorsäureesters) und gegenüber Milchsäure (die ein Zwischenprodukt des Zuckerabbaues ist) *in vitro* stark geschwächt ist. Bei anderen Avitaminosen konnte dies nicht beobachtet werden, so daß es sich also um eine „spezifische“ B₁-Mangelercheinung handelt. Je ausgeprägter der Krankheitszustand, desto geringer die Atmung. Diese wird wieder normal, wenn man die Krampfzustände mit Vitamin B₁ heilt, wobei die Atmung fast ebenso rasch wieder normal wird, als der äußerlich erkennbare Zustand sich bessert. Das Vitamin scheint daher sehr rasch in das Gehirn einzudringen. Nun ist diese „Aktivierung“ der Atmung nicht darauf beschränkt, daß man das Antineurin dem lebenden polyneuritischen Tier einverleibt, sondern sie

tritt auch ein, wenn man es den Hirnstücken *in vitro* zusetzt. Damit wird der „*Katatorulintest*“ vereinfacht. Die Zunahme der Atmung geht innerhalb bestimmter Grenzen und unter genau festgelegten Bedingungen der vorhandenen B_1 -Menge parallel, so daß man nur die Sauerstoffaufnahme des avitaminotischen, des mit B_1 aktivierten avitaminotischen und des normalen Hirns vergleichen muß. — Außer dem Gehirn reagiert nur noch die Niere in dieser spezifischen Weise auf B_1 -Mangel bzw. B_1 -Zufuhr; die Oxydation von Muskel-, Leber- und Herzgewebe polyneuritischer Tauben wird durch B_1 nicht gesteigert.

Eine weitere bequeme Nachweismethode beruht darauf, daß der Herzschlag bei B_1 -Mangel sehr verlangsamt ist. Der „Pulstest“ hat gegenüber anderen den Vorteil, daß das Nachlassen des Herzschlags verhältnismäßig rascher eintritt als beispielsweise die Krämpfe bei der Taube. Verwendet werden Ratten mit einem Gewicht von ungefähr 120 g, deren Puls infolge des B_1 - Mangels auf 350 bis 450 Schläge pro Minute gefallen ist. (Die

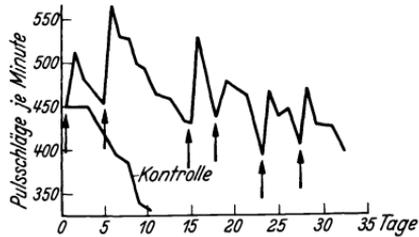


Abb. 26. Pulszahl-Test. (Nach Baker.)

Zählung erfolgt mit Hilfe eines besonderen Apparates, des Elektrokardiographen.) Die obenstehende Abbildung zeigt uns den typischen Verlauf eines derartigen Versuches. Verwendet wurden zwei Ratten. Die eine als Kontrolle dienende wurde fortgesetzt ohne B_1 ernährt, während die andere in Abständen von einigen Tagen jeweils ein B_1 -Präparat verabreicht erhielt. Die Pfeile bedeuten den Tag, an welchem eine neue Zugabe erfolgte. Als Folge der B_1 -Zufuhr sehen wir jeweils ein starkes Ansteigen der Pulszahl, die nun nach und nach in dem Maße wieder zurückgeht, als das Vitamin verbraucht wird. Aus der Intensität und der Dauer der Pulssteigerung kann man auf die Menge des verabreichten Vitamins B_1 schließen.

Der B₁-Bedarf von Mensch und Tier.

Die innigen Beziehungen des antineuritischen Vitamins zum Kohlehydratstoffwechsel zeigen sich darin, daß der Bedarf an Vitamin sehr stark von der Aufnahme von Kohlehydraten abhängt. (Auf diese Zusammenhänge kam man auch bei anderen menschlichen Avitaminosen, als man sah, daß gewisse Nahrungsmittel den Ausbruch der Krankheit geradezu förderten.) Die „Giftwirkung“ von Zucker und mehlhaltigen Speisen bei B₁-Mangel kann also zum Teil damit erklärt werden, daß der Vitaminbedarf größer ist. Bei gleichbleibender Vitaminzufuhr muß also die Krankheit früher eintreten.

Die einzelnen Tierarten haben infolge anderen Stoffwechsels ganz verschiedenen Bedarf an B₁. Für alle gilt indessen, daß trächtige und stillende Tiere besonders große Mengen benötigen. Es ist ganz lehrreich, wie weit die Wissenschaft bereits mit Rechenoperationen in das Gebiet der Vitamine eingedrungen ist: man kann nämlich den B₁-Bedarf eines Tieres im voraus *berechnen*. Man erhält allerdings nicht unmittelbar die B₁-Menge, sondern die Menge eines in bestimmter Weise hergestellten Hefepreparates. Das ist aber gleichgültig; denn aus dem B₁-Gehalt der Hefe lassen sich die Absolutzahlen für reines Vitamin leicht berechnen.

Die Abhängigkeit von der Tierart gibt sich in der Formel als „Konstante“ *K* kund, die Abhängigkeit vom Körpergewicht ist eine sog. Exponentialfunktion. Die Originalformel der amerikanischen Forscher lautet:

$$\text{Vitamin-B}_1\text{-Bedarf (mg)} = \text{Gewicht}^{5/3} \text{ (g)} \times K.$$

Man muß also das Gewicht in *Gramm* angeben, dann erhält man den Bedarf in *Milligramm* Trockenhefe. Die Konstante *K* ist für die Maus 0,15, für die Ratte 0,01, für die Taube 0,0037 und für den Hund 0,000076; sie nimmt also mit zunehmender Tierart ab. Das bedeutet aber, daß der Bedarf bei größerer Tierart infolge des anderen Stoffwechsels verhältnismäßig geringer ist. Für einen Hund von 10 kg berechnet man nach der Formel:

$$\text{Vit.-Bed.} = 10000^{5/3} \times 0,000076 = 354 \text{ mg.}$$

Im Experiment hat man tatsächlich einen täglichen Bedarf von 360 mg gefunden.

Eine ähnliche Formel gilt für den Vitaminbedarf des Menschen. Sie lautet:

$$\text{Vit.-Bed.}_{(\text{mg})} = \text{Kal.} \times \text{Gewicht}_{(\text{Gramm})} \times 0,0000284.$$

Darin bedeutet Kal. (= Kalorien) den gesamten Energieumsatz pro Tag, während 0,0000284 die Konstante für die „Art Mensch“ ist. In dem Wert für Kal. kommt zum Ausdruck, daß der B₁-Bedarf von dem Stoffwechsel abhängig ist.

Der Mensch braucht pro Tag 100 bis 150 Ratteneinheiten, das sind weniger als 0,5 mg reines Vitamin. Fast alle Tierarten sind auf B₁-Zufuhr angewiesen. *Scheinbare Ausnahmen* sind das Rind, das Schaf und die Ziege. Es hat sich aber herausgestellt, daß auch sie nicht ohne B₁ leben können: sie beziehen es nur unmittelbar von ihren Darmbakterien, welche es aus den Nährstoffen synthetisieren (vgl. früher).

Darstellung und Eigenschaften.

Die Reindarstellung ist ziemlich langwierig und schwierig. Aus 50 kg Trockenhefe gewinnt man heute 60 mg reines Vitamin, aus der gleichen Menge Reiskleie 250 mg.

Vitamin B₁ ist in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich. Die Inaktivierung beim Erhitzen hängt von den näheren Umständen ab; trockenes Erhitzen schadet z. B. weniger als Kochen in Lösung. In Gegenwart von Säuren ist es wiederum stabiler als in alkalischer Lösung. — Von Fullererde, einer bestimmten Tonerde, wird es bei neutraler Reaktion leicht adsorbiert, nicht dagegen bei saurer Reaktion. Das Vitamin B₂ und der Anti-Pellagra-Faktor werden in dessen bei saurer Reaktion



Abb. 27. Kristalle von Vitamin B₁ (Antineurin) Dichlorhydrat. (Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

von der Fullererde gebunden. Mit dieser *Adsorptionsmethode* hat man also ein einfaches Verfahren zur Unterscheidung und Trennung der Hauptvertreter des B-Komplexes zur Hand.

Das Vitamin B₁ ist eine basische Substanz und bildet als solche mit (zwei Molekülen) Salzsäure ein neutrales Salz (Dichlorhydrat). Die Salze sind ganz allgemein beständiger als die freie Base und werden daher zur Herstellung haltbarer Präparate sehr geschätzt. Als Base bildet das Antineurin mit komplizierten Säuren, wie Phosphorwolframsäure oder Pikrolonsäure, in Wasser schwer lösliche Niederschläge, die sich zur Abscheidung des Vitamins aus Lösungen eignen. — Zur

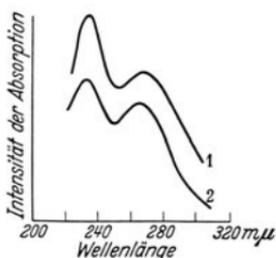


Abb. 28. Absorptionsspektrum von Vitamin B₁-Dichlorhydrat.

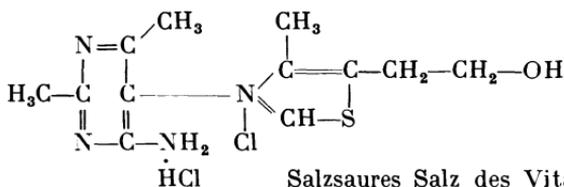
(Nach Williams.) (1 = in Alkohol. 2 = in Wasser.)

Reindarstellung macht man sowohl von seiner Adsorbierbarkeit aus neutraler Lösung als auch von den genannten schwer löslichen Salzen Gebrauch. — Die Vitaminbase von der Zusammensetzung C₁₂H₁₆ON₄S schmilzt bei 220°; die Salze schmelzen allgemein höher, so das Dichlorhydrat z. B. bei 250°. Dem Auge erscheint B₁ farblos; es absorbiert jedoch im ultravioletten Teil des Spektrums. Das Absorptionsspektrum ist aber nicht eindeutig bestimmt, wenn

man es unterläßt, die genauen Bedingungen der Lösung anzugeben; denn die Lage und Höhe der Absorptionsbanden, d. h. die Art und Stärke der Absorption, sind von den näheren Umständen abhängig. (Das gilt allgemein für alle Substanzen. Bei vielen sind die Unterschiede indessen gering. Das Vitamin B₁ ist in dieser Beziehung aber besonders empfindlich, und zwar reagiert es als basische Substanz besonders auf Veränderungen im Säure- und Basengehalt der Lösungen.) Das B₁-Dichlorhydrat hat je eine starke Absorptionsbande bei 235 und 268 mμ (Lösungsmittel reines Wasser). In Alkohol ist die Lage der Banden gleich, die Intensität der Absorption dagegen größer. Wir bringen zur Veranschaulichung einen Vergleich der Absorption in Wasser und in Alkohol (Abb. 28).

Die Konstitution.

Die jüngsten Ergebnisse der Forschung sprechen für folgende Konstitution des (meist vorliegenden) Dichlorhydrates:



Wir erkennen an der Formel, daß Vitamin B₁ aus einem Sechsring mit zwei Stickstoffatomen und einem Fünfring mit einem Stickstoff- und einem Schwefelatom aufgebaut ist. Der Sechsring oder „Pyrimidinring“ hat mit dem äußeren stickstoffhaltigen Ring des Vitamins B₂ eine gewisse Verwandtschaft. Der schwefelhaltige Ring leitet sich von dem sog. „Thiazol“ ab.

Die Salzbildung (d. h. in diesem Falle die Bindung von Cl bzw. HCl) findet an zwei Stickstoffatomen statt, die eben für die basischen Eigenschaften des Moleküls verantwortlich sind.

Die Taubenwachstumsfaktoren B₃ und B₅ sind Ergänzungsstoffe des Vitamins B₁. Für sich allein ist keiner der Faktoren im Wachstum wirksam, sondern nur zusammen mit B₁.

Vitamin B₃ kommt im Weizen, im Roggen, in der Gerste und der Hefe vor. Fleisch enthält wenig, Milch, Spinat, Kartoffeln und Tomaten enthalten sehr wenig. Es wird durch Erhitzen oder durch Behandlung mit Säuren oder Alkalien leicht zerstört.

Im Gegensatz dazu ist der Faktor B₅ gegen Alkali beständig und kann dadurch von B₃ unterschieden werden. Er findet sich im Weizen und in der Hefe in reichlicher Menge.

Der Anti-Pellagra-Komplex.

Zwischen den Schutzstoffen gegen Pellagra und Beriberi haben sich ganz eigentümliche Parallelen ergeben; denn es hat sich herausgestellt, daß auch zu dem die Hauterkrank-

kung der Pellagra heilenden Vitamin („Anti-Dermatitis-Faktor“) weitere Ergänzungsstoffe gehören, und daß erst das gemeinsame Fehlen das Gesamtbild der Pellagra ausmacht. Die dem Anti-Dermatitis-Faktor beigegebenen Vitamine sind zum Teil durch ihre Wachstumswirkung ausgezeichnet, wobei das eine (B_4) zunächst noch als „Rattenwachstumsfaktor“ angesprochen werden muß, während das andere (B_2) allgemeinere Bedeutung hat. Ferner gehört zum Antipellagrakomplex der die Blutarmut heilende „antianämische Faktor“. Chemisch genau definiert ist von allen diesen bis jetzt nur das

Wachstumsvitamin B_2 (Laktoflavin).

Die Unterteilung der Wachstumswirkung des Anti-Pellagra-Vitamins in die Faktoren B_2 und B_4 ergab sich erst im Laufe der chemischen Untersuchung. Anfangs glaubte man, es handle sich um *ein* Wachstumsvitamin. In Wirklichkeit kommen aber beide sehr häufig nebeneinander vor. Prüft man z. B. Kochsäfte aus Leber, Nieren, Herz, Eiklar oder frische Milch und andere, so findet man — bei Anwendung einer bestimmten Mangel diät — an Ratten sehr gute Wachstumswirkung. Wird nun der in den genannten Nahrungsmitteln in auffälliger Weise vorhandene gelbe, in Lösung stark grün schillernde („fluoreszierende“) Farbstoff angereichert — wobei die farblosen Begleitstoffe größtenteils abgetrennt werden —, dann verschwindet die Wachstumswirkung dieser gereinigten Lösungen. Sie kehrt aber in vollem Umfange wieder, wenn man zu dem Farbstoff einen bestimmten Anteil der abgetrennten Begleitstoffe nachträglich wieder hinzufügt. Damit war nachgewiesen, daß die Ratte zum Wachstum mindestens zwei Vitamine benötigt. Schließlich wurde gefunden, daß *der gelbe, grün fluoreszierende Stoff*, der z. B. *der Molke* ihre Farbe verleiht, *das Vitamin B_2* selbst darstellt.

Farbstoffe von der Art des Vitamins B_2 waren bis vor ganz kurzer Zeit chemisch unbekannt. Das System der organischen Chemie ist somit um eine neue Klasse bereichert worden; denn man kann heute nicht nur das Vitamin, sondern eine ganze Reihe ähnlicher Farbstoffe synthetisch herstellen, die mit dem Vitamin B_2 nur das Grundskelett des Moleküls

gemeinsam haben, sich sonst aber wesentlich unterscheiden. Diese neuen Farbstoffe heißen (nach ihrer gelben Farbe) *Flavine*. Die natürlich vorkommenden Flavine nennt man in ihrer Gesamtheit auch *Lyochrome* (= wasserlösliche Farbstoffe). Sie bilden das Gegenstück zu den *Lipochromen*, den fettlöslichen Farbstoffen des tierischen Körpers, zu denen die Karotinoide gehören. Das Vitamin B₂ wurde in reiner Form zum erstenmal in Heidelberg gewonnen und von seinen Entdeckern *Laktoflavin* genannt (weil es mit dem *Flavin der Milch* identisch ist).

Vorkommen.

Das Vitamin B₂ wurde aus verschiedenen Quellen, sowohl tierischen als auch pflanzlichen, rein dargestellt. Die folgende Tabelle gibt den Flavingehalt verschiedener Nahrungsmittel in Milligramm pro Kilogramm oder Liter. Die Werte gelten nur für das Vitamin B₂, ohne B₄.

	mg Flavin pro kg bzw.
Rindsleber, -niere und -herz	10—20
Gehirn	1—5
Lunge, Milz	0,5—1,0
Blut	0,025
Dorschleber	0,5
Eieralbumin (getrocknetes Eiklar)	15
Bierhefe, trocken	20—30
Karotten	0,2—0,3
Spinat, Aprikosen	0,6—0,8
Tannenhonig	1,0—1,5
Kartoffeln	0,075—0,1
Kuhmilch	1,0
Spatenbräubier, hell	0,3—0,4
Weißwein (Pfalz, Oberhaardt)	0,15—0,2

Wenn wir die Säugetier- und Fischleber bezüglich A, D und B₂ vergleichen, fällt uns das entgegengesetzte Verhältnis im Vitamingehalt auf: viel B₂ und wenig A und D im einen, wenig B₂ und viel A und D im anderen Falle.

Unterscheidung

zwischen freiem und gebundenem B₂.

Wir müssen hier noch einiges über die Art des Vorkommens von Vitamin B₂ einschalten. Es hat sich ergeben, daß

das Laktoflavin in den meisten Fällen gar nicht frei vorkommt, sondern an Eiweiß gebunden ist, was aber für die Wachstumswirkung an der Ratte ohne Belang ist. Zur *Unterscheidung der freien von der gebundenen Form* gibt es eine einfache Versuchsanordnung, die man am besten mit einem *Sieb* vergleicht.

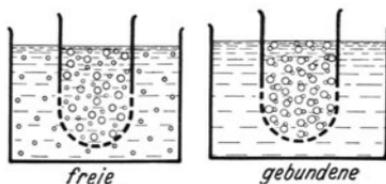
Denken wir uns eine Hülse aus Pergamentpapier (die Skizze gibt einen Querschnitt wieder), in der — in Wasser gelöst — große und kleine Moleküle frei beweglich „umherschwimmen“ (ohne daß wir natürlich die einzelnen irgendwie unmittelbar sehen können). Stellen wir uns ferner vor, die Hülse werde in ein Gefäß mit reinem Wasser gebracht. Nun hat das Pergament feine Poren und läßt Moleküle, deren Querschnitt kleiner als die Öffnung dieser Poren ist, durchtreten. Wenn also in unserem Versuch die kleineren Moleküle einen geringeren, die großen aber einen größeren Querschnitt als die Poren der Hülse haben, dann werden die ersteren nach außen wandern, die letzteren aber innen bleiben müssen. Die Trennung der großen und kleinen Moleküle gelingt leicht, wenn die Unterschiede sehr beträchtlich sind, etwa so wie zwischen Vitaminen und Eiweißkörpern, deren Molekulargewichte sich um mehr als das Hundertfache unterscheiden. Wenn die beiden Molekülarten aber ähnliche Ausmaße haben, dann ist eine Trennung unmöglich.

Mit Hilfe dieser *Dialyse*, wie man den Vorgang nennt, gelingt es nun leicht festzustellen, ob das Vitamin B₂ frei oder (an Eiweiß) gebunden vorliegt. Füllen wir z. B. frische Kuhmilch in den Schlauch, der, statt aus Pergamentpapier, auch aus Zellophan bestehen kann, und lassen wir sie einige Stunden gegen Wasser „dialysieren“, so erkennen wir schon an der Farbe und Fluoreszenz, daß das Laktoflavin nach außen wandert. Wird die Außenflüssigkeit zweibis dreimal gewechselt und nun der Hülsenrückstand im Tierversuch auf B₂ geprüft, so fehlt jegliche Vitaminwirkung, weil das gesamte Vitamin in die Außenflüssigkeit gewandert ist. *In der Milch liegt das Vitamin B₂ also vollständig frei vor.* Füllen wir statt der Milch Eiklar oder Leberpreßsaft in die Hülse, so erkennen wir, daß auch bei mehrtägiger Dauer

der Dialyse kein Farbstoff nach außen tritt: *in der Leber und im Eiklar ist alles Vitamin gebunden*. Kocht man aber vor der Dialyse kurze Zeit auf, dann dialysiert alles Flavin; mit anderen Worten: *durch Erhitzen wird die Bindung an das Eiweiß gesprengt und das Vitamin freigelegt*.

Die Vorrichtung zur Dialyse ist in der folgenden Skizze schematisch aufgezeichnet.

Die linke Hälfte zeigt die kleinen Vitaminmoleküle unabhängig von den großen Eiweißmolekülen: das Flavin dialysiert von innen nach außen. Dabei wandern zunächst nicht alle kleinen Moleküle heraus, sondern es stellt sich nach einer gewissen Zeit ein „Gleichgewicht“ ein, bei dem noch ein Teil innerhalb der Hülse bleibt. Will man alle dialysierbaren Anteile her-



Form des Vitamins B_2

Abb. 29. Dialyse.

ausholen, dann muß man das Außenwasser mehrmals wechseln. — In der rechten Hälfte soll zum Ausdruck kommen, daß die kleinen Vitaminmoleküle fest an die großen Eiweißmoleküle gebunden sind und nun die Poren nicht mehr passieren können. (Die Ausmaße der Poren und Moleküle sind im Verhältnis zur Hülse zu groß gezeichnet.)

Unterscheidung zwischen Laktoflavin- und Laktoflavinphosphorsäure durch Kataphorese.

Die Bindung an das Eiweiß erfolgt durch Vermittlung eines Phosphorsäurerestes, d. h. das Laktoflavin ist mit Phosphorsäure verestert, und diese Vitamin- B_2 -Phosphorsäure ist an Eiweiß gebunden. Infolgedessen ist der Farbstoff aus Milch nicht ohne weiteres identisch mit dem durch Kochen aus Herz, Leber u. a. erhaltenen. Der erstere ist Laktoflavin, der letztere Laktoflavinphosphorsäure.

Wir kennen eine einfache *Methode zur Unterscheidung des Laktoflavins von seinem Phosphorsäureester*. Zu ihrem Verständnis wollen wir uns eine kleine Abschweifung erlauben!

Es darf als bekannt vorausgesetzt werden, daß Salzlösungen

den elektrischen Strom zu leiten vermögen. Im Gegensatz zu den Metallen ist nun bei diesen „Leitern zweiter Klasse“ mit dem Stromdurchgang ein Materialtransport verbunden, d. h. die Verteilung der Salze in der Lösung ist nach einer gewissen Zeit anders als zu Beginn. Mit anderen Worten: der Stromdurchgang kommt nur deshalb zustande, weil in der Lösung von vornherein elektrisch geladene Teilchen (Ionen) vorhanden sind, die durch ihre Wanderung unter dem Einfluß der angelegten Spannung den Elektrizitätstransport ausführen. Die negativen Ionen wandern zum positiven, die positiven zum negativen Pol. Die organischen Verbindungen sind im allgemeinen „elektrisch neutral“; sie wandern daher im elektrischen Felde nicht. Sind sie aber mit einem anderen Molekül chemisch verbunden, dessen Ionen unter dem Einfluß einer elektrischen Spannung den Strom leiten, dann wandern auch sie zu dem einen oder anderen Pol. Greifen wir gleich unser Beispiel heraus! Das Laktoflavin wandert — wie man infolge der Farbe leicht feststellen kann — unter bestimmt festgelegten Versuchsbedingungen *nicht*. Der Phosphorsäureester hingegen besitzt (infolge der besonderen Eigenschaften der

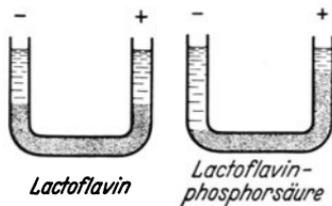


Abb. 30. Kataphorese (Wanderung im elektrischen Feld).

Phosphorsäure und ihrer Salze) die Fähigkeit, zur Anode (+-Pol) zu wandern.

Wir wollen uns die Versuchsanordnung dieser *Kataphorese* an Hand der Skizze (Abb. 30) kurz klarmachen! Man schichtet in den unteren Teil eines U-förmig gebogenen Rohres die Lösung des Vitamins bzw. seines Phosphorsäureesters und darüber (in vorsichtiger Weise und mit Hilfe besonderer Vorrichtungen) eine Salzlösung. Beide Schichten dürfen sich nicht mischen, sondern die Grenze muß scharf ausgebildet sein. Legen wir nun an die beiden Schenkel eine bestimmte Spannung an (220 Volt, bei einer Stromstärke von etwa 10 Milliampère), dann ist das Bild beim Laktoflavin nach einigen Stunden genau so wie am Anfang: die Farbstoffschicht hat ihre Lage nicht verändert. Der Phos-

phorsäureester des Laktoflavin hingegen ist unter den gleichen Bedingungen als geschlossene Schicht zum positiven Pol gewandert.

Außer dieser einfachen Unterscheidungsmöglichkeit gibt es neuerdings auch chemische Methoden, mit deren Hilfe es gelingt, beide Formen des dialysierbaren Vitamins B_2 voneinander zu trennen.

Bestimmungsmethoden.

Die biologische Bestimmung des Vitamins B_2 geschieht mit Hilfe des Wachstumsversuches an Ratten. Die Diät enthält alle B-Faktoren mit Ausnahme von B_2 . Als Rattenwachstumseinheit bezeichnet man diejenige Menge, die bei täglicher Verabreichung imstande ist, bei jungen „gewichtskonstanten“ Ratten von 30–40 g in 4 Wochen eine Gewichtszunahme von 40 g herbeizuführen. Dieser Ratten-einheit entsprechen 7–8 γ reinstes Laktoflavin. Wir bringen hier einige Wachstumskurven von Tieren mit verschiedenen Zulagen von Vitamin B_2 (Abb. 31).

Einfacher ist die Bestimmung auf chemischem und physikalischem Weg. Sie beruht auf der Messung der

gelben Farbe. Da manchmal andere gelbe Farbstoffe das Vitamin begleiten und so einen höheren B_2 -Gehalt vortäuschen würden, schlägt man einen kleinen Umweg ein. Dieser beruht darauf, daß Laktoflavin durch Belichten in alkalischer Lösung in ein chloroformlösliches „Derivat“ (Abkömmling) übergeht, dessen Farbe mit der des Laktoflavin genau übereinstimmt. Da die gelben Begleitstoffe dabei nicht chloroformlöslich werden, kann man sie leicht abtrennen und die Bestimmungsmethode auf diese Weise genauer gestalten. Man bestrahlt also die wässrigen Auszüge des Materials, zieht das „Lumi-Laktoflavin“ mit

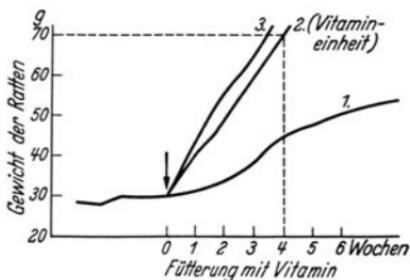


Abb. 31. Wachstumswirkung von Vitamin B_2 bei Ratten. (Nach R. Kuhn.)

- 1 = Zulage v. 5 γ Laktoflavin
- 2 = „ „ 7,5 γ „
- 3 = „ „ 10 γ „

Chloroform aus und mißt die Farbstärke. Hat man diese einmal mit Hilfe eines reinen Präparates genau bestimmt, so kann man aus jedem abgelesenen Wert die Menge des Vitamins unmittelbar angeben. Von Einzelheiten wollen wir indessen absehen; die Methode ist im Prinzip die gleiche wie bei den Karotinen, nur mit dem Unterschied, daß man in einem anderen Teil des Spektrums mißt.

Die Darstellung aus Molke

ist am einfachsten. Man macht sich dabei die Eigenschaft des Laktoflavin, aus saurer Lösung an Fullererde adsorbiert zu

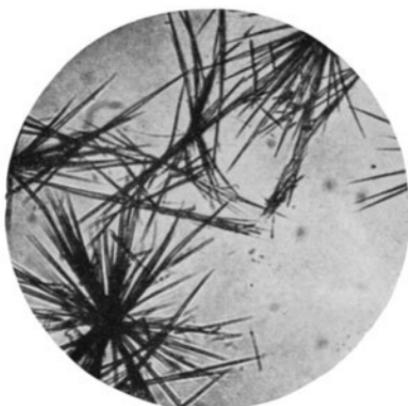


Abb. 32. Vitamin B₂-(Laktoflavin-) Kristalle. (Nach R. Kuhn.)

werden, zunutze. Man löst den Farbstoff wieder von dem Adsorbens ab („eluiert“), schließt eine weitere Adsorption an ein anderes Adsorbens an, eluiert wieder, schüttelt Fette mit Chloroform aus und fällt basische Begleitstoffe mit Pikrinsäure. In den letzten Stufen der Reindarstellung macht man von der Eigenschaft des Vitamins, mit Metallsalzen (Thallosulfat, Silbernitrat) schwer lös-

liche Niederschläge zu geben, mit Vorteil Gebrauch. Auf diese Weise werden Begleitstoffe entfernt, die keine derartigen schwer löslichen Verbindungen bilden. Durch Kristallisation aus Essigsäure oder Alkohol entstehen reine Präparate.

Eigenschaften.

Das Vitamin B₂ fluoresziert am Tageslicht nur in gelöstem Zustand, nicht aber als Kristall. Die Lösungen dürfen weder Säure noch Alkali enthalten, weil die Fluoreszenz nur in neutralem oder fast neutralem Medium auftritt. Sie ist im ultravioletten Licht so stark, daß man Mengen von 5 γ im Liter noch leicht erkennen kann. Das Vitamin ist in Fett und Fett-

lösungsmitteln unlöslich. Es schmeckt stark bitter. Gegen den Luftsauerstoff und gegen andere oxydierende Agentien ist es unempfindlich. Auch Säuren schaden selbst beim Erhitzen nicht; hingegen ist es gegen Alkali empfindlich. Durch Licht wird es sehr leicht zerstört. In der gebundenen Form ist es jedoch ziemlich lichtbeständig. So ist es zu erklären, daß es im Heu nicht vollkommen zerstört ist (im Gras liegt es gebunden vor).

Laktoflavin hat eine sehr eigentümliche Eigenschaft: es ist „reversibel reduzierbar“, d. h., es nimmt aus „Reduktionsmitteln“ leicht Wasserstoff auf (z. B. aus Natriumhydrosulfit), gibt ihn aber bei Gelegenheit wieder ab. Bei der Reduktion verliert es Farbe und Fluoreszenz. Beide kehren schon beim Schütteln mit Luft wieder, weil der angelagerte Wasserstoff durch den Luftsauerstoff weg-oxydiert wird. Man kann das wiedergewonnene Vitamin von neuem reduzieren und oxydieren, ohne ihm weiter zu schaden: die

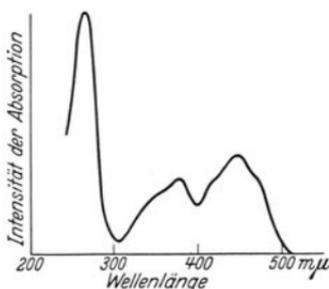


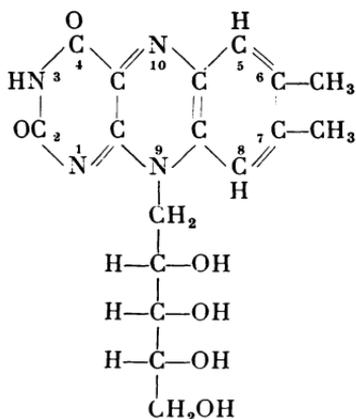
Abb. 33. Absorptionsspektrum des Vitamins B₂ in Wasser. (Nach R. Kuhn.)

Vitaminwirkung bleibt, ebenso wie die chemischen Eigenschaften, vollkommen erhalten. In der gebundenen Form, die — wie schon erwähnt — eine Verbindung aus Laktoflavin, Phosphorsäure und Eiweiß ist, finden wir das gleiche Verhalten wieder.

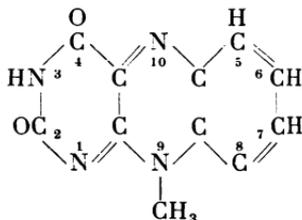
Konstitution.

Die Aufklärung der Konstitution und die Synthese des Vitamins B₂ erfolgten innerhalb kurzer Zeit nach der Entdeckung, wobei verschiedene Laboratorien in heftigem Wettkampf lagen. Das untenstehende Formelbild gibt die Konstitution und Konfiguration in der chemisch üblichen Schreibweise wieder. Vitamin B₂ heißt in der Sprache der Chemie 6, 7-Dimethyl-9-d-ribo-flavin oder 6, 7-Dimethyl-9-d-ribo-isalloxazin. (Die Ziffern beziehen sich auf die nummerierten Atome des Flavinmoleküls.)

Laktoflavin = 6, 7-Dimethyl-9-d-ribo-flavin



9-Methylflavin
(9-Methyl-iso-alloxazin)



Die Eigenschaften des Laktoflavins in ihrer Beziehung zum Baude des Moleküls.

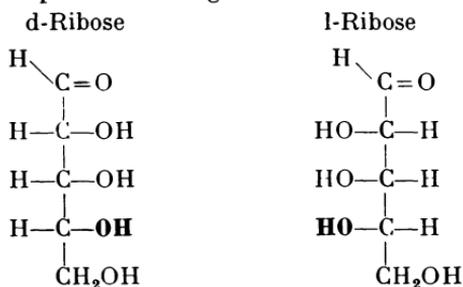
Das Grundgerüst der ganzen Flavingruppe ist das *Iso-alloxazin*, das allerdings nur als Methylverbindung – 9-Methyl-iso-alloxazin – existieren kann. In diesem einfachsten Flavin sind bereits einige wesentliche Merkmale vorhanden, vor allem Farbe und Fluoreszenz, die mit der des Laktoflavins so gut wie vollständig übereinstimmen. Für das Zustandekommen dieser beiden auffälligen Eigenschaften ist also das *Iso-alloxazin-Gerüst* allein verantwortlich. Man sagt: dieses ist der *Chromophor* („Träger der Farbe“). Außerdem besitzt dieses einfache Flavin die Fähigkeit zur „reversiblen Reduktion“. Somit ist auch diese – wie wir später noch erfahren werden – für die Wirksamkeit im Organismus äußerst wichtige Eigenschaft auf das besondere Ringsystem zurückzuführen.

Das 9-Methylflavin ist im Gegensatz zum Laktoflavin in Wasser fast unlöslich. Die Wasserlöslichkeit des Vitamins B_2 geht also auf die hydroxylreiche Kette am Stickstoffatom 9 zurück. „Verestert“ man die OH-Gruppen mit organischen Säuren, so geht die Wasserlöslichkeit verloren: die Essigsäureester hat die gleichen Lösungseigenschaften wie etwa das 9-Methylflavin.

Die hydroxylreiche Kette ist zuckerartig. Sie leitet sich von

der sogenannten d-Ribose, einem in der Natur weit verbreiteten Zucker aus 5 Kohlenstoffatomen ab, der besonders in den Bausteinen der Zellkerne vertreten ist.

Wir wollen uns hier — des besseren Verständnisses halber — ein wenig mit den Zuckern beschäftigen. Wenn wir früher hörten, daß es gewisse zusammengehörige Paare von Stoffen gibt, die sich chemisch vollkommen gleichen, die aber in der „optischen Aktivität“ gerade entgegengesetztes Verhalten zeigen, so gehören in besonderem Maße die Zucker hierher. Zu der erwähnten d-Ribose gehört als „optischer Antipode“ die (die Ebene des polarisierten Lichtes entgegengesetzt drehende) l-Ribose. Dabei bedeuten die Vorsilben „d“ und „l“ eine bestimmte räumliche Anordnung im Molekül, die aber in den Formeln auf der Papierebene nicht ohne weiteres zum Ausdruck kommt. Man hat sich so geholfen, daß man die Zugehörigkeit zur „d“- oder „l“-Reihe in den Formeln *schematisch* ausdrückt: man schreibt die primäre Alkoholgruppe der Zucker ($-\text{CH}_2\text{OH}$) jeweils nach unten und die dieser Gruppe unmittelbar benachbarte Hydroxylgruppe entweder rechts der Zucker-Kohlenstoff-Kette, wenn der Zucker zur d-Reihe gehört, oder aber links, wenn er der l-Reihe angehört (d = dextro = rechts; l = laevo = links). In den beiden folgenden Formeln ist dies dementsprechend dargestellt.



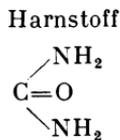
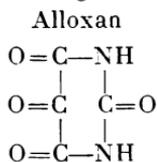
Der d-Riboserest in 9-Stellung des Laktoflavins bewirkt die optische Aktivität des Vitamins B₂, das in schwach alkalischer Lösung eine spezifische Drehung von -115° hat. Der optische Antipode, das 6, 7-Dimethyl-9-l-Riboflavin, dreht — wie zu erwarten — die Ebene des polarisierten Lichtes um den gleichen Betrag nach der anderen Richtung: seine spezifische

Drehung ist $= + 115^{\circ}$. Der charakteristische physiologische Unterschied optischer Antipoden kommt auch hier zum Ausdruck: *das 6, 7-Dimethyl-9-l-Riboflavin ist ohne Vitaminwirkung!*

Der d-Riboserest hat im Vitamin B₂ besondere Aufgaben zu erfüllen; denn er läßt sich durch keinen anderen Zucker *vollkommen* ersetzen. (Lediglich die sogenannte l-Arabinose gibt ein entsprechendes „Ersatzvitamin“, dessen Wirksamkeit indessen geringer ist.) Eine dieser Aufgaben des d-Riboserestes ist die Veresterung mit Phosphorsäure, woran sich dann die Bindung an Eiweiß anschließt; denn, da in den tierischen Geweben fast ausschließlich „gebundenes Vitamin“ vorliegt, ist es klar, daß das aufgenommene freie Laktoflavin im Körper auf dem raschesten Wege in die Vitamin-B₂-Phosphorsäure-Eiweiß-Verbindung übergeht. Die erste Stufe dieses Vorgangs, nämlich die „Phosphorylierung“ des Vitamins, wird bereits im Darm durch Fermente verwirklicht.

Welchen Einfluß die beiden im Benzolkern ständigen CH₃-Gruppen auf die Wirksamkeit haben, erkennt man daraus, daß *das um eine CH₃-Gruppe ärmere 7-Methyl-9-d-ribo-flavin bei der Ratte erst in Mengen von 20 γ wirkt, also etwa 3mal schwächer ist als das Laktoflavin, und daß das um die beiden CH₃-Gruppen ärmere 9-d-Ribo-flavin praktisch keine Vitamin-B₂-Wirkung hat.*

Der äußere stickstoffhaltige Ring des Vitamins entspricht dem im Pflanzenreich weit verbreiteten *Alloxan*, das wiederum aus dem Harnstoff aufgebaut wird (vgl. Formeln!). Die Bildung der B₂-Salze (z. B. mit Natronlauge oder mit Silbernitrat) erfolgt durch Ersatz des *schwach sauren H-Atoms am Stickstoffatom 3*. Für die biologische Wirksamkeit des Vitamins ist dieses H-Atom *von ausschlaggebender Bedeutung*; denn wenn es durch die CH₃-Gruppe ersetzt wird, fehlt die Wachstumswirkung bei der Ratte vollkommen.



Vitamin B₂ als Wirkungsgruppe des gelben Fermentes.

Die schon mehrfach erwähnte *Laktoflavin-Phosphorsäure-Eiweiß-Verbindung* wurde zuerst in der Hefe entdeckt und ist nichts anderes als ein *Ferment*, das wegen seiner Farbe und seiner Tätigkeit im Organismus von seinen Berliner Entdeckern *gelbes Oxydations- oder Atmungsferment* genannt wurde. Damit sind zum ersten Male ganz definierte Beziehungen zwischen Vitaminen und Fermenten aufgedeckt worden. Es ist fernerhin bemerkenswert, daß mit dieser Erkenntnis ein weiterer Schritt zur Aufklärung der Natur der Fermente getan wurde. Man ersieht nämlich an unserem Beispiel, daß die Enzyme aus zwei ganz verschiedenen Bestandteilen zusammengesetzt sind: einem großen Eiweiß- und einem verhältnismäßig kleinen andersartigen Molekül. Das Eiweiß dient — bildlich gesprochen — der aktiven „Wirkungsgruppe“ als „Träger“. Die Sprengung der gegenseitigen Bindung von Wirkungsgruppe und Träger hat ein Erlöschen der Fermentwirkung zur Folge; denn beide allein können in fermentchemischer Hinsicht so gut wie gar nichts leisten. Erst die richtige Vereinigung stellt das wirksame Ferment dar. Man hat dies gerade beim gelben Ferment der Hefe studieren können, da man die Zerlegung und Trennung so vorsichtig zuwege brachte, daß keiner der beiden Anteile geschädigt wurde. Das geschah so, daß eine Lösung des reinen Fermentes mit ganz verdünnter Salzsäure bei 0° zerlegt und der Farbstoff herausdialysiert wurde. Beide Teile, das Dialysat und der Hülsenrückstand, konnten nun (getrennt) daraufhin untersucht werden, ob sie — in einem bestimmten System — fähig sind, Zucker zu oxydieren. Es ergab sich ein negatives Resultat. Als man sie aber unter gewissen Bedingungen wieder vereinigte und (in dem gleichen Versuchssystem) prüfte, war die ursprüngliche Oxydationswirkung wieder vorhanden. Damit war also die Zerlegung und der Wiederaufbau des gelben Fermentes geglückt.

Aus dem Gesagten darf man nun nicht schließen, daß *alle* Fermente Verbindungen aus Eiweiß und Vitaminen sind. Im

Gegenteil, die Wirkungsgruppen anderer Fermente gehören den verschiedensten physiologischen Stoffgruppen an.

Das *Vitamin B₂* geht im Körper in das gelbe Ferment über. Es ist eine Art *Vorstufe zu einem Ferment*, das sich im Organismus an den Verbrennungsvorgängen beteiligt. Es ergänzt das eisenhaltige Atmungsferment, das bei den höher entwickelten Tieren fast die gesamte Sauerstoffaufnahme vermittelt. Dieses dem Blutfarbstoff nahestehende eisenhaltige Enzym findet sich indessen nicht in allen Lebewesen, und es gibt welche (z. B. bestimmte Milchsäurebakterien), die ihre ganze Atmung mit Hilfe dieses gelben Fermentes bestreiten können. Es deutet vieles darauf hin, daß das *Vitamin B₂* eine ganz allgemeine biologische Bedeutung hat.

Die Lösung des Hefefermentes in Wasser ist rein gelb ohne Fluoreszenz. Diese tritt erst auf, wenn man den Farbstoff durch Kochen in Freiheit setzt. (Auch Extrakte aus tierischen Geweben zeigen vor dem Kochen keine grüne Fluoreszenz.) Das gelbe Ferment setzt sich aus je einem Molekül Flavinphosphorsäure und Eiweiß zusammen, deren Molekulargewichte sich wie 456 zu 70 000 verhalten.

Die Fähigkeit des gelben Fermentes (Flavoproteins, Flavinenzym) zur Oxydation von Zucker beruht auf seiner reversiblen Reduzierbarkeit. Es kann (wie das *Vitamin B₂*) reaktionsfähigen Wasserstoff aufnehmen und auf andere reaktionsfähige Körper übertragen. Da der Entzug von Wasserstoff chemisch einer Oxydation gleichkommt, wird die den Wasserstoff abgebende Verbindung (das Substrat) also oxydiert. Das Ferment wird bei seiner Tätigkeit demnach abwechselnd reduziert und oxydiert; es „verschiebt“ Wasserstoff vom Substrat (z. B. Zucker) auf andere Verbindungen (z. B. den Luft-sauerstoff). Daß an dem Vorgang noch weitere Enzyme und Hilfsstoffe beteiligt sind, ändert grundsätzlich nichts.

Was hier im besonderen für die Oxydation geschildert wurde, ist für alle Fermente typisch: sie verändern ihren Zustand immer nur vorübergehend in umkehrbarer Weise. Nur auf diesem Weg ist es verständlich, daß sie eine Unzahl von Reaktionen der gleichen Art nacheinander bewältigen können.

Der Wachstumsfaktor B₄

ist für die Ratte von Bedeutung. Wachstumsstillstand als B₄-Mangel wurde bei der Beriberi und der Pellagra festgestellt. Das Vitamin hat viel Ähnlichkeit mit B₁ und begleitet es fast immer. Es läßt sich aber — wie wir heute wissen — durch Adsorption abtrennen. Auch das Vitamin B₂ findet sich sehr häufig mit B₄ zusammen. B₄ läßt sich wie B₁ mittels Phosphor-Wolfram-Säure ausfällen, ist aber gegen Hitze und Alkalien empfindlicher als Vitamin B₁. Gute B₄-Quellen sind Hefe, Leber, Niere, Herz, Eiklar u. a., also vielfach die gleichen wie die für B₂.

Der Ratten-Anti-Dermatitis-Faktor

findet sich vielfach mit den Wachstumsfaktoren zusammen. In einigen Fällen kommen aber ganz eindeutige Unterschiede zwischen wachstums- und dermatitisverhütender Wirkung zum Vorschein. Rinderleber und Rinderherz sowie Milch enthalten z. B. beide Vitamine in ausreichender, etwa gleich großer Menge. *Fischfleisch hingegen hat ausgezeichnete Anti-Dermatitis-, aber keine Wachstumswirkung.* Sehr reich an beiden ist die Hefe.

Zur Bestimmung gibt es bis heute nur den Rattentest. Man bestimmt die eine pellagrakranke Ratte heilende Tagesdosis.

Das Vitamin ist hitzestabil, wird aber durch Licht zerstört, ebenso wie das Vitamin B₂. Es dialysiert durch Zellophan. Mehr ist über seine chemische Natur vorläufig nicht zu sagen.

Das Anti-Skorbut-Vitamin C (Askorbinsäure).

Die Geschichte der Entdeckung und Aufklärung des C-Vitamins zeigt einmal mehr, daß die Wissenschaft nicht frei von Zufällen und Irrtümern ist. Das Vitamin war nämlich schon einige Zeit rein dargestellt, ohne daß man dies wußte und ohne daß man das Suchen danach aufgab. Das war nur deshalb möglich, weil diese erste unbewußte Darstellung durch einen ungarischen Forscher von einer ganz anderen Fragestellung ausgegangen war. Den Schlüssel zur „Identifizierung“ dieser aus der Rinde der Nebennieren gewonnenen Substanz als antiskorbutisches Vitamin gab eine auffällige

Eigenschaft, nämlich die starke Reduktionskraft. Daß Vitamin-C-haltige Fruchtsäfte stark reduzieren, wußte man schon lange, aber man war nicht allgemein davon überzeugt gewesen, daß diese Eigenschaft dem Vitamin C selbst zukommt. Als nun der aus der Nebennierenrinde gewonnene Körper ebenfalls ganz auffällige Reduktionskraft besaß, erkannte man bald, daß man das reine Vitamin C bereits in Händen hatte. Für die Aufklärung der Konstitution aber war es ein glücklicher Zustand, daß eines Tages statt der kostbaren Nebennieren, die nur in den Schlachthäusern Amerikas in ausreichender Menge zu beschaffen gewesen waren, eine ergiebigere und billigere Quelle in den Paprikaschoten erstand. Die erste fabrikmäßige Herstellung geschah demgemäß in Ungarn. Heute — kaum 4 Jahre nach der Konstitutionsaufklärung — kann die Verbindung in beliebigen Mengen und ganz billig synthetisch hergestellt werden.

Vorkommen.

Das C-Vitamin findet sich in allen grünen Pflanzenteilen und Früchten. Unter den grünen Pflanzen sind vor allem die Kohlarten und die Brunnenkresse zu nennen. Auch die Luzerne (Kleeart) ist sehr C-reich. Wichtig ist, daß die Kartoffel so viel C-Vitamin enthält, daß der Vitaminbedarf des Menschen fast vollkommen aus ihr gedeckt werden kann. Beim Lagern kann allerdings bis zu $\frac{1}{4}$ des Gehaltes ver-

Prophylaktische Meerschweinchen- dosis in g oder ccm

Zitronensaft	1—1,5
Apfelsinen-, Mandarinensaft.	1,5—2
Tomate	1,5—5
Banane, Pfirsich.	5—10
Apfel, Birne.	10—15
Vogelbeeren	2—3
Gras, Hülsenfrüchte (Erbsen u. a.).	1—5
Kohl, Salat, Spinat	1—2
Karotten	20—40
Kartoffeln	3—4
Rüben	2—3
Milch, roh.	20—150
Milch, kurz unter Luftzutritt erhitzt.	40—300
Leber.	sehr hoch
Getreidekörner	sehr hoch

lorengehen. Den Rekord halten einige Früchte, wie Hagebutten, schwarze Johannisbeeren, Vogelbeeren, Paprika u. a. m. In den vorstehend angegebenen Beispielen ist die ein Meerschweinchen vor Skorbut schützende Menge angeführt. Es ist zu berücksichtigen, daß die Zahlen sich auf frisches Material beziehen und daß der Vitamin-C-Gehalt beim Zubereiten der Speisen bis auf 10% des ursprünglichen sinken kann.

Frauenmilch enthält 5- bis 6mal mehr als Kuhmilch, nämlich 40 bis 70 mg im Liter; doch schwankt der Gehalt stark mit der Nahrung.

Der Mensch braucht etwa das 50fache eines Meerschweinchens; man kann den Bedarf also aus der obigen Tabelle ausrechnen.

Bestimmung und Einheiten.

Von den *Bestimmungsmethoden* sind an erster Stelle die *biologischen* zu nennen, bei denen man sowohl die Schutz- als auch die Heilwirkung des Vitamins herangezogen hat. Im prophylaktischen Test wird manchmal der allgemeine Skorbutzustand als Kriterium herangezogen. Dabei müssen alle Tiere seziert und genau untersucht werden, besonders auf Zahn- und Knochenveränderungen und auf Gewebsblutungen. Außerdem muß man das Gewicht aller Tiere ständig kontrollieren. Dieser Test erfordert also viel Zeit und Mühe.

Die Schädigung der Zahnwurzeln tritt früher auf als die unmittelbar sichtbaren Symptome. Sie kann daher zu einem verhältnismäßig raschen Test verwendet werden. Nach 14 Tagen C-freier Kost tötet man die Tiere, nimmt den Kiefer heraus, entfernt den Kalk und macht dann Schnitte quer zu der Wurzel. Die Schnitte werden in bestimmter Weise angefärbt und unter dem Mikroskop betrachtet. Man hat sich mit Hilfe reinen C-Vitamins eine Skala geschaffen, welche die Zahnveränderungen in Abhängigkeit von der verfütterten Menge C wiedergibt, indem man die mikroskopischen Bilder jeweils photographisch festgehalten hat. Die in Abb. 19 wiedergegebenen Aufnahmen entsprechen dem Normal- und dem manifesten Krankheitszustand. Dazwischen liegen noch drei Zwischenstufen der Skala, die es gestatten, die von den ein-

zelen Tieren aufgenommenen C-Mengen unmittelbar aus dem mikroskopischen Bild abzulesen. Äußere Skorbutsymptome treten erst auf, wenn die Zahnveränderungen schon so weit fortgeschritten sind, daß sie Abb. 19 b entsprechen. Bei den Zwischenstadien der Skala sieht man klinisch nichts. Man erkennt daraus die Empfindlichkeit dieses „Schneidezahntestes“.

Schließlich kommt noch ein weiterer einfacher Test, der

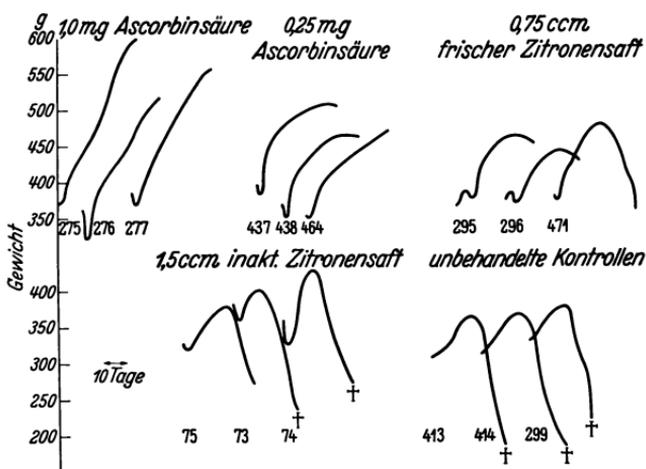


Abb. 34. Die Wachstumswirkung von Vitamin C bei Meerschweinchen. (E. Merck, Darmstadt.)

Wachstumversuch, hinzu, von dem wir einige Kurven zeigen wollen.

Man erkennt, daß völliges Fehlen von Vitamin C nach starkem Gewichtssturz zum Tode führt. 0,25 mg Ascorbinsäure (= Vitamin C) pro Tag genügen, um das Wachstum für einige Zeit normal zu gestalten, dann aber ist das Tier so schwer geworden, daß der erhöhte Vitaminbedarf mit dieser Menge nicht mehr gedeckt ist. — Es ist interessant, daß Zitronensaft, der einige Zeit der Luft ausgesetzt war, inaktiv geworden ist.

Neben diesen biologischen Methoden gibt es auch eine einfache chemische. Sie stützt sich auf die starke Reduktions-

kraft des C-Vitamins, die daran erkenntlich ist, daß Luft und chemische Oxydationsmittel rasch verbraucht werden. Da mit dem C-Vitamin zusammen stets noch andere reduzierende Substanzen vorkommen, mußte ein Oxydationsmittel gefunden werden, das möglichst nur das Vitamin angreift, das also „spezifisch“ ist. Ein solches fand man in dem künstlichen blauen Farbstoff 2,6-Dichlorphenol-indophenol. Er entspricht zwar nicht allen Anforderungen, aber man kann sich vor groben Fehlern stets durch Tierversuche oder durch Messung des Absorptionsspektrums schützen. Die Bestimmung geschieht so, daß zu den wässerigen Auszügen so lange Indophenol hinzugefügt wird, bis das Oxydationsmittel gerade im Überschuß ist. Man erkennt dies daran, daß die blaue Farbe plötzlich nicht mehr verschwindet (die reduzierte Form des Indophenols ist farblos). Aus der verbrauchten Menge von 2,6-Dichlorphenol-Indophenol läßt sich der Gehalt an C-Vitamin berechnen. — Die Methode ist dann besonders wichtig, wenn es sich um größere Reihenversuche vergleichender Art handelt. Bei tierischen Organen versagt sie meistens. Außerdem stören Eisensalze. Alle diese Fehlerquellen sind aber nur so lange „gefährlich“, als man sie *nicht* kennt.

Die zahlreichen von verschiedenen Forschern durchgeführten Untersuchungen auf dem Gebiet des C-Vitamins haben auch hier zur Schaffung von *Einheiten* geführt. Die *prophylaktische Meerschweincheneinheit* ist diejenige Menge, die bei täglicher Verabreichung ein 200 g schweres Meerschweinchen 60 Tage vor Skorbut schützt. Da Zitronensaft einen ziemlich konstanten C-Gehalt aufweist, legte man ihn der internationalen Einheit zugrunde. Diese lautete auf 0,1 ccm eines in bestimmter Weise hergestellten Preßsaftes von Zitronen. *Die heutige internationale Einheit ist 0,05 mg reines C-Vitamin*; sie entspricht ungefähr der älteren. Eine Meerschweinchen-Schutzeinheit sind 10 internationale Einheiten oder 0,5 mg Vitamin. Mit dieser Menge ist nach der oben gegebenen Definition bei einem 200 g schweren Tier aber nur ein bedingter Schutz gewährt, nämlich nur bis zu einem Zeitraum von 60 Tagen. Die optimale Dosis, die also vollkommen genügt, ist 1,5 bis 2 mg. Verglichen mit anderen Vitaminen, ist das

eine beträchtliche Menge. Auch beim Menschen ist sie verhältnismäßig hoch; nämlich ungefähr 30 mg, gegenüber 1 mg A-Vitamin oder 0,005 mg Vitamin D₂. Ein Meerschweinchen braucht bei einem Gewicht von 200 bis 300 g ebensoviel wie ein Affe von 2 bis 3 kg!

Eigenschaften.

Von den Eigenschaften des C-Vitamins haben wir die auffälligste, nämlich seine *Reduktionskraft*, bereits kennengelernt. Sie ist es, welche zusammen mit der Hitzeempfindlichkeit den starken Verlust beim Kochen oder Aufbewahren der Nahrungsmittel verursacht. Luftzutritt ist weitaus am gefährlichsten; denn bei Sauerstoffausschluß hält Vitamin C z. B. Temperaturen von 140⁰ besser aus als solche von 100⁰ bei Luftzutritt. Auf seine leichte Zerstorbarkeit und geringe Haltbarkeit ist die früher weit verbreitete Meinung zurückzuführen, daß *alle* Vitamine sehr unbeständig seien. (Ähnlich, aber doch weniger empfindlich ist indessen nur noch das Vitamin B₁.)

Das C-Vitamin kann in zwei Stufen oxydiert werden. Aus der ersten Stufe läßt es sich ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit wieder in das Vitamin zurückverwandeln, es ist also „reversibel oxydierbar“. Man gewinnt diese reversible Stufe durch Oxydation mit Jod oder dem obengenannten 2, 6-Dichlorphenol-indophenol. Die Rückverwandlung gelingt mit Schwefelwasserstoff (H₂S). *Das Vitamin C stellt also ein Gegenstück zu dem reversibel reduzierbaren Vitamin B₂ dar.* Wir wissen allerdings noch nicht, ob die beiden sich in der Zelle in dieser Beziehung ergänzen, wie man auf den ersten Blick annehmen möchte. Mit Luftsauerstoff geht die Oxydation weiter unter vollkommener Zerstörung der Vitamineigenschaft. Sie geht besonders leicht in Gegenwart von Metallsuren; denn diese „katalysieren“ die Oxydation, indem sie den Luftsauerstoff „übertragen“. Dies alles spielt bei der Konservenbereitung eine wichtige Rolle. Die frühere Art der Konservierung nahm darauf keine Rücksicht, mit dem Erfolg, daß so gut wie alles Vitamin zerstört wurde. Heute macht man z. B. bereits Trockenmilchpräparate, die der Frisch-

milch ebenbürtig sind. Die Konservierung geschieht jetzt sogar schonender als das übliche Zubereiten im Haushalt.

Bei der Frage der Oxydierbarkeit des C-Vitamins kommen wir wieder auf Tatsachen, die uns schon früher bei anderen Vitaminen aufgefallen waren. Es ist nämlich so, daß auch das C-Vitamin in der Natur von anderen Stoffen weitgehend geschützt wird. Andererseits aber kann es selbst derartige Schutzwirkung gegen Luft übernehmen, besonders bei Stoffen, die weniger leicht angegriffen werden, also eine geringere „Affinität“ zum Sauerstoff haben, als das C-Vitamin. Das blutdrucksteigernde Hormon der Nebenniere (Adrenalin) wird z. B. im Reagenzglas für sich allein durch den Luftsauerstoff leicht unter Braunfärbung oxydiert. Man hat gefunden, daß diese Oxydation des Adrenalins bei Zusatz von C-Vitamin unterbleibt, weil das C-Vitamin das Hormon vor dem Angriff des Luftsauerstoffes schützt.

Vitamin C ist eine Säure, d. h. es ist in wässriger Lösung in ein positiv geladenes Wasserstoffion und einen negativ geladenen Rest gespalten („dissoziiert“). *Ascorbinsäure* heißt es deshalb, weil es *antiskorbutische* Wirkung hat. Im Geschmack ist die Ascorbinsäure der Zitronensäure sehr ähnlich. Sie ist in Wasser leicht löslich. Die reine Substanz ist weiß, färbt sich an der Luft infolge Oxydation aber dunkel. Sie ist optisch aktiv, und zwar dreht sie die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts (spezifische Drehung = $+24^{\circ}$).

Konstitution.

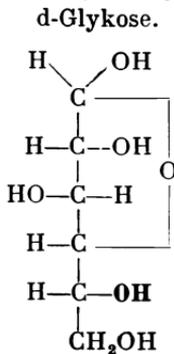
Die Ascorbinsäure leitet sich chemisch von den einfachen Zuckern, den „Hexosen“, ab. Möglicherweise geht die Synthese in der Pflanze ebenfalls über einen einfachen Zucker; jedenfalls kann man die Produktion von C-Vitamin in Erbsenkeimlingen stark steigern, wenn man der Nährlösung bestimmte Hexosen zufügt. Beim Vergleich der Summenformel ($C_6H_{12}O_6$) eines einfachen Zuckers, z. B. des Traubenzuckers (auch Glykose genannt), mit der der Ascorbinsäure ($C_6H_8O_6$) sieht man, daß sich beide nur um 4 Wasserstoffatome unterscheiden. Das C-Vitamin ist — so betrachtet — ein Oxydationsprodukt des Traubenzuckers. Tatsächlich gewinnt man es

synthetisch auf entsprechende Weise. Allerdings ist es nicht durch einfache Oxydation zu erhalten, sondern es muß dabei noch eine Umwandlung der räumlichen Lage der Atome vorgenommen werden; denn der Traubenzucker gehört der d-Reihe, das Vitamin C aber der l-Reihe an. Wie die Synthese geschieht, können wir hier nicht weiter erläutern.

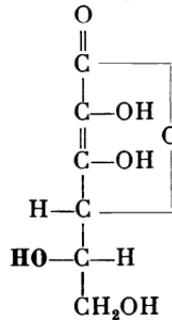


Abb. 35. Kristalle von Vitamin C (Askorbinsäure). (Aufn. E. Merck, Darmstadt.)

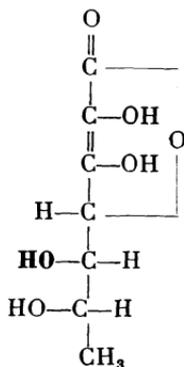
Die Beziehungen des C-Vitamins zu den Zuckern geht aus den untenstehenden Formeln hervor. Wir schreiben dabei die d-Glykose in einer Form, die nur in wenigen Derivaten vorliegt, die aber die Analogie zur Askorbinsäure besser zum Ausdruck bringt. (Der Unterschied ist der, daß die d-Glykose im allgemeinen statt des hier aufgezeichneten 5gliedrigen Ringes einen 6gliedrigen besitzt.)



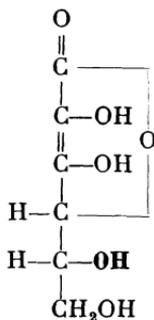
l-Askorbinsäure = Vitamin C.



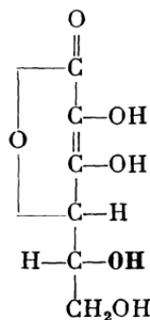
l-Rhamno-
askorbinsäure.
 $\frac{1}{5}$ der Wirksamkeit
des C-Vitamins.



d-Arabo-
askorbinsäure.
 $\frac{1}{20}$ Wirksamkeit.

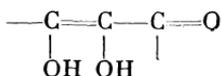


d-Askorbinsäure.
Ohne Wirkung.



Wir erkennen, daß sich der Mindergehalt von 4 Wasserstoffatomen darin äußert, daß in der Ascorbinsäure eine C=C-Doppelbindung und eine C=O-Gruppe vorliegen, die bei der Glykose fehlen. Die Unterschiede in der räumlichen Anordnung im Molekül, welche für die Zuordnung zur d- oder l-Reihe verantwortlich sind, kommen in der Schreibweise zum Ausdruck. Diejenige Hydroxylgruppe, welche an dem der $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe benachbarten C-Atom steht, entscheidet, wie schon früher auseinandergesetzt, diese Zugehörigkeit zu der d- oder l-Reihe.

Trotz seiner ausgesprochenen Säurenatur besitzt das C-Vitamin keine echte Säuregruppe (CO_2H). Das war am Anfang auch für den Chemiker überraschend; denn er war gewohnt, daß derart starke Säuren echte Karboxylgruppen tragen. Was indessen hier den Säurecharakter bedingt, ist eines der beiden Hydroxyle an der C=C-Doppelbindung. Solche „enolischen“ OH-Gruppen sind zwar im allgemeinen nur schwach sauer; beim C-Vitamin kommt indessen die in Konjugation stehende C=O-Gruppe noch hinzu. Die Atom-



ist sowohl für den Säuregrad als auch für die außerordentliche Reduktionskraft die Ursache.

Chemischer Bau und Vitaminwirkung.

Für die Vitaminwirkung ist keines der angegebenen Strukturmerkmale entbehrlich. Methyliert man z. B. die beiden „enolischen“ Hydroxyle, so ist der Vitamincharakter verschwunden. Besetzt man die beiden anderen („alkoholischen“) OH-Gruppen mit einem Azetonrest, so tritt ebenfalls Inaktivierung ein. (Spaltet man aber das Azeton im Reagenzglas vor der Fütterung ab, so kehrt die Anti-Skorbut-Wirkung wieder.) Ebenso unentbehrlich sind die C=C-Doppelbindung und die C=O-Gruppierung sowie der Sauerstoffring. Das sind aber nur die *groben* Merkmale des Moleküls. Sie können alle in einem Molekül vorhanden sein, ohne daß damit die Vitamin-C-Wirkung erreicht ist; z. B. ist der optische Antipode der l-Ascorbinsäure, die d-Ascorbinsäure, die in allen Eigenschaften, mit Ausnahme der spezifischen Drehung, mit dem C-Vitamin übereinstimmt, vollkommen wirkungslos. Es liegt also der gleiche Fall vor wie bei den beiden früher beschriebenen Riboflavinen. Die Möglichkeit der Synthese hat uns auch hier einen Blick in die Beziehungen zwischen dem räumlichen Bau und der biologischen Wirksamkeit tun lassen. Bei der Betrachtung der obenstehenden Konstitutionsformeln der „Ersatz-Vitamine“ fällt auf, daß die Lage der Sauerstoffbrücke und der beiden enolischen Hydroxyle gleichartig angeschrieben ist. Das entspricht der in allen wirksamen Molekülen gleichen Atomanordnung. Betrachten wir indessen die unwirksame d-Ascorbinsäure, so finden wir, daß die Sauerstoffbrücke entgegengesetzt liegt. Wir dürfen daraus schließen, daß *die räumliche Lage des Sauerstoffrings bezüglich der anderen Atome* den Ausschlag gibt. In zweiter Linie kommt es dann auf *das dem Ring unmittelbar benachbarte Hydroxyl* an. Steht es in der Formel links, dann liegt starke Wirksamkeit vor, steht es rechts, dann ist diese geringer.

In physiologischer Hinsicht ist bedeutsam, daß diejenigen der obigen Verbindungen vom Körper am stärksten gespeichert werden, welche die stärkste Vitaminwirkung besitzen.

An erster Stelle steht also die l-Ascorbinsäure, dann folgt die l-Rhamno-Ascorbinsäure und schließlich kommen die übrigen. Die Ausscheidung im Harn erfolgt dementsprechend in der umgekehrten Reihenfolge.

Chemischer Zusammenhang mit anderen Naturstoffen.

Schließlich noch einiges über die *stofflichen Zusammenhänge des C-Vitamins mit anderen pflanzlichen Erzeugnissen!* Die Zuckersynthese beginnt in der Pflanze mit der Assimilation, deren wichtiges Endprodukt auf der einen Seite die *Stärke*, auf der anderen die *Zellulose* ist. Die *Stärke* ist die *Speicherungsform* für Kohlehydrate; sie entsteht aus einfachen Zuckern durch Fermente und kann — wenn es notwendig ist — wieder in sie zurückverwandelt werden. (Im Tier übernimmt das Glykogen diese Rolle.) Die *Zellulose* ist die wichtigste *Gerüstsubstanz* der Pflanze (Zellstoff und Kunstseide aus Holz!). Sie ist aus dem gleichen Zucker (der Glykose) wie die Stärke aufgebaut, nur in etwas anderer Art und Weise. Wir sehen daran wieder, wie die Pflanze aus einem einfachen Körper, z. B. Traubenzucker, die verschiedenartigsten Stoffe aufbauen kann.

Vergleich der fettlöslichen und wasserlöslichen Vitamine nach ihrem Aufbau.

Die ihrer Zusammensetzung nach bekannten fettlöslichen Vitamine A ($C_{20}H_{29}-OH$), D ($C_{28}H_{43}-OH$) und E ($C_{29}H_{59}O-OH$) sind, wie wir gesehen haben, recht ähnlich aufgebaut. Hoher Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff bei nur wenig Sauerstoff, ungesättigte Natur und eine Hydroxylgruppe, das sind die gemeinsamen Kennzeichen. Die Gruppe der wasserlöslichen Vitamine zeigt diese Einheitlichkeit nicht. Schon die Bruttozusammensetzung ($B_1 = C_{12}H_{16}N_4OS$; $B_2 = C_{17}H_{20}N_4O_6$; $C = C_6H_8O_6$) gibt ein recht buntes Bild. Aber auch in der Konstitution sind sie ganz uneinheitlich. Sie sind zwar ebenfalls „zyklische“, d. h. zum Teil ringförmig aufgebaute Verbindungen, aber die Ringe sind nicht gleich-

mäßig aus C-Atomen zusammengesetzt, sondern enthalten noch Schwefel oder Stickstoff (B_1 , B_2) oder Sauerstoff (C). Man sagt: die fettlöslichen Vitamine A, D und E sind „isozyklische“, die wasserlöslichen Vitamine B_1 , B_2 und C „heterozyklische“ Körper. Außer den Vitaminen gibt es eine große Anzahl von iso- und heterozyklischen Naturstoffen.

C. Die Vitamine in der Pflanze.

Die Rolle der Vitamine in der Pflanze können wir nach zwei Gesichtspunkten beurteilen. Einmal danach, welche Aufgaben die in den vorausgegangenen Abschnitten geschilderten „tierischen Vitamine“ in der Pflanze selbst zu erfüllen haben. Zweitens können wir uns fragen, ob die Pflanzenwelt eigene, den tierischen Vitaminen entsprechende „pflanzliche Vitamine“ besitzt, die für die Tiere ohne Bedeutung sind. (Wobei zu den Pflanzen auch die Pilze und Bakterien gehören.) Wir wollen gleich vorausschicken, daß es sich mehr um eine Frage als um eine Antwort handelt; denn das ganze Gebiet ist erst in Angriff genommen. Die Probleme können also vielfach nur angedeutet werden. Trotzdem soll dieser kurze Streifzug nicht unterlassen werden.

Pflanzen und tierische Vitamine.

Vom Standpunkt unserer menschlichen Überlegungen aus wird die Pflanze die Vitamine nicht „Mensch und Tier zu Gefallen“ erzeugen, sondern die Entwicklung war wohl so, daß das Tierreich im Verlaufe seiner Höherentwicklung sich auch bezüglich der Vitamine in Abhängigkeit von den Pflanzen begeben hat. Ebenso wenig wie das Tier assimilieren (aus Kohlensäure und Wasser Stärke machen) kann und ebensowenig wie es aus anorganischen Bestandteilen Eiweiß aufbauen kann, ebensowenig gelingt ihm der Aufbau der Vitamine. Was tun diese Stoffe in der Pflanze?

Darauf haben wir keine allgemeingültige Antwort. Immerhin können wir aus einigen Beispielen entnehmen, daß ihnen auch dort besondere Aufgaben zufallen. Z. B. wissen wir, daß beim Keimen vieler Pflanzen der Gehalt an C-Vitamin sehr

stark ansteigt. Da nun das Keimen ein ganz fundamentaler Vorgang im Leben der Pflanze ist, darf man annehmen, daß die Anhäufung von Ascorbinsäure ihren bestimmten, wenn uns auch unbekanntem, Zweck hat. — Die Karotine, welche beim Tier den Geschlechtsapparat in spezifischer Weise mitregulieren, finden sich auch im Sexualsystem der Pflanze in reichlicher Menge und sicher nicht durch Zufall. — Das Vitamin B₂ findet sich im Pflanzenreich größtenteils in gebundener Form. Da nun diese gebundene Form nichts anderes als ein Ferment darstellt, das in manchen Mikroorganismen allein (d. h. ohne das eisenhaltige Atmungsferment) die Sauerstoffaufnahme zu katalysieren vermag, besteht kaum ein Zweifel, daß es auch in den höheren Pflanzen als Oxydationsferment wirkt.

In all diesen Fällen erzeugt die Pflanze diese Stoffe zu ihrem eigenen Gebrauch. Im Sinne unserer Vitaminedefinition sind es also für die Pflanze selbst keine Vitamine; denn der Fall liegt nicht anders, als wenn das Tier zur Regulierung seines Zuckerstoffwechsels in der Bauchspeicheldrüse selbst Insulin erzeugt. Man kann die tierischen Vitamine daher mit einer gewissen Berechtigung als *Pflanzenhormone* bezeichnen.

B₁-Avitaminose bei Pflanzen.

Sie sind dies aber nicht allgemein; denn wir kennen Fälle, in denen tierische Vitamine auch für die Pflanze die Bedeutung von echten Vitaminen haben; d. h. es gibt *echte pflanzliche Avitaminosen*. Eine hoch entwickelte Orchideenart, die Vandeen, benötigen z. B. zur Entwicklung und zum Wachstum Vitamin B₁. Sie können es aber nicht selbst aufbauen, sondern beziehen es von einem Pilz, der in Symbiose (nutzbringender Gemeinschaft) auf ihm lebt. Hier hat sich also die Vandee in Abhängigkeit von ihrem „Symbionten“ begeben.

Ein anderes Beispiel einer *B₁-Avitaminose*, die sich als Test zur B₁-Bestimmung eignet! Hier ist der Parasit „degeneriert“, wenn man so sagen darf. Es handelt sich um den Pilzparasiten *Phyomyces Blakesleeanus*. Kultiviert man diesen auf einem „synthetischen“ Nährboden (der, mit anderen Worten, keine fertig aufgebauten hochwertigen Stoffe, son-

dern nur Mineralsalze, Traubenzucker und Aminosäuren enthält), so wächst er zwar, hat aber die Fähigkeit zur geschlechtlichen Fortpflanzung verloren. Er gewinnt diese aber prompt wieder, wenn man ihm Vitamin B_1 verabreicht.

Breitet man die Nährflüssigkeit in eine flache Schale und impft nun getrennt die positiven (+) Myzelien auf die eine Hälfte, die negativen (-) auf die andere, so entwickeln sich beide nur spärlich, wie Abb. 36a zeigt. Setzt man dem Nährboden aber Vitamin- B_1 -Dichlorhydrat zu, dann bietet sich ein

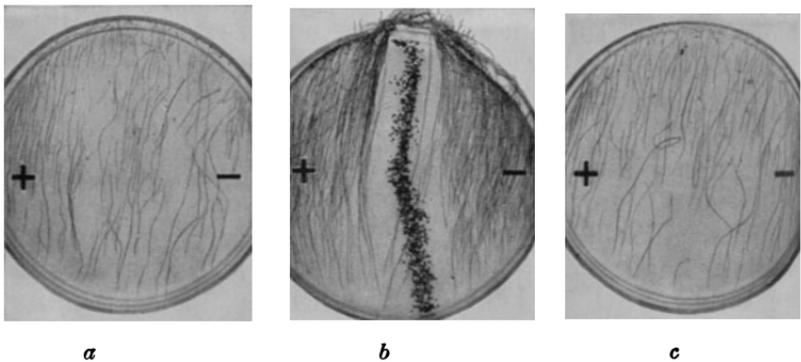


Abb. 36. Wirkung von Vitamin B_1 auf die geschlechtliche Fortpflanzung von Pilzparasiten. (Nach Burgeff.)

a) ohne Vitaminzusatz; b) mit Vitamin B_1 ; c) mit Vitamin B_2 .

ganz anderes Bild. Wie man aus Abb. 36b ersieht, setzt dann eine ganz starke Fadenbildung ein, und an der Berührungsfläche der beiden entgegengesetzt geschlechtlichen Myzelien entstehen eine Unzahl von Fortpflanzungs- (Zygo-) Sporen. Man erzielt den Effekt mit einem Bruchteil eines γ im Kubikzentimeter der Nährlösung. Abb. 36c zeigt die gleiche Anordnung, nur mit dem Unterschied, daß statt B_1 Vitamin B_2 zugesetzt wurde. Wie man sieht, hat das Laktoflavin keine Wirkung.

Eine *pflanzliche* B_2 -Avitaminose ist bei Milchsäurebakterien beschrieben worden. Es gibt einen bestimmten Stamm, der nur dann gedeiht, wenn der Nährboden Laktoflavin enthält.

Rein pflanzliche Vitamine.

Darunter sind solche „Wirkungsstoffe“ zu verstehen, die von der Pflanze fertig gebildet aufgenommen werden und für das Tier ohne besondere Bedeutung sind. Hier herrscht aber so großes Dunkel, daß man meist gar nicht sagen kann, ob es sich um Hormone oder Vitamine handelt. Meist sind es Wachstumsfaktoren für niedrigere Pflanzen. So kennt man für die Hefe einen bzw. mehrere Faktoren „Bios“, die zwar chemisch ziemlich erforscht sind, deren pflanzenphysiologische Bedeutung aber noch nicht restlos geklärt ist.

Andererseits wissen wir über eine Gruppe von Pflanzenhormonen, die Auxine, sehr gut Bescheid. Sie werden von der Pflanze im eigenen Organismus erzeugt und stellen Wuchsstoffe (das sind das Wachstum anregende Stoffe) dar, die vor allem die *Zellstreckung* anregen. Neben ihnen gibt es eine Reihe anderer ähnlicher Wuchsstoffe, die auch die *Zellteilung* stimulieren.

Auf sie alle sei nur verwiesen, um zu zeigen, daß sich *die Pflanze nicht prinzipiell vom Tier unterscheidet: auch sie benötigt Lebensregulatoren bzw. Biokatalysatoren.*

Damit wollen wir den kurzen Hinweis auf die Bedeutung von Vitaminen für die Pflanze abschließen!

D. Die Vitamine als Heilmittel.

Es ist selbstverständlich, daß in Fällen offenkundigen Vitaminmangels eine Besserung des Krankheitszustandes mit Vitaminen versucht wird, sei es nun mit besonders vitaminreicher Kost, sei es mit Vitaminpräparaten industrieller Herkunft. Welchen Weg der Arzt einschlägt, hängt von den näheren Umständen ab. Von der Heilung derartiger manifester Avitaminosen werden wir im folgenden nur nebenbei berichten; denn sie bedeuten ja grundsätzlich nichts Neues. Auch die Heilungen von latenten Avitaminosen sind nicht typisch für das, was in diesem Kapitel zu zeigen beabsichtigt ist, obwohl wir sie zu ihrem Recht kommen lassen. Um so mehr soll indessen von Erfahrungen die Rede sein, die man bei der *Behandlung von selbständigen, mit den typischen*

Mangelkrankheiten oft nur in losem Zusammenhange stehenden Krankheiten gesammelt hat, wobei also das Vitamin mehr die Rolle eines Heilmittels im üblichen Sinne spielt. Zwar sind die Vitamine keine gewöhnlichen Arzneien; denn sie sind dem Körper — im Gegensatz zu diesen — nichts Fremdes, sondern etwas physiologisch völlig Vertrautes, weil sie ja ein normaler Bestandteil der Zellen sind. Anders die Arzneien im üblichen Sinne! Sie sind zellfremd und durchwegs mehr oder minder starke Gifte; zwar nicht derart, daß sie unbedingt nachhaltige Giftwirkung besitzen, aber doch in dem Sinne, daß die einmalige Einnahme größerer Mengen zum Tode führen kann. Beispiele dafür anzugeben ist wohl kaum nötig. Diese Gefahr besteht bei den Vitaminen so gut wie nicht. Man kann mit einem Vitaminpräparat kaum Selbstmord begehen! Trotzdem können Vitamine giftig sein, aber nur bei lang andauernder Überfütterung, selten hingegen bei einer einmaligen Einnahme in größerer Menge. Nach dem Gesagten kann man die Vitamine am ehesten *mit natürlichen Heilstoffen vergleichen*, wenn auch nicht mit vollem Recht, da auch letztere keine normalen Bestandteile der Zelle sind. *Vitamine sind also Arzneien ganz besonderer Art!*

Die Verwendung in diesem Sinne ist ganz neuartig und erst möglich, seitdem man die einzelnen Vertreter in fast beliebigen Mengen gewinnen kann. Im folgenden soll und kann keine vollständige Übersicht darüber gegeben werden, sondern nur an Hand einiger Beispiele das Grundsätzliche dessen hervorgehoben werden, wie man die Vitamine zur „unspezifischen“ Therapie verwenden kann.

Vom *Vitamin A* wissen wir, daß es besondere Funktionen in den Zellen der Haut zu erfüllen hat. Diesen Aufgaben wird es auch gerecht, wenn es nicht den Weg durch den Verdauungskanal nimmt, sondern äußerlich angewandt wird. Die Zelle nimmt es also unmittelbar auf und verwertet es. Dies zeigt sich bei der Verwendung von Lebertran-Wundverbänden. Flächenhafte Wunden (wie Verbrennungen), bei welchen also viele Epithelzellen neu gebildet werden müssen, sind besonders gut zu beeinflussen. Man hat den Effekt an Hand von Tierversuchen eingehend geprüft, indem man ein und dem-

selben Tier unter den gleichen Bedingungen zwei möglichst gleiche Wunden beibrachte und nun die eine behandelte, die andere aber ohne Lebertran bei sonst gleicher Behandlung ausheilen ließ. Die beiden folgenden Abbildungen demon-



Abb. 37 a. Heilung künstlicher Wunde durch Lebertran-Salbe.



Abb. 37 b. Kontrollwunde am gleichen Tier zu demselben Zeitpunkte.
(Nach v. Drigalski.)

strieren die Wirkung sehr schön. Bei der mit Lebertran behandelten Wunde ist die Wundfläche in der gleichen Zeit bedeutend geringer geworden.

Weiterhin hat man Augenentzündungen durch Verabreichung von wässrigen Karotinemulsionen günstig beeinflussen

können, besonders Infektionen leichter Art. Auch hier wirkt das Karotin unmittelbar auf die Zellen, ohne erst den Weg durch den Magendarmkanal zu nehmen.

Vitamin A wurde ferner, meist mit anderen Vitaminen zusammen, häufig bei schwächlichen Kindern angeordnet. Es wurde beobachtet, daß schlecht gedeihende Säuglinge mit einem Untergewicht bis zu 6 kg auf die Behandlung mit A-Vitamin hin gut gediehen und pro Tag um mehr als 20 g zunahmen, gegenüber 6 g ohne Behandlung. Dabei zeigte sich weiterhin, daß bei den behandelten Kindern Infektionen weit seltener waren.

Rachitis ist in Europa weit häufiger als Xerophthalmie, die *Vitamin-D-Therapie* daher weit wichtiger. Wir haben schon erfahren, daß die Verhütung auf zwei Arten möglich ist: einmal durch Sonne und dann durch D-reiche Nahrung. Man wird daher am besten beide vereinigen und so das Kind vor Rachitis schützen.

Als Heilmittel wird man das D-Vitamin bei nichtrachitischen Krankheiten dort anwenden, wo der Kalk- und Phosphorstoffwechsel gestört ist. Sehr lehrreich ist z. B. die erfolgreiche Behandlung einer Tetanie, die sich bei einer Frau im Anschluß an eine Kropfoperation eingestellt hatte. Da nämlich auch die Nebenschilddrüse entfernt worden war, das Nebenschilddrüsenhormon aber, wie beim Krankheitsbild der Rachitis schon erwähnt, neben dem D-Vitamin in den Kalk- und Phosphorstoffwechsel eingreift, versuchte man den Verlust der Organfunktion durch Verabreichung von D-Vitamin auszugleichen. Der Erfolg war überraschend: die krampfartige Haltung der Hände, die Krämpfe in den Waden und in der übrigen Muskulatur, besonders aber die Schluckkrämpfe wurden weitgehend gebessert. Dauernd hielt diese Besserung allerdings nur an, wenn immer Vitamin D verabreicht wurde.

Da viele Tetanien mit einer Kalkverarmung einhergehen, das D-Vitamin aber *Kalk „mobilisiert“*, ist ihre Behandlung mit D ziemlich allgemein geworden, auch wenn keine Anzeichen einer Verwandtschaft mit der Rachitis oder der rachitischen Tetanie bestehen.

Tuberkulose ist oft von einem Absinken des Ca- und P-

Stoffwechsels begleitet. Im Zusammenhang mit der sonstigen diätetischen Behandlung konnten in solchen Fällen mit Vitamin D (neben der Hebung des Ca- und P-Spiegels) auch Besserungen allgemeiner Art beobachtet werden. Es sei aber betont, daß Vitamine nicht allgemein als Tuberkuloseheilmittel anzusehen sind.

Vitamin D kann man noch anwenden, wenn es sich um die Förderung vorübergehend gesteigerter Verkalkungsprozesse handelt. Hierher gehört die *Heilung von Knochenbrüchen*; denn das Zusammenwachsen der beiden Teile geschieht durch Ansetzen neuer Knochensubstanz. Man beobachtet oft bei älteren Leuten eine sehr langsame und unvollständige Heilung von Knochenbrüchen, wogegen die Heilung bei jüngeren Personen im allgemeinen sehr glatt vor sich geht. Dementsprechend ergab sich auch, daß die Wirkung der D-Behandlung bei jenen stärker ist als bei diesen.

Eine weitere, mit Rachitis in gar keinem Zusammenhang stehende Krankheit ist durch Vitamin D öfters geheilt worden. Es handelt sich um „nässende Ekzeme“ (Ausschläge) von Kindern. Angeregt wurde man zu dieser Behandlung durch die Tatsache, daß oft kalkhaltige Präparate geholfen hatten. Statt der Kalkverabreichung hat man nun eine Kalk„mobilisierung“ angewandt.

Bronchialasthma wurde früher ebenfalls mit Kalkpräparaten behandelt; auch hier sind diese vielfach durch das D-Vitamin verdrängt worden.

Einige der auffälligsten Symptome des Vitamin-C-Mangels sind die Schädigungen der Gefäßwände mit anschließenden Blutungen infolge des Zerreißen der feinen (Kapillar-) Gefäße. Bei der sog. *Bluterkrankheit (Hämophilie)* besteht die Neigung zu nicht stillenden Blutungen in noch ausgesprochenerem Maße, so daß die Verwendung des C-Vitamins als Blutstillungsmittel sehr nahelag, obwohl beide Krankheiten verschiedener Art sind. Tatsächlich hilft das C-Vitamin auch hier. Die Therapie ist allerdings verschieden: beim Skorbut genügt C-haltige Nahrung zur Heilung, bei der Hämophilie hingegen muß man verhältnismäßig große Mengen von C-Vitamin in die Blutbahn einspritzen. Es wird berichtet, daß

die Blutgerinnungszeit typischer Bluter durch Vitamin C von 70 auf 5 Minuten herabgedrückt wurde. Wenn man bedenkt, in welcher Gefahr jene Leute oft schweben und wie einfach eine solche Vitamin-C-Injektion ist, dann bekommt man einen ungefähren Begriff von der Bedeutung dieser Anwendung des C-Vitamins. — Außer der Hämophilie gelingt es auch andere Blutungen zu stillen.

Es wurde im in-vitro-Versuch gefunden, daß das Hormon Adrenalin durch C-Vitamin vor Oxydation geschützt werden kann. Nun entstehen aus adrenalinähnlichen Stoffen durch Luftzutritt rotbraune bis schwarzbraune Farbstoffe (Melanine), die normalerweise in die Haut eingebettet sind und ihre Farbe bedingen. Bei *Nebennierenerkrankungen* kommt es infolge *krankhaft gesteigerter Farbstoffbildung* oft zu abnormalen Hautfärbungen (Pigmentierungen). Aus dem gehäuften Auftreten des C-Vitamins in der Nebenniere und seiner Schutzwirkung in vitro hat man nun geschlossen, daß es auch bei dem physiologischen Vorgang der Farbgebung eine regulierende Wirkung hat. Man hat daher bei solchen Pigmentierungen Vitamin C verabreicht. Die Überlegung war vollkommen richtig gewesen; denn die krankhaften Verfärbungen verschwanden.

Es ist aus den beschriebenen Beispielen klargeworden, daß die Anwendung der nicht oder nur bedingt spezifischen Therapie mit Vitaminen nicht ganz wahllos und willkürlich geschehen ist. Es waren doch stets gewisse Überlegungen und Analogieschlüsse vorausgegangen. Das wird auch für weitere neuartige Anwendungen die Voraussetzung sein!

Das beste Heilmittel aber ist und bleibt stets die *Vorbeugung*. Es liegt daher auf der Hand, den Körper *besonders dann* reichlich mit Vitaminen zu versorgen, *wenn ein gesteigerter Bedarf* zu erwarten ist. Schwangerschaft, Erkrankungen mancherlei Art, Blutverluste und andere mehr gehören hierher. In vielen Fällen wird der Arzt die Vitamine in konzentrierter Form anwenden müssen, damit die Wirkung genügend rasch und stark einsetzt. Derartige hochkonzentrierte, in ihrer Wirksamkeit genau bekannte Vitamin-

präparate stellt die pharmazeutisch-chemische Industrie fast aller Länder in reichlichem Ausmaß dar, so daß wir eher an Überfluß als an Mangel leiden. Es muß aber betont werden, daß die *Anwendung von hochkonzentrierten Vitaminpräparaten industrieller Herkunft nur dem Arzt überlassen werden darf.*

Wie die *normale Versorgung* am besten geschieht, das brauchen wir hier nicht ausführlich zu bringen; denn das kann man aus den obigen Zeilen selbst herauslesen. Wir wollen zur Vermeidung von Mißverständnissen und Übertreibungen indessen noch auf einige weitere Gesichtspunkte aufmerksam machen.

E. Einiges über die menschliche Ernährung.

Die folgenden, unsere Betrachtungen abschließenden Zeilen werden keinen ins einzelne gehenden Speisezettel bringen. Sie werden fernerhin nicht den Versuch machen, die menschliche Ernährung auch nur andeutungsweise zu schildern; denn darüber kann man ein eigenes Buch schreiben. Ihr Zweck ist vielmehr der, vor Übertreibungen zu warnen, die etwa dadurch zustande kommen, daß man die Ernährung nunmehr nur noch vom Standpunkt der Vitamine aus betrachtet. Da die Pflanze alle Vitamine in ausreichender Menge enthält, da außerdem bei der üblichen Zubereitung durch Kochen ein nicht unbeträchtlicher Teil zerstört wird, liegt z. B. nichts näher als der Schluß, daß vegetarische oder Rohkost die einzig richtige Ernährung sei. Wir werden aber sehen, daß die Anhänger dieser Strömungen, die in der Lehre von den Vitaminen wahrscheinlich eine vollkommene Bestätigung ihrer Ansichten erblickt haben, ebensowenig Anspruch auf die einzig richtige Ernährungsweise haben wie etwa diejenigen, die einer überwiegenden Fleischkost huldigen (und eigentlich durch die Vitaminlehre schon widerlegt sind).

Wenn wir die Lebensweise der verschiedenen Völker unserer Erde überblicken, dann erkennen wir ohne weiteres, daß man nicht von *der*, sondern höchstens von *einer* richtigen Ernährung sprechen kann; denn sie ist in außerordentlichem Maße von Klima, Boden und den sonstigen Verhältnissen ab-

hängig. Zwischen der Nahrung eines Europäers, Inders oder Japaners bestehen z. B. ganz grundsätzliche Unterschiede, wobei nicht nur die Zusammensetzung, sondern auch der Energieinhalt (gemessen an dem Kalorienwert) verschieden ist. Dabei ist es aber nicht so, daß die Leistungsfähigkeit parallel geht mit der Üppigkeit der Nahrung. Im Gegenteil, man muß sich immer wieder wundern, wieso es primitive Völker zuwege bringen, mit ganz geringen Energiemengen auf die Dauer schwere körperliche Arbeit zu leisten. Wir erkennen daran, daß auch konstitutionelle Unterschiede hereinspielen, und sehen vor allem, daß der Mensch von einer außerordentlichen Anpassungsfähigkeit ist. Im großen ganzen hat er seine Ernährung, wie wir heute auf Grund unserer wissenschaftlichen Erkenntnis sagen können, ganz zweckmäßig gestaltet. Dabei hat ihn sein mehr oder minder unbeirrbarer Instinkt geleitet, so wie wir es heute noch beim Tier beobachten können. *Das moderne Rüstzeug der Wissenschaft gibt uns nun nicht nur die Möglichkeit, dieses instinktmäßige Handeln zu verstehen, sondern ist auch die Grundlage des weiteren verstandesmäßigen Ausbaues unserer Ernährungsweise.*

Haben uns die Mangelkrankheiten einerseits überzeugt, daß in vielen Fällen rohe Pflanzenkost vorzuziehen ist, so wissen wir andererseits, daß die Verdauung durch vorheriges Kochen oft weitgehend erleichtert und gefördert wird. Fleisch z. B. wird in gekochtem Zustand rascher und leichter verdaut als in rohem, wobei natürlich viel Nervenkraft gespart wird. Wir wissen ferner, daß manche Pflanzeneiweiße (gegenüber tierischen) minderwertig sind (z. B. die von Erbsen oder Bohnen). Vegetarische Nahrung kann daher unter Umständen zu einem Mangel an vollwertigem Eiweiß (mit all seinen Folgeerscheinungen) führen. Weiterhin sei nochmals daran erinnert, daß die pernizöse Anämie nur durch ein tierisches Präparat, nämlich durch Leber, geheilt werden kann, ein pflanzliches Heilmittel gibt es nicht. Überhaupt können Organ-Nährschäden des Menschen sehr oft durch die Verabreichung von gleichartigen tierischen Organen geheilt werden, weil diese die fehlenden Stoffe *fertig* enthalten.

Diese wenigen Beispiele dürften, zusammen mit den Ergebnissen der Vitaminforschung, genügen, um die *Nachteile jeder einseitig betonten Ernährung* klarzulegen. Pflanzliche und tierische, gekochte und rohe Nahrung kommen der idealen Kost am nächsten! Denn es kommt nicht nur auf die Vitamine oder den Energieinhalt der Kost an, sondern auch auf das Eiweiß, die Fette, die Kohlehydrate, die anorganischen Stoffe und eine Reihe chemisch noch unbekannter Nahrungsbestandteile. Mit anderen Worten: *in dem Zusammenspiel der einzelnen Nährstoffe liegt das Wesen der richtigen Ernährung.*

So wie jedes Lebewesen auf die Erhaltung seiner Art eingestellt ist, muß auch der Mensch an ein möglichst gutes Gedeihen seiner Nachkommenschaft denken. Es gilt also, die Ernährung der Mutter und des Kindes in entsprechender Weise zu leiten. Das Tier handelt *instinktmäßig* an der *Erhaltung* seiner Art, der Mensch mit seinem Verstand und seinem Wissen kann sich höhere Ziele stecken: er kann an eine *bewußte Höherentwicklung* denken. Es kommt mit anderen Worten bei der Sorge um unsere Nachkommenschaft nicht allein darauf an, daß das Kind nicht irgendwie Mangel leidet, nein, es gilt vor allem, aus den erblich bedingten Anlagen das Bestmögliche herauszuholen. Eine derartige Höherentwicklung des Menschen — sei es als Einzelner, sei es als Volk — hat somit auch eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen zur notwendigen Voraussetzung!

Übersicht über die Vitamine und die Vitamin-Mangelkrankheiten.

In dieser Tabelle sind außer den oben beschriebenen auch diejenigen Vitamine angeführt, deren tatsächliche Existenz vielfach nicht genügend begründet ist. Auch die synthetischen, von den natürlichen Vitaminen verschiedenen Präparate mit Vitaminwirkung sind angegeben. — Schmp. = Schmelzpunkt.

I. Fettlösliche Vitamine.

	Wichtigstes Vorkommen	Eigenschaften	Optimaldosis für den Menschen	Krankheitsbild
<i>Vitamin A:</i> Anti-xerophthalmisches, antiinfektiöses, Epithel-schutz-Vitamin . . .	Milch, Butter, Lebertran	$C_{20}H_{30}O$ Öl	Sauerstoff-, saure-, lichtempfindlich. — Weniger alkaliempfindlich.	
<i>Pro-Vitamine A:</i> α -Karotin	rotes Palmöl, Teeblätter, Karotten.	$C_{40}H_{56}$ Spez. Drehung: = +380° Schmp. 187°		
β -Karotin	Karotten, grüne Pflanzen	$C_{40}H_{56}$ Spez. Drehung: = 0°	Im allgemeinen weniger empfindlich als das Vit. A selbst	Schädigung der Epithelzellen im allgemeinen. — Einzeler-scheinungen: Xerophthalmie (Verhornung und Austrocknung der Bindehaut, Versie-nung der Tränenrüsen und Infektion). Hemeralopie (Nachtblindheit). Kolpokera-tose (Dauerbrunst). Mangel-hafte Fortpflanzung. All-gemeine Anfälligkeit gegen Infektionen.
γ -Karotin	Maiglöckchen, Karotten	$C_{40}H_{56}$ Spez. Drehung: = 0° Schmp. 178°		
Kryptoxanthin	gelber Mais, Paprika	$C_{40}H_{58}O$ Spez. Drehung: = 0° Schmp. 169°		
<i>Vitamin D:</i> Antirachitisches Vitamin	Milch, Butter, Lebertran	—	10 mg	

<i>Ergosterin</i>	Hefe, Pilze, Gemüse	$C_{28}H_{44}O$ Schmelzp.: 180° Spez. Drehung: — 133°	Gegen ultraviolettes Licht sehr empfindlich. — Sauerstoff- und hitzebeständig	— 0,002 mg	Störung des Ca- und P-Stoffwechsels. — Nachlassen der Verkalkung der Knochen beim Kind, Knochenweichung beim Erwachsenen. Schädel- und Beindeformationen (X- und O-Beine. Rachitischer Rosenkranz). Mangelnde Bildung des Zahnbeines.
Vitamin D ₂ oder Kalziferol	künstlich gewonnenen	$C_{28}H_{44}O$ Schmelzp.: 117° Spez. Drehung: + 102° (in Alkohol)	—	Mehr als 0,002 mg Mehr als 0,002 mg	
Oxydationsprod. von Cholesterin .	künstlich gewonnenen	—	—	—	Samenschädigung beim Männchen.
Hydrirungsprod. von Ergosterin bzw. Vitamin D ₂ .	künstlich gewonnenen	—	—	—	Absterben der Frucht beim Weibchen.
<i>Vitamin E</i> : Anti-Sterilitäts-Vitamin, Fertilitäts- oder Fruchtbarkeits-Vitamin.	Weizenkeimlinge, Lattich, Luzerne	$C_{29}H_{40}O_2$ Kristallisiert	Gegen Luft und Hitze ziemlich beständig	—	Blutungen in der Muskulatur und Haut. Schlechte Blutgerinnung.
<i>Vitamin K</i> : Anti-hämorrhagisches Vitamin . . .	Schweinsleber, Hanfsamen, Tomaten, Kohl	—	Ziemlich beständig gegen Hitze und Luft	—	Mangelndes Wachstum.
<i>Fettlöslicher Wachstumsfaktor</i>	Milch, Weizenkeimlinge, Gras, Spinat	—	Hitzeempfindlich	—	

II. Wasserlösliche Vitamine.

<i>Vitamin B₁</i> : Anti-neuritisches Vitamin Antineurin	Reiskleie, Hefe, Weizenkleie	$C_{12}H_{16}ON_4S$ Schmelzp.: 220°	Alkali- und hitzeempfindlich. Säurebeständig	1 mg	Periberi. Muskelschwund oder Wasseransammlung, besonders im Herzmuskel. Nervenschädigung mit Lähmungen. Herzerweiterung.
---	------------------------------	--	--	------	--

	Wichtigstes Vorkommen	Eigenschaften	Optimaldosis für den Menschen	Krankheitsbild
<i>Vitamin B₂</i> : Wachstumsvitamin der Ratte . . . Laktoflavin . . . 6, 7-Dimethyl-9-d-riboflavin . . .	Herz, Leber, Nieren, Molke, Eiklar, grüne Pflanzen, Hefe. Auch synthetisch gewonnen	$C_{17}H_{20}N_4O_6$ Schmelzp.: 292° Spez. Drehung: — 115° (in Lauge)	2—3 mg	Wachstumstillstand bei der Ratte.
<i>Vitamin B₂</i> — Phosphorsäure — Eiweiß. Gelbes Oxydationsferment	wie Vitamin B ₂ , außer Milch	Kristallin Spez. Drehung: + 30°		
6, 7-Dimethyl-9-l-araboflavin . . .	Synthetisch gewonnen	Schmelzp.: 296° Spez. Drehung: — 80°	—	Gewichtsstillstand, Muskelschwäche. B ₁ , B ₃ , B ₅ -Mangel: Polyneuritis.
7-Methyl-9-d-riboflavin	Synthetisch gewonnen	Schmelzp.: 286°	—	
<i>Vitamin B₃</i> : Alkaliabiler Wachstumsfaktor der Taube	Hefe, Weizen, Gerste	—	—	Wachstumstillstand, Muskelschwäche. B ₁ - und B ₄ -Mangel: Beri-beri. B ₂ u. B ₄ -Mangel, Mangel an Antidermatitis- u. Antianämiefaktor
<i>Vitamin B₄</i> : Alkaliabiler Wachstumsfaktor der Ratte	Herz, Niere, Leber, Milch, Hefe	—	—	

<i>Vitamin B₅</i> : Alkalistabiles Wachstumsvita- min der Taube. . .	Weizen, Hefe	—	Weniger empfind- lich als B ₃	—	Wachstumsstillstand. B ₃ -, B ₅ -Mangel: Polyneuritis.
<i>Anti-Dermatis- isfaktor der Ratte</i>	Herz, Leber, Nie- re, Milch, Fisch, Hefe	—	Hitze-, saure-, luft- beständig. Licht- und alkaliempfl.	—	Hauterkrankung (Pellagra) der Ratte.
<i>Anti-anämie- scher Faktor</i>	Leber	—	Hitze- und alkali- beständig	—	Mangel an B ₂ , B ₄ -Anti-Der- matisfaktor und antianämi- schem Faktor: Pellagra. Mangela. rot.Blutkörperchen.
<i>Faktor H</i> : Hautvitamin, Seborrhöe verhö- tendes Vitamin . . .	Leber, Hefe, Milch	—	Hitzebeständig	—	Talgfluß der Haut. Entzün- dungen, Schuppenbildung, Haarausfall (Seborrhöe).
<i>Faktor J</i> : Anti-Pneumonie- faktor	Schwarze Johan- nisbeeren, Hollun- derbeeren	—	—	—	Verringerte Resistenz gegen Lungenentzündung.
<i>Faktor Y</i>	Hefe	—	Hitze- und alkali- beständig	—	Wachstumsstillstand bei der Ratte.
<i>Vitamin C</i>	Schwarze Johan- nisbeeren, Brun- nenkresse, Kartof- feln, Paprika	Schmelzp.: 192° Spez. Drehung: + 24°	Luft- und hitze- empfindlich	30 mg	Skorbut. Blutungen und Schwellungen der Muskula- tur. Knochen- und Zahn- schädigungen.
l-Rhamno- askorbinsäure	Synthetisch ge- wonnen	Schmelzp.: 199° Spez. Drehung: + 28°	Etwa wie l-Askor- binsäure	Etwa 5 mal mehr als l-As- korbinsäure	
d-Arabo-askorbin- säure	Synthetisch ge- wonnen	Schmelzp.: 174° Spez. Drehung: — 19°	Etwa wie l-Askor- binsäure	Etwa 20 mal mehr als l-As- korbinsäure	
l-Glyko-askorbin- säure	Synthetisch ge- wonnen	Schmelzp.: 194° Spez. Drehung: + 17°	Etwa wie l-Askor- binsäure	Etwa 40 mal mehr als l-As- korbinsäure	

Vitamingehalt einiger Nahrungs-, Genuß- und Futtermittel.

Die Angaben sind ohne Rücksicht darauf gemacht, ob Provitamin oder Vitamin vorliegt. Es ist zu berücksichtigen, daß der Vitamingehalt stark schwanken kann, und zwar sowohl beim Tier als auch bei der Pflanze. Ferner muß man bedenken, daß die Art des Zubereitens (besonders bei den Vitaminen B₁ und C) eine wichtige Rolle spielt. +++ = sehr hoher, ++ = reichlicher, + = mäßiger Vitamingehalt. 0 = ohne Vitamin. • = unbekannt.

	A	B ₁	B ₂	And- Fellegra	C	D	E
Schweinefleisch	0	++	+	•	•	•	++
Ochsenfleisch (Muskel)	0—+	+	+	•	0—+	•	++
Hirn (Rind, Kalb)	+	+	+	•	•	•	•
Herz (Rind, Schwein)	++	++	++	++	+	•	0—+
Leber (Rind, Kalb)	++	++	++	++	+	•	++
Nieren	+—++	++	++	++	+	•	+
Schellfisch (Fleisch)	0—+	0—+	0	++	•	+	•
" (Rogen)	++	++	•	•	•	•	•
Salm	•	•	•	++	•	•	•
Hering	•	0—+	0	++	•	0—+	•
Kuhvollmilch, roh	++	++	++	++	+	+	+
" , bestrahlt	++	++	•	•	0	++	•
" , pasteurisiert	+—++	++	++	++	0	++	++
Kondensmilch	++	++	++	++	0—+	+	++
Kuhmagermilch	+	+	+	+	0	+	+
Frauenmilch	+	+	+	+	+	+	+
Hühnerier, Dotter	++	++	0—+	+	+	0—+	•
" , Eiklar	0	0	+	•	0	+	•
Käse	+	0—+	+	•	•	•	•
Butter	++	0	•	•	0	+	++
Rahm	++	0—+	•	•	•	+	++
Ochsenfett	++	0	•	•	•	0—+	•
Pferdefett	+	0	0	•	•	•	•
Hammelfett	0—+	0	0—+	•	0	0	0
Schweinefett	+—++	0	+	•	0	•	0—+
Speck	0—+	0	0—+	•	0	•	0
Dorschlebertran und andere	++	0	•	•	0	+	0—+

	A	B ₁	B ₂	Anti-Pellagra	C	D	E
Linsen, gedörrt.	+	+	+	+	0+	+	+
Grünkohl	+	+	+	+	+	0+	+
Weißkohl, frisch (ohne grüne Blätter)	+	+	+	+	+	+	+
" , gekocht	0	0	0	0	0	0	0
Wirsingkohl	0	0	0	0	0	0	0
Rotkraut	0	0	0	0	0	0	0
Sauerkraut, roh	0	0	0	0	0	0	0
" , gekocht	0	0	0	0	0	0	0
Rosenkohl	+	+	+	+	+	+	+
Blumenkohl	+	+	+	+	+	+	+
Spinat, roh	+	+	+	+	+	+	+
" , Konserven	+	+	+	+	+	+	+
Tomaten, roh	+	+	+	+	+	+	+
" , gedörrt.	+	+	+	+	+	+	+
" , Konserven	+	+	+	+	+	+	+
Kopfsalat (Lattich)	+	+	+	+	+	+	+
Endiviensalat	+	+	+	+	+	+	+
Wasserkresse	+	+	+	+	+	+	+
Karotten, jung.	+	+	+	+	+	+	+
Kohlrabi	0	0	0	0	0	0	0
Gurken	0	0	0	0	0	0	0
Rettich	+	+	+	+	+	+	+
Kürbis	+	+	+	+	+	+	+
Kartoffeln	0	0	0	0	0	0	0
Spargel, roh	0	0	0	0	0	0	0
" , gekocht	0	0	0	0	0	0	0
Mangold	+	+	+	+	+	+	+
Sellerie, roh	+	+	+	+	+	+	+
Zwiebeln	0	0	0	0	0	0	0
Rhabarber	0	0	0	0	0	0	0
Pfifferlinge	+	+	+	+	+	+	+
Steinpilze	0	0	0	0	0	0	0
Champignon	+	+	+	+	+	+	+

